

# Analiza troška bolesti COVID-19 u hospitaliziranih pacijenata

---

Udovičić, Luca

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:961071>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Luca Udovičić**

**Analiza troška bolesti COVID-19 u  
hospitaliziranih pacijenata**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić i suvoditeljstvom dr.sc. Vanese Benković.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Petri Turčić na stručnoj pomoći, savjetima i strpljenju prilikom izrade ovoga rada. Posebno se zahvaljujem dr.sc. Vanesi Benković na uloženom trudu i vremenu, zato što je svakodnevno odgovarala na moja pitanja, te na svim stručnim prijedlozima i korisnim savjetima koji su mi pomogli u izradi ovoga rada.*

*Hvala ti što si bio uz mene, podržavao sve moje odluke i podupirao me na putu prema cilju.*

*Hvala svim mojim prijateljima koji su bili uz mene, pružali mi podršku i uljepšali vrijeme studiranja.*

*Najviše hvala mojoj obitelji koja od prvog dana vjeruje u mene i podržavaju me u svakom trenutku. Hvala vam što ste bili tu za mene i poticali me da slijedim svoje snove.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Covid-19</b> .....	2
<b>1.1.1. Struktura</b> .....	3
<b>1.1.2. Patogeneza</b> .....	4
<b>1.1.3. Dijagnostika</b> .....	6
<b>1.2. Analiza troška bolesti</b> .....	7
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	11
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	13
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	15
<b>4.1. Dijagnostičko-terapijska skupina (DTS)</b> .....	16
<b>4.2. Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB-10)</b> .....	19
<b>4.3. Analiza i prikaz troškova</b> .....	23
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	27
<b>6. POPIS KRATICA</b> .....	30
<b>7. LITERATURA</b> .....	33
<b>8. SAŽETAK</b> .....	37
<b>TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD</b> .....	40

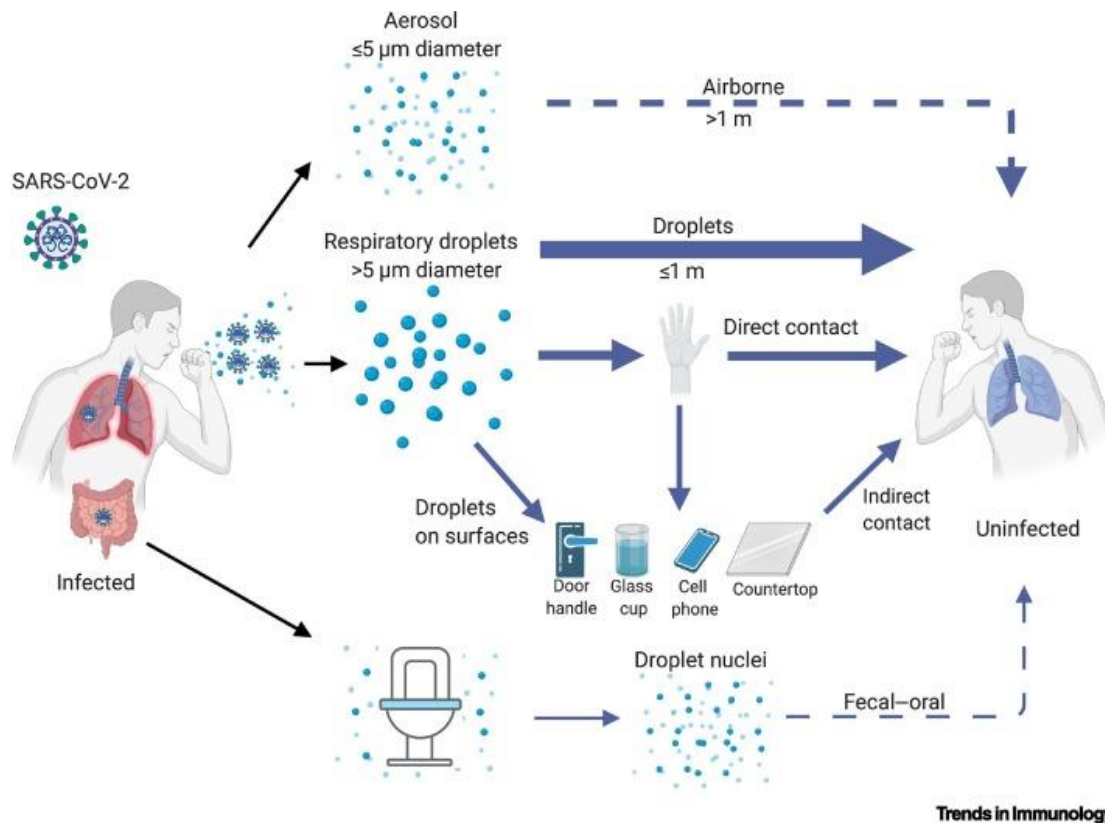
## **1. UVOD**

## 1.1. Covid-19

U Wuhanu, glavnom gradu kineske provincije Hubei, krajem 2019. izbila je epidemija nove bolesti. Ova respiratorna bolest nepoznate etiologije brzo je uzela maha i počela se širiti cijelim svijetom. Nedugo nakon, početkom 2020., Svjetska zdravstvena organizacija, WHO, ovoj bolesti dodjeljuje naziv COVID-19, eng. *coronavirus disease-19*. Uzročnik ove bolesti je novi koronavirus SARS-CoV-2, eng. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*. Nedugo zatim, početkom ožujka 2020. proglašena je globalna pandemija koja još uvijek traje. U proteklih nešto više od dvije godine COVID-19 proširio se u 225 zemalja i teritorija, te zarazio preko 551 milijun ljudi, dok je zbog posljedica zaraze korona virusom do sad umrlo više od 6 milijuna ljudi (<https://www.worldometers.info/>, Esakandari i sur., 2020; Vince, 2020).

Koronavirusi imaju četiri potporodice: alfa, beta, gama i delta. Alfa i beta koronavirusi potječu od sisavaca, dok su gama i delta koronavirusi identificirani kod svinja i ptica. Beta koronavirusi se također nazivaju šišmiš koronavirusi. Koronavirusi uzrokuju respiratorne i crijevne infekcije. Ovi virusi u ljudi su otkriveni 1960-ih. Naziv su dobili zbog svoje krunaste strukture koju tvore spike proteini na njihovoj površini. Ti proteini igraju važnu ulogu u infektivnosti virusa. Većina virusa iz ove skupine izaziva blage respiratorne probleme poput simptoma sličnih prehladi. Pojedini sojevi kao što su SARS-CoV (koronavirus s teškim akutnim respiratornim sindromom, 2002.) i MERS-CoV (koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma, 2012.), te novi SARS-CoV-2 mogu biti životno opasni za ljude (Chung i sur., 2021; Esakandari i sur., 2020).

Za najnoviji korona virus, SARS-CoV-2, smatra se da se prirodno razvio iz koronavirusa šišmiša. Ovaj virus je manje smrtonosan od SARS-CoV, ali se prenosi puno lakše i brže (kapljičnim putem, aerosolom, direktnim i indirektnim kontaktom, fekalno-oralnim prijenosom) (Slika 1). Osim prijenosa s bolesnih ljudi, ovaj se virus prenosi i s asimptomatskih bolesnika, te s osoba koje su u fazi inkubacije. Pretežito inficira dišne putove, uzrokujući blage do teže simptome, uz ponekad smrtni ishod. Najčešći simptomi bolesti COVID-19 su vrućica, kašalj, gubitak okusa i mirisa, umor i dispneja, dok su teški simptomi popraćeni sistemskom infekcijom i upalom pluća. Epidemiološka istraživanja dosad su procijenila da razdoblje inkubacije iznosi do 14 dana nakon izlaganja uzročniku, s prosječnim trajanjem inkubacije od četiri do pet dana. Dugo razdoblje inkubacije i nedostatak ili umjereni simptomi veoma otežavaju identifikaciju zaraženih osoba (Chung i sur., 2021; Cui i sur., 2019; Harrison i sur., 2020; McIntosh, 2020; Vince, 2020).



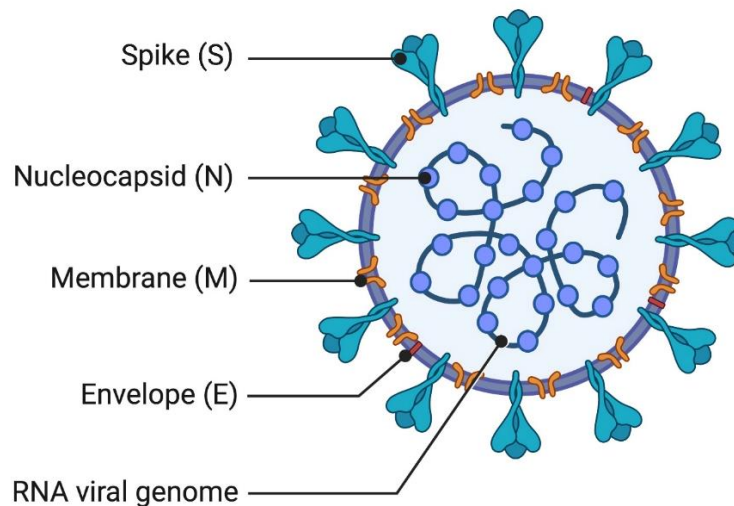
Slika 1: Prikaz različitih puteva transmisije virusa SARS-CoV-2 (preuzeto iz Harrison i sur., 2014)

### 1.1.1. Struktura

Struktura novootkrivenog virusa SARS-CoV-2 je jednolančana pozitivna RNA. Genom ovog virusa sadrži 27-32 kb, te je veći od svih dosad otkrivenih RNA virusa. Genom ovog virusa poklapa se 80% s genom SARS-CoV i 96% je sličan korona virusu šišmiša (BatCoV).

Studije o novom virusu su otkrile da je glikoprotein vanjske membrane kao glavni čimbenik adhezije virusa u interakciji s različitim metama u stanicama domaćina kao što su ACE2, Ezrin, CD26, ciklofilini i drugi čimbenici stanične adhezije. Nakon vezanja na stanični receptor, virus u stanicu ulazi endocitozom ili fuzijom stanične membrane. Ovaj virus u svojoj strukturi sadrži četiri ključna proteina. Spike protein (S) omogućuje vezanje na receptor i fuziju membrana virusa i stanice domaćina. Spike protein je homotrimerni fuzijski protein klase I koji se sastoji od dvije podjedinice, S1 i S2, a između njih se nalazi S2'. To je mjesto cijepanja glikoproteina koje u svim korona virusima cijepaju proteaze domaćina, što je presudno za daljnju aktivaciju proteina koji omogućavaju fuziju membrane virusa i stanice domaćina. Protein M je sastavni dio virusne membrane, pruža joj potporu i najzastupljeniji je u građi virusa. Protein N se veže na virusnu RNA i omogućava stvaranje nukleokapside, te ima ulogu

u replikaciji RNA i mRNA. E protein je mali membranski protein koji je nužan za sklapanje i oslobađanje viriona. Uz ova četiri strukturna proteina, SARS-CoV-2 sadrži još šesnaest nestrukturnih proteina (nsp1-16) koji čine proteaze, RNA-ovisne RNA polimeraze, nukleazu, helikazu i metiltransferazu (Slika 2) (Chung i sur., 2021; Vučinić i sur., 2022; Wang i sur., 2020).



Slika 2: Struktura virusa SARS-CoV-2 (preuzeto iz King i sur., 2020)

### 1.1.2. Patogeneza

Veliki broj provedenih kliničkih istraživanja utvrdio je proces patogeneze novog virusa SARS-CoV-2. Virus dopire do pluća, inficirajući cijeli dišni sustav, prvenstveno sluznicu grkljana i nosne šupljine. Nakon infekcije dišnog sustava virus ulazi u perifernu krv kroz pluća, te ide do organa koji eksprimiraju ACE2 receptore, kao što su srce, pluća, gastrointestinalni trakt i bubrežni sustav (Ochani i sur., 2021). Prema najnovijim studijama, tri elementa sudjeluju u ulasku novog SARS-CoV-2 u stanice: receptor ACE2, receptor neuropilin-1 (NRP1) i receptor transmembranske proteaze serina 2 (TMPRSS2). Uloga NRP1 i TMPRSS2 je koreceptorska, oni omogućuju SARS-CoV-2 da uđe u stanice i zatim izazove virusnu infekciju. Lijekovi koji ometaju interakciju spike proteina i ovih ulaznih točaka mogu inhibirati virusnu invaziju (Alotaibi, 2022).

ACE2 je glavni virusni receptor spike proteina koji osigurava ulaznu točku za SARS-CoV-2. Ti receptori nalaze se u mnogim vrstama stanica i tkiva, uključujući pluća, krvne žile,



srce, jetru, bubrege i gastrointestinalni trakt. Receptor pronalazimo i u epitelu koji oblaže pluća, nos i usta, a visoko je izražen i u pneumocitima tipa II koji se nalaze u alveolama. Korištenje receptora ACE2 kao ulaz u stanice, dovodi do smanjenja funkcija tih receptora te posljedično do smanjenja hidrolize angiotenzina-II (Ang II). Povećanje broja molekula Ang II u organizmu, povećava propusnost krvnih žila te uzrokuje ozljedu i upalu tkiva. Smatra se da je kod bolesnika s teškim COVID-om ovo jedan od razornih čimbenika. ACEI lijekovi, lijekovi koji inhibiraju ACE poput ramiprila, enalaprila i lizinoprila, inhibicijom proizvodnje Ang II mogu prevenirati ozljede koje uzrokuje (Amraei i sur., 2021; Esakandari i sur., 2020; Qiao i sur., 2020).

ACE 2 nije jedini enzim koji ima mogućnost hidrolizirati Ang I ili Ang (1-9) do Ang (1-7), tu sposobnost imaju još neprilizin, prolilkarboksipeptidaza i prolilendopeptidaza. Ukoliko bi se u osoba zaraženih COVID-19 virusom povećala aktivnost ovih enzima u plućima, smatra se da bi to moglo nadomjestiti smanjenu funkciju ACE2. U osoba zaraženih COVID-19, otkrivene su veće razine ekspresije neprilizina u plućnom tkivu posebno u membrani plućnih epitelnih stanica, nego kod zdravih osoba. Osim što neprilizin ima negativan učinak na proizvodnju Ang II, on cijepa i inaktivira neke druge vazoaktivne peptide kao što su supstance P i endotelin. Također ima sposobnost razgrađuje i inaktivacije bradikinina, čija je uloga kontrakcija nevaskularnog glatkog mišića bronha i crijeva, ali može igrati ulogu i u mehanizmu boli. Smatra se da bi pomoću neprilizina mogli kontrolirati težinu bolesti COVID-19.

Prolilkarboksipeptidaza i prolilendopeptidaza su peptidaze koje eksprimirane u leukocitima, ali su pronađene u plućima, jetri i bubrezima. Ovi enzimi mogli bi igrati zaštitnu ulogu kod ozljeda induciranih Ang II jer mogu inducirati pretvorbu ovog peptida u Ang(1-7) (Esakandari, 2020).

Analiza olfaktornog epitela ljudi koji su umrli od COVID-19 infekcije dokazala je da novi koronavirus cilja stanice koje proizvode neuropilin-1 (NRP1) u nosnoj šupljini. Pretpostavka je da je gubitak mirisa posljedica prekomjernog ulaska virusa i infektivnosti stanica olfaktornog epitela (Alotaibi, 2022).

Uz ACE2 mogući ulazni virusni receptori su DC-SIGN (CD209), CD147 i L-SIGN (CD209L). DC-SIGN u najvećem broju nalazimo u alveolarni, tkivnim i dermalnim makrofagima, mononuklearnim stanicama periferne krvi i dendritičkim stanicama, dok je L-SIGN u velikom broju nalazimo u alveolarnim stanicama tipa II i endotelnim stanicama pluća, jetre i limfnih čvorova. CD147 je transmembranski glikoprotein tipa II koji pripada

superporodici imunoglobulina, Važna uloga ovog glikoproteina je u prepoznavanju u diferencijaciji stanica, a pronalazimo ga u eritrocitima i endotelnim stanicama mozga (Esakandari i sur., 2020; Qiao i sur., 2020).

### 1.1.3. Dijagnostika

Kašalj, temperatura, slabost i bolovi u mišićima najčešći su ukazatelji na početku zaraze COVID-19. Drugi mogući simptomi su iskašljavanje bronhijalne sluzi s krvlju, groznica, proljev, poteškoće s disanjem, te gubitak okusa i mirisa. Kod svih zaraženih osoba nisu prisutni isti simptomi. Kod zaraze novim virusom SARS-CoV-2 u odnosu na već poznate viruse iste skupine, dolazi do infekcije donjeg dišnog sustava ubrzo nakon pojave simptoma gornjih dišnih puteva kao što su grlobolja, kihanje i curenje nosa. Kod manjeg broja pacijenata primijećene su gastrointestinalne tegobe poput proljeva (Alotaibi, 2022).

Kod pacijenata zaraženih virusom SARS-CoV-2 uočene su brojne biokemijske promjene. U istraživanjima su otkriveni mnogi biomarkeri koji su značajni za utvrđivanje infekcije virusom SARS-CoV2, oni također mogu ukazivati na opseg bolesti. Infekcija COVID-19 istražuje se nizom pristupa, molekularnim, serološkim, radiološkim i mikrobiološkim.

U molekularnoj dijagnostici detekcija virusa odvija se ampifikacijom virusne nukleinske kiseline ili sekvence RNA korištenjem tehnike lančane reakcije polimeraze s reverznom transkriptazom (RT-PCR). Bris za dijagnostiku se uzima kroz nazalni ili oralni put u gornji dišni sustav. Za bolesnike s mehaničkom ventilacijom, uzorci se prikupljaju kroz iskašljavanu sluz i bronhoalveolarnim ispiranjem donjih dišnih putova. Nakon 2 do 8 dana od zaraze virusom, rezultati RT-PCR općenito pokazuju pozitivne rezultate (Alotaibi, 2022).

Kod serološke dijagnostike, u laboratoriju se pretražuju antitijela kod pacijenata. Detekcija se provodila CLIA metodom, to jest kemiluminiscentnim imunotestom, To je test visoke kliničke osjetljivosti za kvalitativno određivanje IgM i IgG protutijela u na novi koronavirus SARS-CoV-2 u uzorku krvi zaražene osobe. Na početku pandemije ovaj tip dijagnostike smatrao se dodatnom dijagnostičkom metodom (Alotaibi, 2022).

U imunodijagnostici sve popularniji postaju postaju brzi dijagnostički testovi zbog svoje praktičnosti i jednostavnosti korištenja izvan dijagnostičkih laboratorija. Većina ovakvih testova se temelji na „lateral flow“ imunološkom određivanju, LFIA, engl. *lateral flow*

*immunoassay* metodi. Uzorci za ovakve testove su slina, bris nosa ili krv zaražene osobe. Velika prednost su rezultati u vrlo kratkom vremenu, ali uz takve testove nije uvijek moguće jednoznačno odrediti zarazu koronavirusom.

Uspostavljanje dijagnoze radiološkim pristupom temelji se na postojanju kliničkih promjena kod pacijenata za koje se vjeruje da su zaraženi korona virusom. Mikrobiološke metode, posebno dijagnostika putem virusne kulture, temelji se na odvajanje virus SARS-CoV-2 od drugih staničnih linija čime se pospješuje rast i replikacija traženog virusa (Alotaibi, 2022).

U ovom radu osim kliničko dijagnostičkog profila, također se bavimo i troškovima koje je COVID-19 generirao u hrvatskom zdravstvu, te na tom tragu u slijedećem poglavlju prezentirat ćemo dimenzije vezane za taj dio.

## **1.2. Analiza troška bolesti**

Analiza troška bolesti (eng. *Cost of illness* ili *Burden of disease*, COI) je metoda koja nam pruža uvid na ekonomski teret određene bolesti na zdravstveni sustav neke države ili zajednice. Takve analize su vrlo važne jer ukazuju koliko se sredstava treba izdvajati za određene bolesti i na koji način strukturirati prioritete zdravstvene politike države te poboljšati efikasnost zdravstvenog sustava preraspodjelom sredstava. Analiza troška bolesti važna je za pokušaj procjene budućih događaja kao što su budućí ishodi i budućí troškovi, kako bi se bolje i kvalitetnije planiralo resurse (ljude, vrijeme i novac). Iz analize troška bolesti možemo odlučiti kojoj terapijskoj opciji dati prednost, identificirati određeni problem ili otkriti da li bolest uključuje veći društveni ili medicinski trošak. Ovaj tip analize obuhvaća razne aspekte utjecaja određene bolesti na zdravstvene ishode i kvalitetu života bolesnika, a glavni cilj joj je procijeniti ekonomski teret koji ta bolest nosi društvu i/ili nekom zdravstvenom tijelu poput HZZO-a, bolnice ili cijelog zdravstvenog sustava. Važno je kroz ovu analizu prepoznati, identificirati, izmjeriti, nabrojati i procijeniti troškove i sve moguće ishode koju bolest i njeni komorbiditeti uzrokuju radi što boljeg prikaza ekonomskog tereta bolesti. Sve ovo može dati uvid u efikasnost zdravstvenih intervencija kojima je cilj smanjenje troška bolesti, kao i uvid u područja koja mogu omogućiti optimizaciju upravljanja troškovima i ishodima (Changik, 2014).

U svakoj zdravstveno ekonomskoj analizi uglavnom postoje dvije dimenzije: ishodi i troškovi.

Zdravstveni ishodi u ovakvom tipu analize najčešće mortalitet ili morbiditet, ili neki ishod specifičan za određenu bolest, na primjer smanjenje tlaka kod hipertenzije, opće preživljenje kod neke onkološke dijagnoze i slično. Zdravstveni ishodi koji se također mogu koristiti su primjerice: YLL (eng. *years of life lost*) - godine izgubljenog života zbog preuranjene smrti, koji mjeri teret fatalnih ishoda i YLD (eng. *years lost to disability*) - godine izgubljenog života zbog morbiditeta, kojim se procjenjuju ne-fatalni ishodi. Također, mjere koje kombiniraju i standardiziraju dobivene zdravstvene ishode su QALY (eng. *quality-adjusted life years*) i DALY (eng. *disability-adjusted life years*).

QALY ukazuje na zdravstvene dobrobiti odnosno kvalitetne godine života koje se određuju pomoću probitka i godina života. Probitak (u engleskom farmakoekonomskom vokabularu *utility*) je indeks koji se procjenjuje prema skali od 1 ( $\mu$ , potpuno zdravlje) do 0 (smrt) i to je alternativan način mjerenja posljedica terapijskog postupka, odnosno promjene u percepciji zdravlja ili bolesti radi neke intervencije ili pak ne poduzimanja ničega. Vrijednost određenog zdravstvenog stanja može se procijeniti korištenjem niza tehnika kao što su *Standard Gamble*, *Time Trade-Off* ili *Rating Scale*, ili pomoću prethodno ocjenjivanih sustava za samprocjenu zdravstvenog stanja (npr. HUI, EQ-5D). Osnovna ideja za izračun QALY-a je jednostavna: pretpostavlja da godina života proživljena u potpunom zdravlju vrijedi 1 QALY, dok svaka godina života u stanju manjem od potpunog zdravlja vrijedi manje od 1. (Changik, 2014; Prieto i Sacristán, 2003)

$$\text{godina života} \times \text{probitak} = \text{QALY}$$

DALY je mjera koja ukazuje na gubitak godina zdravlja odnosno ilustrira negativne učinke određenog stanja zbog bolesti ili ozljede. DALY je zbroj dva druga zdravstvena indikatora: YLL i YLD. DALY se najčešće koristi da bi se kvantificirao teret neke bolesti na razini populacije (Changik, 2014; Fox-Rushby i Hanson, 2001).

Iako su QALY i DALY izrazito korisne mjere za procjenu zdravstvenih ishoda, u Hrvatskoj se ishodi još uvijek ne kvantificiraju u QALY-u i DALY-u. Pretpostavljamo da je jedan od razloga taj što se u procjeni zdravstvenih tehnologija (lijekova i pomagala) radi odlučivanja o stavljanju na listu (financiranju od strane HZZO-a) ne koristi niti QALY niti DALY. Drugi razlog može biti taj što u Hrvatskoj za većinu bolesti nemamo registar bolesnika koji bi olakšao izvođenje ovakvih tipova istraživanja.

Analize troška bolesti uglavnom raspoređuju troškove u tri kategorije: izravne, neizravne i nematerijalne troškove. Nematerijalni troškovi su troškovi povezani s boli i patnjom, a imaju utjecaj na kvalitetu života. Budući da je nematerijalne troškove teško kvantificirati u ovakvim analizama, uglavnom se analize fokusiraju na izravne i neizravne troškove (Changik, 2014; Turčić i sur., 2016).

Kategoriju izravnih troškova možemo podijeliti na zdravstvene i nezdravstvene troškove. Zdravstveni troškovi su troškovi medicinske skrbi za pacijentovu dijagnozu, liječenje i rehabilitaciju, dok nezdravstveni uključuju troškove kao što su prijevoz pacijenta, preseljenje, gubici imovine i neformalna skrb bilo koje vrste. Procijenjeno je da su izravni troškovi povezani s kroničnim bolestima veći od troškova za akutne bolesti. Kronične bolesti su bolesti koje zahtijevaju dugotrajnu terapiju u odnosu na akutne bolesti, te često zahtijevaju liječničku intervenciju i razne pretrage (Changik, 2014; Diminić-Lisica i Rončević-Gržeta, 2010).

U farmakoekonomskom smislu neizravni troškovi su oni vezani uz gubitak radne sposobnosti ili nemogućnosti obavljanja svakodnevnih poslova, to su troškovi koji koje snosi pojedinac, obitelj, društvo ili poslodavac zbog smanjenje produktivnosti uslijed morbiditeta ili mortaliteta.

Osim navedenih dva tipa troškova, u farmakoekonomskoj analizi važne su i perspektive iz kojih se provode farmakoekonomske analize. Farmakoekonomske studije mogu se provoditi iz različitih perspektiva, koje za svoju analizu uključuju različite stavke troškova. Ove perspektive mogu prikazati troškove koje neka bolest nosi za društvo, zdravstveni sustav ili nekog trećeg. U ovom radu perspektiva izračuna je ona plaćatelja, što je HZZO.

Pristupi analizi troška bolesti mogu biti bazirani na prevalenciji i incidenciji, ovisno o načinu na koji se koriste epidemiološki podaci. Najčešće se koriste analize bazirane na prevalenciji, na taj način se procjenjuje ekonomski teret određenog stanja u nekom razdoblju, uglavnom godinu dana.. Ovakve studije procjenjuju broj smrtnih slučajeva i hospitalizacija koje se mogu pripisati bolestima u određenoj godini, a zatim procjenjuju troškove koji proizlaze iz tih smrti ili hospitalizacija, također su u analize uključeni i ostali troškovi poput dijagnostike, preventive, troškovi liječenja u vanbolničkom okruženju (primarna zdravstvena zaštita, kućna njega, rehabilitacija) i slično... Prevalencijske studije određuju broj oboljelih od neke bolesti u određenom trenutku ili u vremenskom razdoblju u odnosu na cijelu populaciju. Studije temeljene na incidenciji procjenjuju broj novih slučajeva smrti ili hospitalizacije u određenoj godini i primjenjuju procjenu životnih troškova stanja na te nove slučajeve od

početka do nestanka bolesti (izlječenja ili smrti). Analize bazirane na incidenciji procjenjuju vjerojatnost da zdrava osoba oboli od promatrane bolesti kroz određeni period praćenja. Računa se kao broj novooboljelih u definiranom periodu podijeljen s veličinom populacije u riziku na početku praćenja. Oba pristupa možemo koristiti za prikaz troška bolesti u tekućoj godini, ali pristup temeljen na prevalenciji prikazuje trošak bolesti prošlosti za određenu godinu, dok studije temeljene na incidenciji općenito procjenjuju trošak bolesti u određenoj nadolazećoj godini (Changik, 2014). U ovom radu koristit će se prevalencijski pristup iz odabranog prigodnog uzorka hospitalizacija.

Studije još možemo podijeliti na retrospektivne ili prospektivne, ovisno o odnosu početka provođenja studije i prikupljanja podataka za istu. Ukoliko se radi o retrospektivnom pristupu su se svi relevantni događaji već dogodili u trenutku početka izrade studije. Svi potrebni podatci se mogu prikupiti. Dok na drugu stranu, kod prospektivnog pristupa relevantni događaji se još nisu dogodili na početku analize. Takav pristup zahtjeva prikupljanje podataka praćenjem pacijenata kroz određeno vrijeme. Glavna prednost retrospektivnog pristupa je financijska. Za takvu studiju je potrebno manje novaca i vremena jer su relevantni događaji već dogodili, te ćemo i ovdje koristiti taj pristup.

Analize troška bolesti su deskriptivne studije. Cilj im je dati ideju o ekonomskom teretu kroz preciziranje, vrednovanje i izračunavanje troškova određenog problema. One nam daju uvid u informacije koje podupiru dosadašnje načine postupanja kada se radi o određenoj indikaciji ili mogu donijeti neke sasvim nove zaključke. Glavni cilj je razviti znanstvenu metodologiju kvantificiranja troškova i učinka kako bi mogli odrediti faktore koji doprinose povećanju troškova i pripomoći u donošenju odluka za budućnost. Ovakve analize igraju značajnu ulogu u razvoju zdravstvene politike, prikazuju troškove za određenu bolest i usmjeravaju na donošenje novih racionalnijih odluka kako upravljati i usmjeravati novce u zdravstvenom sustavu (Changik, 2014).

Analiza troška bolesti koju smo proveli za potrebe ovog rada najbližija je metodi studije troška, odnosno tereta bolesti (engl. *Cost of illness*) (Benković i sur., 2014).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Virusna bolest COVID-19, uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2, dosad nepoznata bolest, počela se pojavljivati u Kini krajem 2019. godine, ali se veoma brzo počela širiti cijelim svijetom. U trenutku pisanja ovog rada proglašen je kraj pandemije od strane HZJZ-a. S početkom proglašenja epidemije, započela je opća karantena. Zdravstveni sustav susreo se s nepoznatim uzročnikom koji je uzrokovao od blagih pa sve do za zdravlje opasnih kliničkih slika. Velik broj ljudi bio je hospitaliziran, a nažalost ova bolest je odnijela i mnogo života. Sve ovo bilo je veliko opterećenje za zdravstveni sustav – bolnice, obiteljsku medicinu, zavode za javno zdravstvo, kao i za pacijente i njihove obitelji. Velike svote novaca iz zdravstvenog sustava potrošene su na razne dijagnostičke postupke, sredstva za dezinfekciju, zaštitnu opremu i hospitalizaciju pacijenata. Također, iako se time ne bavimo u ovom radu, velika sredstva potrošena su za cjepiva, promotivne kampanje za cijepljenje, COVID dodatke na plaću, te troškove kao što su bolovanja (što su, farmakoekonomski gledano, neizravni troškovi). Problem nove, dotad nepoznate virusne bolesti je što nije bilo smjernica za liječenje te se išlo na razne načine pomagati oboljelima. Nakon nekog vremena napravljene su smjernice za liječenje COVID-19 u Republici Hrvatskoj. Sve to je doprinijelo velikim troškovima na hrvatski zdravstveni sustav.

U ovom radu korištena je analiza procjene troška bolesti. Analiziran je trošak bolesti COVID-19 na zdravstveni sustav Republike Hrvatske s primarnim fokusom na trošak hospitalizacija (u kojima je trošak dijagnostike, liječenja, lijekova, materijala i opreme) i to hospitalizacija za osnovnu bolest te nastavak hospitalizacije uz respirator. Ovakva analiza može odrediti koje bi intervencije i postupci mogli smanjiti troškovno opterećenje zdravstvenog sustava ili pak dati uvid u to koji postupci i principi liječenja se opravdano izvode.



### **3. MATERIJALI I METODE**

Za potrebe ovog rada korištena je analiza procjene troška bolesti. Analiziran je trošak bolesti COVID-19 na zdravstveni sustav Republike Hrvatske s primarnim fokusom na trošak hospitalizacija (u kojima je trošak dijagnostike, liječenja, lijekova, materijala i opreme) i to hospitalizacija za osnovnu bolest te nastavak hospitalizacije uz respirator.

Za početak, pretraživala se literatura kako bi se identificirali radovi koji su provodili slična istraživanja s ključnim riječima: *costs*, *burden*, *COVID-19+costs*, *pharmacoeconomics*, *cost of illness*, u bibliografskim bazama kao što su PubMed, MedScape, *UpToDate* i Hrčak. Zatim se odredio pristup analizi – retrospektivni, iz perspektive plaćatelja HZZOa, prevalencijski na prigodnom uzorku. Uzorak analize bio je prigodan budući smo imali prilike dobiti anonimizirane skupne podatke o fakturiranim troškovima za hospitalizacije po DTS epizodama iz bolnice KB Sestre Milosrdnice i KB Dubrava. U analizi je obrađeno 153 fakture u kojima je korišten respirator, te smo promatrali troškove uz analizu strukture potrošenih materijala i lijekova. Zatim smo troškovne strukturno podijelili na trošak po glavnoj DTS šifri koja ide uz COVID i respirator, trošak materijala i opreme. Promatrali smo odnos dodatnog troška materijala i lijekova kako bi ustanovili je li i koliko je bolnica izgubila na dodatnom trošku materijala i opreme radi COVID-a koji je u nekim slučajevima premašio iznos koji se financira navedenim DTS-om. Osim navedenih farmakoeconomičkih izračuna, deskriptivno smo analizirali ostale značajke uzorka (dob, dani provedeni u bolnici, ishodi liječenja, komorbiditeti).

Prilikom pisanja ovoga rada korišteni su programi Microsoft Office Excel i Word.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Koristeći fakture hospitalizacije zagrebačkih bolnica Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice i Kliničke bolnice Dubrava napravljena je analiza. Analizirani uzorak bio je 153 fakture iz kojih je bila vidljiva dijagnostičko-terapijska skupina (DTS), fakturirani iznos i ukupni troškovi materijala i lijekova izraženi u kunama, dok smo na 38 faktura imali još podatke o starosti, trajanju liječenja, ishod liječenja, te šifre MKB-10 šifre glavne i dodatnih dijagnoza.

#### **4.1. Dijagnostičko-terapijska skupina (DTS)**

U sklopu Nacionalne strategije razvoja zdravstva 2006-2011, koju je donio Hrvatski sabor, jedna od aktivnosti bila je uvođenje izračuna bolničkog rada sustavom dijagnostičko-terapijskih skupina. Namjena tog sustava bila je smanjiti troškove, smanjiti duljinu hospitalizacije, ukinuti plaćanje po danima i postupcima te povećati kvalitetu usluge. Također je određeno plaćanje bolničke zdravstvene zaštite Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) prema fakturiranom DTS-u. Takav sustav naplate u Hrvatsku je uveden 2009. godine ([http://mi.medri.hr/assets/DTS\\_prirucnik.pdf](http://mi.medri.hr/assets/DTS_prirucnik.pdf)). Ideju za ovakav sustav razvio je tim Sveučilišta Yale u Sjedinjenim Američkim Državama 1983. godine, a nazvali su ga *Diagnosis Related Groups* (DRG) (Jiao, 2018.). Ideja sustava DTS je grupiranje pacijenata s istom ili sličnom dijagnozom u istu skupinu. Pretpostavlja se da bi takvi pacijenti imali slične ili iste troškove. Teško je pacijente svrstati jednoznačno u neku skupinu jer mnogi od njih imaju i drugačije komorbiditete i faktore koji utječu na ishode i efikasnost liječenja. Svakom pacijentu s određenom dijagnozom je potreban individualan pristup jer nisu svi jednaki fizički, od razvoja bolesti pa do ostalih zdravstvenih problema s kojima se nose. Danas postoje različite varijacije DTS-a, a u Hrvatskoj se koristi australska klasifikacija. Ona se naziva *Australian Refined - Diagnosis Related Groups*, a ima 665 grupa. DTS se primjenjuje samo na bolnice u kojima se liječe pacijenti oboljeli od akutnih bolesti, dok za kronična i subakutna stanja taj sustav nije primjenjiv i postoji potreba za razvojem klasifikacije u takvim prilikama.

DTS se isplaćuje po epizodama liječenja, one traju od prijema u bolnicu pa do otpusta. Svi troškovi koji su nastali u tom periodu trebali bi biti pokriveni iznosom koji se isplaćuje po određenoj DTS šifri za neku bolest. To je vrlo često slučaj, ali prilikom susreta s novim bolestima kad ne postoje smjernice za liječenje određenog stanja, iznos troškova liječenja može premašiti iznos koji će kliničkoj ustanovi biti isplaćen za liječenje. Tokom pandemije COVID-

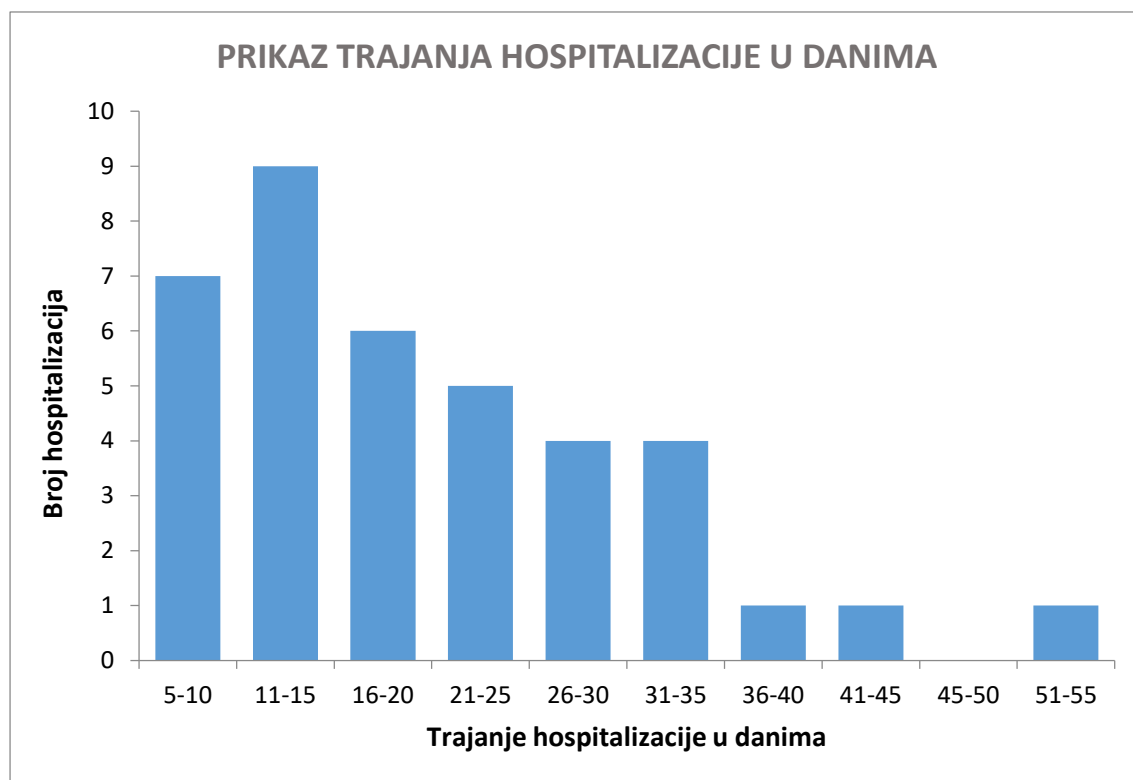
19 to je bio čest slučaj, što će biti prikazano u ovom poglavlju. Iznos koji se isplaćuje po DTS šifri podložan je promjenama. Osim DTS-a, epizode liječenja razlikuju se i po primijenjenim postupcima koji se fakturiraju zasebno - tzv. DTP-ovi dijagnostičko terapijski postupci. Neki DTP-ovi su po definiciji određene DTS šifre već uključeni u trošak te epizode liječenja, a neki ga dodatno povećavaju. Dodavanje komorbiditeta određenog tipa također mijenja trošak DTS epizode u nekim slučajevima. Osim toga i intenzivna njega se financira odvojeno, kao i druge vrste usluga poput edukacija i istraživanja. Intenzivna njega se plaća po slučaju, kako bi se s njom što bolje upravljalo i pošto sve bolnice nemaju iste opsege usluga i mogućnosti, plaćanje po DTS-u ne bi bilo optimalno.

Prema DTS priručniku za zdravstvene radnike autora Tihomira Strizrepa kako bi utvrdili cijenu DTS svakoj skupini se pripisuje određeni koeficijent. Bazičnu vrijednost određuje državni fond zdravstvenog osiguranja. Množenjem koeficijenta s bazičnom vrijednošću dobit ćemo vrijednost DTS-a ([http://mi.medri.hr/assets/DTS\\_prirucnik.pdf](http://mi.medri.hr/assets/DTS_prirucnik.pdf)).

U analiziranim fakturama DTS koji nas je zanimao bio je A06Z, Traheostomija ili ventilacija > 95 sati. Iznos DTS za šifru A06Z 1.3.2020, bio je 115.268,40 kn, a 4.6.2022. taj iznos je 123.552,00 kn. Ovi podaci se objavljuju na stranicama HZZO-a. HZZO može promijeniti trošak određenog DTS-a, kao što je to ovdje bio slučaj, radi evidentiranog premašivanja realnog troška vs. fakturiranog DTS iznosa (<https://hzzo.hr/hzzo-za-partnere/sifrnici-hzzo-0>).

Tipovi DTS i DTP-ova navedeni su u šifranicima na stranicama HZZO-a, odnosno CEZIH-a. Dodatno, HZZO redovito objavljuje izvještaje o fakturiranim DTS-ovima po bolnicama i DTS šiframa tijekom godine. U navedenim uz DTS skupine, njihove nazive, koeficijent još piše brojčana vrijednost trim dana. Trim dan je tri puta veći od prosječnog trajanja bolničkog liječenja. Kako se navodi u ranije navedenom priručniku dr. Strizrepa, uzmimo za primjer da je za neku DTS prosječna dužina bolničkog liječenja pet dana. Za taj slučaj trim dan bi bio petnaesti dan, što bi značilo da bolnica od šesnaestog dana ostvaruje pravo na dodatno plaćanje. Ukoliko trajanje bolničkog liječenja traje dulje od broja trim dana bolnice imaju pravo na dodatno plaćanje. Takav slučaj vidimo i u analiziranim fakturama koje sadrže podatke o trajanju liječenja, a možemo pretpostaviti da je to razlog povećanja fakturiranog iznosa HZZO-u u fakturama gdje nismo imali podatak o vremenskom trajanju liječenja. Od dana 4.6.2022. za DTS šifru A06Z broj trim dana je 47. Iz tog podatka možemo

dobiti koliki je broj dana bolničkog liječenja predviđen po DTS-u, što bi za šifru A06Z bilo 15,67 dana. Podaci koje smo analizirali bili su u širokom rasponu, neki pacijenti proveli su 6 dana na bolničkom liječenju, dok su neki bili zadržani i do 51 dan. (Slika 3) Iz dobivenih podataka o bolničkoj hospitalizaciji, utvrdili smo da je prosječno trajanje hospitalizacije u danima bilo 20, što prelazi broj dana predviđen po DTS-u.

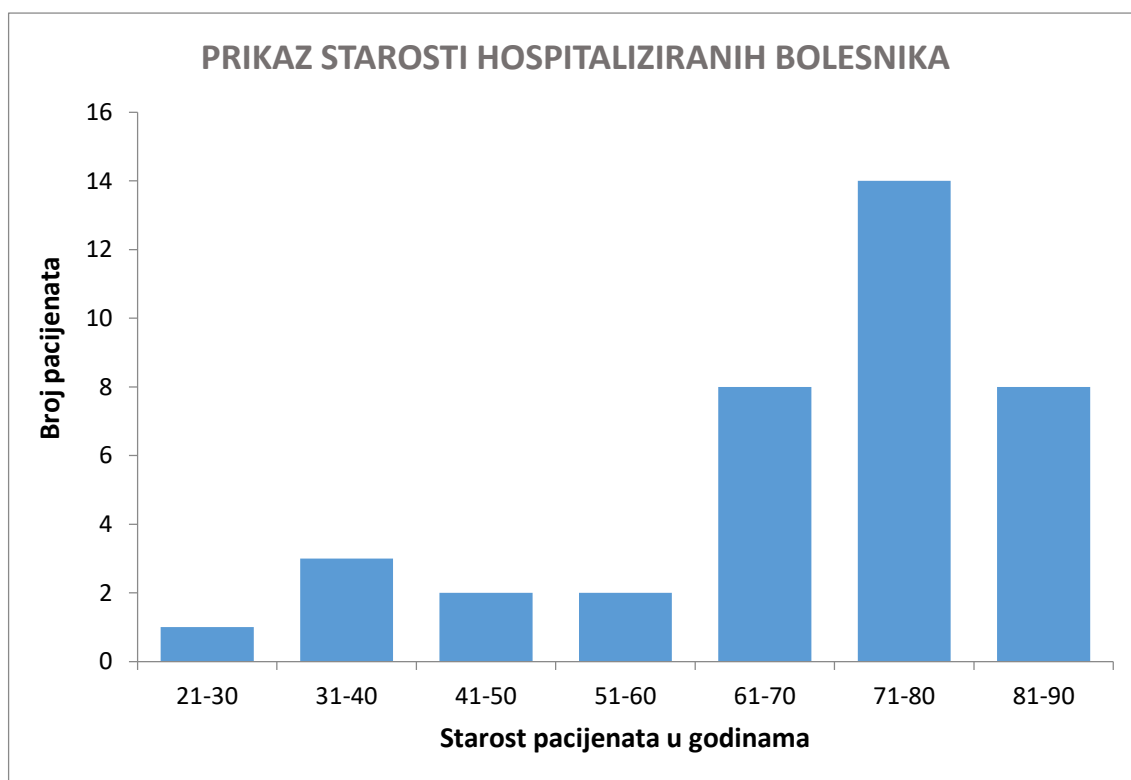


Slika 3: Grafički prikaz trajanja hospitalizacija u danima i broj istih

Podatak o fakturiranom trošku ukazuje koliko je postupak skrbi bolesnika naplaćen HZZO-u. Ranije je spomenuto koliki je to iznos i iz faktura je vidljivo kako se on kroz određeno razdoblje mijenjao. Naplaćeni trošak jednak je iznosu određenom po DTS-u ili je veći.

Troškovi materijala i lijekova uključuju sav primijenjeni potrošni materijal tokom bolničke skrbi za nekog pacijenta. Stvarni troškovi liječenja sastoje se od troškova materijala, troškova intervencija i postupaka doktora i medicinskih sestara, režija bolnice.

Prosječna dob hospitaliziranih slučajeva iz dobivenih analiziranih podataka bila je 68 godina. Hospitalizirani pacijenti se razlikuju po starosti, ali uglavnom pripadaju starijim dobnim skupinama (Slika 4).



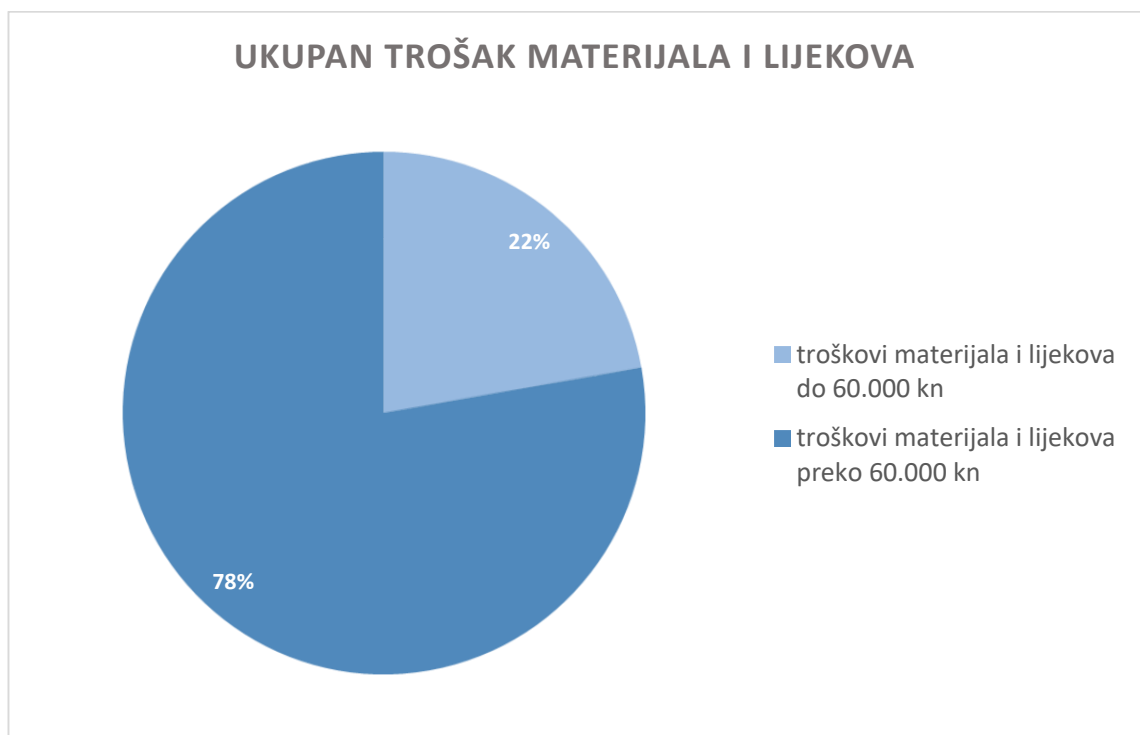
Slika 4: Grafički prikaz starosti hospitaliziranih bolesnika

## 4.2. Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB-10)

Pacijentima je uz pridruženu DTS šifru, također napisana glavna dijagnoza po MKB-10. MKB-10 je šifarnik po međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema eng. *International Classification of Diseases ICD*, a broj 10 označava desetu reviziju koja se koristi na svjetskoj razini od 1993. godine. Šifra MKB-10 sastoji se od četiri simbola, prvo je slovo, a ostala tri su brojevi, te je zadnji broj odvojen točkom. Sve bolesti i stanja podijeljeni su u 21 kategoriju, prema etiologiji i anatomskom sustavu koje zahvaćaju, te se za tu podjelu koriste slova. Troznakovni prikaz govori o osnovnoj kategoriji gdje bolest pripada, dok četveroznakovni prikazuje zadnju razinu podjele bolesti ili stanja. Oznake U00-U99 su šifre za posebne namjene, one se koriste kao privremene oznake za nove bolesti nesigurne etiologije. Dijagnoza COVID-19 označava se šiframa koje pripadaju skupini U. Akutnoj respiratornoj bolesti uzrokovanoj 2019-noCoV pridružena je šifra U07.1. (Kuzman, 2012.).

U ovoj analizi obratili smo pozornost na starost hospitaliziranih pacijenata kako bi mogli zaključiti kako starost pacijenata utječe na broj hospitalizacija. Također smo razmatrali dodatne dijagnoze koje imaju pacijenti te ishod liječenja.

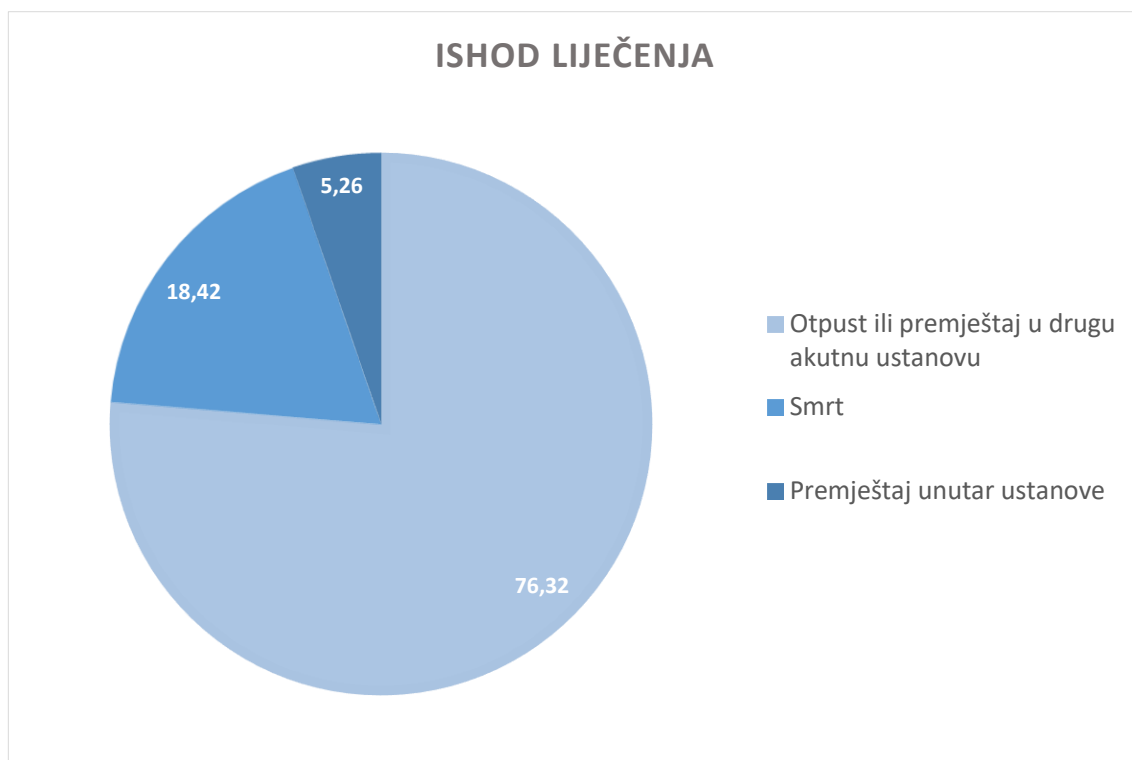
Kao što je već bilo govora, fakturirani trošak HZZO-u može se bitno razlikovati od stvarnog troška koji je bolnica imala za epizodu liječenja. U razgovoru s osobljem iz fakturnog u navedenim bolnicama, kao i osobama iz ugovaranja HZZO-a, doznali smo da se procjenjuje da ukoliko su troškovi materijala i lijekova premašili 60.000 kn i ako su dani bolničkog liječenja bili veći od predviđenog po DTS-u što je u našem slučaju 15,67 dana, bolnica je zbog takve epizode liječenja bila na gubitku. Valja napomenuti kako je DTS skupina A06Z je visoko radno intenzivna, a između ostalog su u svakom trenutku dostupne tri medicinske sestre po radnoj jedinici. U analiziranim fakturama u samo 22,22% troškovi materijala i lijekova nisu prešli određenu granicu od 60.000 kn, dok je kod čak 77,78% taj iznos daleko premašen (Slika 5). Za 38 faktura osim podatka o troškovima materijala i lijekova imali smo i trajanje liječenja u danima. U tim fakturama u 21 je trošak materijala i lijekova prelazio iznos od 60.000 kn, a od toga je u 85,71% slučajeva vrijeme bolničkog liječenja trajalo duže od prosječnog trajanja bolničkog liječenja.



Slika 5: Ukupan trošak materijala i lijekova (kn)

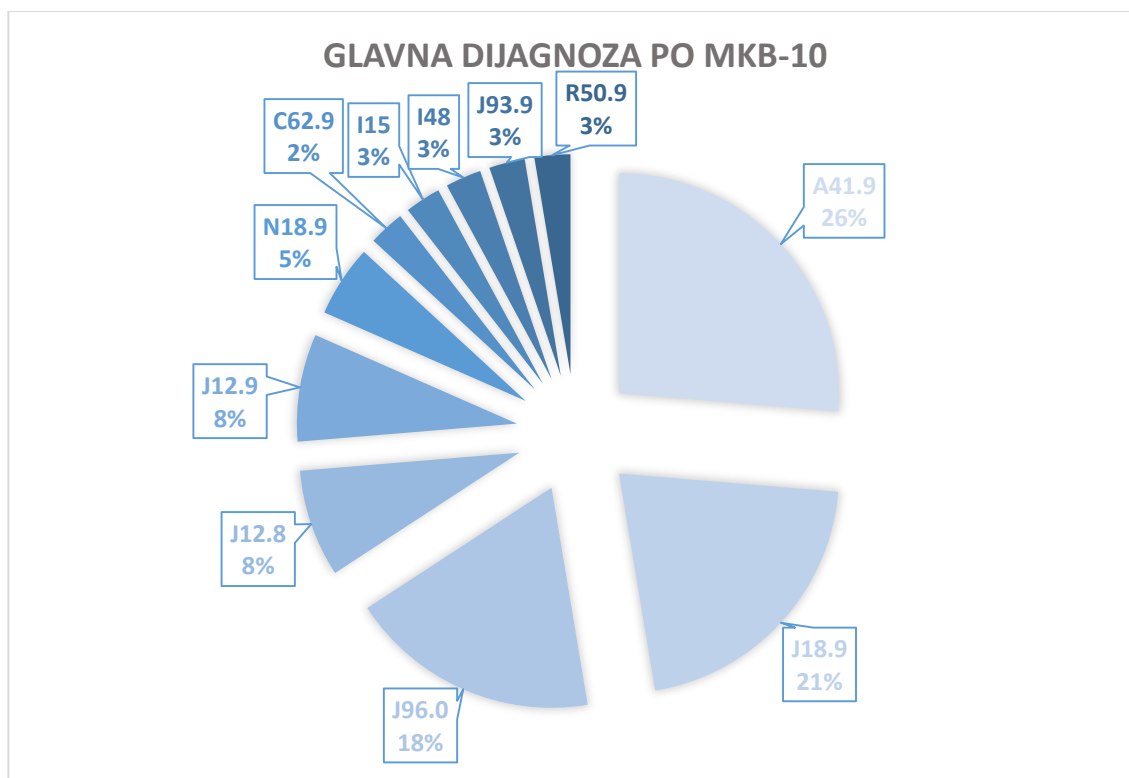


U analiziranom uzorku kao ishod liječenja za 76,32% bio je premještaj unutar ustanove, za 18,42% ishod je bila smrt, a za 5,26% pacijenata ishod je bio otpust ili premještaj u drugu akutnu ustanovu (Slika 6).



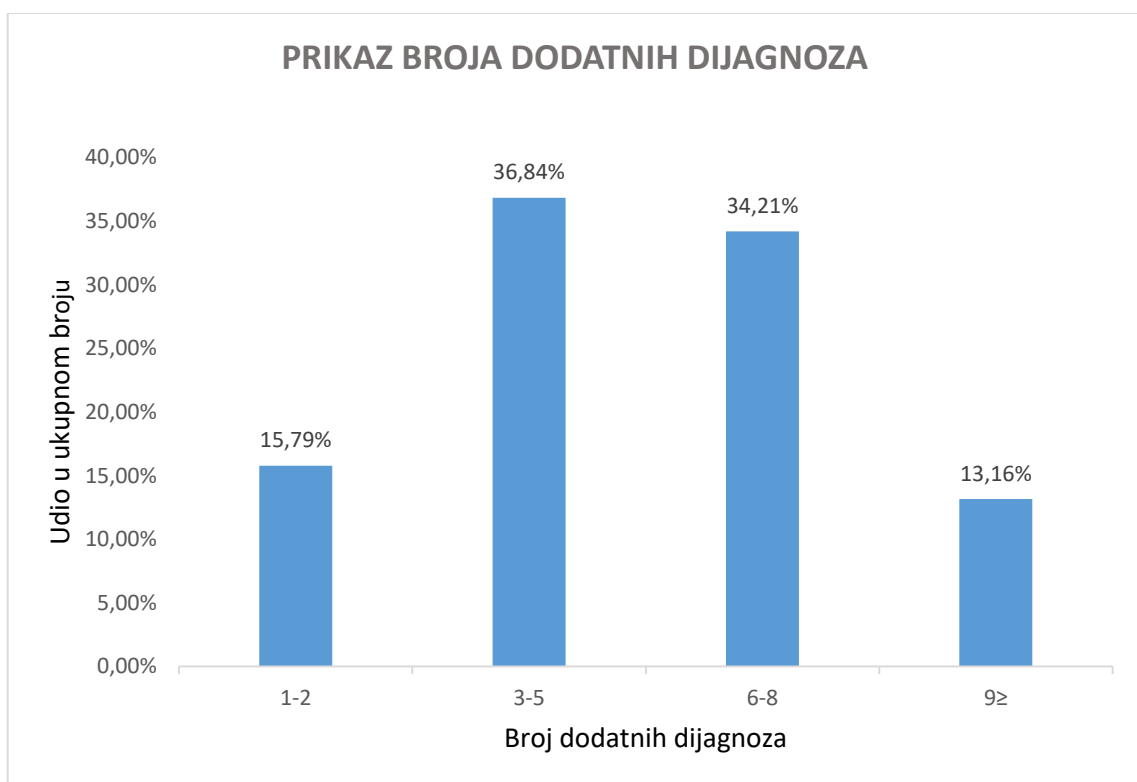
Slika 6: Grafički prikaz ishoda liječenja

Iz analiziranih podataka najčešća glavna dijagnoza po MKB-10 bila je A41.9, nespecificirana sepsa. Sepsa je bila prisutna kod 26,32% uzoraka. Nakon toga ju slijede J18.9, nespecificirana pneumonija 21,05% i J96.0, akutna respiratorna insuficijencija u 18,42% uzorka. Osim ovih glavnih dijagnoza prisutne su bile i druge ali u rjeđim slučajevima. Susreli smo se još s J12.8, druga virusna pneumonija (7,90%); J12.9, nespecificirana virusna pneumonija (7,90%); N18.9, nespecificirano bubrežno zatajenje (5,26%); C62.9, nespecificiran testis (2,63%); I15, sekundarna hipertenzija (2,63%); I48, fibrilacija atrijska i undulacija (2,63%); J93.9, nespecificiran pneumotoraks (2,63%) i R50.9, nespecificirana groznica (2,63%) (Slika 7).



Slika 7: Grafički prikaz udjela glavnih dijagnoza po MKB-10 šiframa u analiziranim fakturama

Uz glavnu dijagnozu u fakturama su bili prikazani podaci MKB-10 šifri dodatnih dijagnoza. Hospitalizirani pacijenti uglavnom su imali više od jedne dodatne dijagnoze. Sve fakture imale su dodatnu dijagnozu U07.1, identificiran virus COVID-19. analizirane podatke grupirali smo u skupine ovisno o broju dodatnih dijagnoza. Prvoj skupini, do 2 i 2 dijagnoze, pripada 15,79%, slijedi ju skupina s 3 do 5 dodatnih dijagnoza kojoj pripada 36,84% analiziranih podataka. U skupini od 6 do 8 dodatnih dijagnoza ulazi 34,21% analiziranih podataka, a zadnjoj skupini s 9 ili više dodatnih dijagnoza pripada 13,16% proučenih faktura (Slika 8).



Slika 8: Grafički prikaz udjela skupina po broju dodatnih dijagnoza u ukupnom broju

Od dodatnih dijagnoza najčešće smo se susreli s I10, primarna hipertenzija; J18.9, nespecificirana pneumonija; J80, sindromom dišnog distresa i J96.0, akutna respiratorna insuficijencija.

### 4.3. Analiza i prikaz troškova

Kako bi dobili uvid u kontekst i širu financijsku sliku, zanimalo nas je kako izgledaju financijski izvještaji za godine tijekom COVID-a.

HZZO na kraju svake godine javno objavljuje detaljno financijsko izvješće. U tablici 1 prikazani su iznosi prihoda, rashoda i razlike za određenu godinu od 2019. do 2021. godine (Tablica 1) (<https://hzzo.hr/o-nama/izvjesca>).

Tablica 1: Financijski prikaz HZZO-a za razdoblja od 2019. do 2021. godine.

	2019.	2020.	2021.
Prihod u kn	27.098.756.132 kn	28.354.511.457 kn	32.786.242.111 kn
Rashod u kn	26.526.450.572 kn	27.094.466.464 kn	31.038.544.344 kn
Razlika u kn	572.305.560 kn	1.260.044.993 kn	1.747.697.767 kn

Iz CEZIH-ovih godišnjih izvještaja po DTS-u za razdoblje od 2019. do 2021. godine, usporedili smo dobivene podatke. Uspoređivali smo broj slučajeva po DTS šifri A06Z kojoj pripada korištenje respiratora. U godini 2019. kategorija A06Z nije bila u 25 najčešćih u bolnicama, ali već godinu kasnije našla je svoje mjesto na toj listi. U 2019. godini broj slučajeva s kategorijom A06Z bio je 3.338, godinu kasnije taj broj iznosi 3.956, dok u 2021. godini taj broj dolazi do 6.037 (Tablica 2) ([http://www.cezih.hr/dts\\_rezultati\\_i\\_novosti.html](http://www.cezih.hr/dts_rezultati_i_novosti.html)).

Tablica 2: Prikaz troškova i brojeva slučaja po DTS kategoriji A06Z za razdoblje od 2019. do 2021. godine

Godina	Broj slučajeva	Prosječno trajanje hospitalizacije u danima	Prosječan iznos troškova materijala i lijekova	Prosječan iznos troškova za ostalo
2019.	3.338	28,28	26.210,45 kn	78.384,00 kn
2020.	3.956	25,53	55.446,81 kn	60.991,45 kn
2021.	6.037	22,36	25.491,46 kn	92.088,44 kn

Osim porasta broja slučajeva, rastu također i troškovi liječenja pacijenata. Iz tablice je vidljivo da dolazi do velikog porasta troškova materijala i lijekova u 2020. godini. Iz navedenih rezultata evidentno je da je pandemija doprinijela povećanju troškova. Iz podataka o 2021. godini, vidimo da je prosječno trajanje hospitalizacije manje u odnosu na godine prije. U usporedbi s našom analizom iz koje smo dobili da je prosječno trajanje bolničkog liječenja 20 dana, možemo reći da ne odudara previše od podataka za cijelu državu. Ali iz ovoga je vidljivo da prosječno trajanje hospitalizacije premašuje predviđeni broj dana trajanja bolničkog liječenja po DTS kategoriji koji iznosi 15,67 dana (Tablica 2). Prosječno trajanje bolničkog liječenja za kategoriju A06Z se izračunava iz broja trim dana. Broj trim dana tri puta je veći od predviđenog trajanja bolničkog liječenja. Iz tablice 2 je vidljivo da je prosječno trajanje hospitalizacije unazad tri godine bilo dulje od predviđenog trajanja hospitalizacije. To je jedan od uzroka velikih troškova za epizode liječenja.

U 2020. godini u dolazi do povećanja troškova zbog masovnog testiranja, praćenja zaraženih osoba, povećanja obima posla, provođenja epidemioloških mjera u cilju sprječavanja zaraze što spada u specijalističko-konzilijarnu zdravstvenu zaštitu, a ti troškovi su povećani 55,97% u odnosu na prethodnu godinu. Velik troškovi proizašli su iz zdravstvene zaštite vezane

uz COVID-19, izdvojeno je otprilike 1,1 milijarda kuna. Kroz 2020. godinu za troškove naknada zbog izolacije 94 milijuna kuna, a za nabavu lijeka Veklury (remdesivir) 41 milijun kuna, dok je popriličan broj doza bio donacija bolnicama, što je bilo vidljivo iz analiziranih faktura. U godini nakon 2021., troškovi specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite su narasli još za 15,79%. Razlog tome su mobilni timovi koji su obavljali cijepljenje i velik broj testiranja. U ostaloj zdravstvenoj zaštiti dolazi do povećanja troškova od 101,92% u odnosu na 2020. godinu. Trošak ostale zdravstvene zaštite iznosio je 1.340.853.476 kn, od čega je 55,19% izdvojeno za razna cjepiva, a od toga je otprilike 82,40% za cjepiva protiv COVID-19. Kroz 2021. godinu u okviru zdravstvene zaštite na troškovi vezani uz zarazu COVID-19 iznose 1,921 milijardi kuna. Uz ove troškove postoje još ostali troškovi HZZO-a koji se povezuju uz COVID-19, a iznose od 1,071 milijardi kuna. U ostale troškove koje snosi HZZO ubrajamo cjepiva protiv bolesti COVID-19, naknade za izolacije, troškovi nabave lijeka Veklury (remdesivir) koji je odobren za liječenje COVID-19. Svi ovi troškovi su troškovi COVID-19 za godinu 2021., a iznose 2,99 milijardi kuna (<https://hzzo.hr/o-nama/izvjesca>).

U trenutku pisanja ovog rada zadnji objavljeni podatci o ukupnom broju oboljelih prema izvješću HZJZ-a objavljeni su na dan 5.6.2022.. Ukupan broj oboljeli od početka pandemije pa do 5.6.2022. je 1.138.092, a umrla je 16 031 osoba. Sve skupa je napravljeno 4.956.132 testova na COVID-19. Od 15.4.2020. do 5.6.2020. bilo je 77.156 hospitalizacija, dok je u 8.387 slučajeva korišten respirator (<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/>; <https://hzzo.hr/o-nama/izvjesca>). Prema izvorima HZJZ-a do datuma 25.6.2022. u Republici Hrvatskoj utrošeno je 5.257.375 doza cjepiva, od čega je 2.315.356 ljudi primilo jednu dozu cjepiva, a 2.041.740 dvije doze cjepiva (<https://www.koronavirus.hr/zadnje-azurirano/57>). Prema izvješću Vlade Republike Hrvatske od 20.1.2022. godine, za razdoblje od početka pandemije pa do 31.12.2021. godine, na testiranja i liječenja bolesti COVID-19 je potrošeno 2.982.402.542,36 kn. od toga je čak 1.393.362.745,43 kn izdvojeno za testiranja, a 12.817.712,20 kn na lijekove koji se izdaju na recept. Ova bolest je također uzrokovala dodatne troškove poput troškova za cijepljenje protiv COVID-19 u iznosu od 594.618.516,00 kn, naknada bolovanja zbog izolacije i samoizolacije 225.762.262,00 kn, posebnih nagrada za zdravstvene djelatnike i ostalih troškova. Svi ti ostali troškovi iznosili su 1.167.703.848,00 kn. Ukupni troškovi koji se pripisuju bolesti COVID-19 su 4.150.106.390,36 kn (Tablica 3) (Izvješće Ministarstva zdravstva 20.1.2022).

Tablica 3: prikaz troškova bolesti COVID-19

Troškovi testiranja i liječenja bolesti COVID-19	2.982.402.542,36 kn
Ostali troškovi zbog zaraze COVID-19	1.167.703.848,00 kn
Ukupni troškovi	4.150.106.390,36 kn

Ograničenje ove farmakoeekonomske analize je prije svega vezano za naš prigodni uzorak faktura. Zatim, u obzir nismo uzeli druge vanbolničke troškove kao što su troškovi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, subakutnim ustanovama, troškovi njege u kući i patronaže i slično. Naime, ovaj rad se isključivo bavio analizom bolničkih epizoda. Bilo bi zgodno detaljno izračunati koliko je realna potrošnja neke epizode vs. fakturirane, ali to je tema za zasebnu ekonomsku analizu.

## **5. ZAKLJUČCI**

Uzročnik bolesti COVID-19 je jednolančani RNA virus SARS-CoV-2. Virus se prenosi kapljičnim putem, aerosolom, direktnim kontaktom i fekalno-oralnim prijenosom, a Od strane Svjetske zdravstvene organizacije 11.3.2020. proglašena je svjetska pandemija

- Na području Republike Hrvatske 11.3.2020. proglašena je epidemija bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2.
- Prema zadnjim dostupnim podacima u trenutku pisanja ovoga rada, na području Republike Hrvatske od bolesti COVID-19 oboljelo je 1.138.092, a umrlo 16.031 ljudi.
- Analiziranjem dostupnog uzorka faktura došli smo do zaključaka:
  - Broj trim dana se veže uz određenu DTS skupinu, on je tri puta veći od prosječnog trajanja bolničkog liječenja. Ukoliko bolničko liječenje traje duže od broja trim dana, bolnica ima pravo na dodatno plaćanje. Za našu DTS A06Z koju promatramo broj trim dana je 47, dok je prosječno trajanje bolničkog liječenja za ovu DTS skupinu 15,67 dana.
  - Kao granica troškova materijala i lijekova određen je iznos od 60.000kn. Ukoliko su troškovi materijala i lijekova veći od granice i trajanje bolničkog liječenja je dulje od prosječnog, to jest dulje od 15,67 dana, stvarni troškovi liječenja premašit će iznos koji će se fakturirati HZZO-u po DTS-u.
  - Promatrali smo broj hospitalizacija za DTS A06Z kroz razdoblje od godine prije početka pandemije i kroz godine pandemije. Prije početka pandemije, 2019., za skupinu A06Z bilo je 3.338 hospitalizacija, iduću godinu, 2020., taj broj je narastao na 3.956. A za 2021. godinu broj hospitalizacija bio je 6.037.
  - Prosječan iznos troškova materijala i lijekova za DTS skupinu A06Z 2019. godine bio je 26.210,45 kn, 2020. godine 55.446,81 kn, a 2021. godine taj iznos je pao na 25.491,46 kn. Dok su prosječno ostali troškovi iznosili 78.384,00 kn za 2019. godinu, 60.991,45kn za 2020. godinu, a 92.088,44kn za 2021. godinu.
  - Prema izvješću HZJZ kroz dvije godine pandemije za troškove testiranja izdvojeno je 1.393.362.745,43 kn, a receptne lijekove 12.817.712,20 kn. Sve skupa je za troškove testiranja i liječenja oboljelih od COVID-19 2.982.402.542,36 kn.
  - Neki od dodatnih troškova bili su cijepljenje protiv COVID-19, za što je izdvojeno 594.618.516,00 kn. Također u ostale troškove ulaze naknade za bolovanja zbog izolacije i samo izolacije u iznosu od 225.762.262,00 kn. Ukupan iznos ostalih troškova bio je 1.167.703.848,00 kn.



- Ukupni troškovi na području Republike Hrvatske za razdoblje od početka pandemije do kraja 2021. godine je 4.150.106.390,36 kn.

## **6. POPIS KRATICA**

ACE2 enzim konvertaza angiotenzina 2 (engl. *Angiotensin converting enzyme 2*)

Ang I – angiotenzin I

Ang II – angiotenzin II

Ang (1-7) – angiotenzin (1-7)

Ang (1-9) – angiotenzin (1-9)

BatCoV – eng. *bat coronavirus*

CEZIH – Centralni Zdravstveni Informacijski sustav Republike Hrvatske

CLIA – eng. *Chemiluminescent immunoassay*

COI – trošak bolesti, eng. *Cost of illness*

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (eng. *Coronavi-rus disease-19*)

DALY - nesposobnosti (bolesti) prilagođena godina života (eng. *Disability-adjusted life years*)

DRG – eng. *Diagnosis Related Groups*

DTS - dijagnostičko-terapijska skupina

DTP – dijagnostičko terapijski postupak

EQ-5D – upitnik kvalitete života vezane za zdravlje ( eng. *European Quality of Life Five Dimension*)

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

HUI – indeks zdravstvenih usluga (eng. *The Health Utilities Indeks*)

ICD – međunarodna klasifikacija bolesti (eng. *International Classification of Diseases*)

IgG – imunoglobulin G

IgM – Imunoglobulin M

kb - kilobaza

KB – klinička bolnica

kn – Hrvatska kuna

LFIA – eng. *lateral flow immunoassay*

MERS-CoV – koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma (eng. *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*)

MKB-10 – međunarodna klasifikacija bolesti

m-RNA – glasnička ribonukleinska kiselina (eng. *messenger ribonucleic acid*) NRP1 – receptor neuropilin-1

RNA – ribonukleinska kiselina (eng. *ribonucleic acid*)

RT-PCR – tehnike lančane reakcije polimeraze s reverznom transkriptazom (eng. *Reverse transcription polymerase chain reaction*)

SARS-CoV-2 – korona virus 2 s teškim akutnim respiratornim sindromom, (eng. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

QALY – kvalitetom prilagođena godina života (eng. *Quality-adjusted life years*)

TMPRSS2 - receptor transmembranske proteaze serina 2 (eng. *Transmembrane Serine Protease 2*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organisation*)

YLD - godine izgubljenog života zbog morbiditeta (eng. *Years lost to disability*)

YLL – godine izgubljenog života zbog preuranjene smrti (eng. *Years of life lost*)

## **7. LITERATURA**

Alotaibi F. Current strategies in diagnostics and therapeutics against novel coronavirus disease (COVID-19). *Acta Pharmaceutica*, 2022, 72(2), 171-197.

Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020, 9(7), 1652.

Benković, V., Kolčić, I., Uhernik, A. I., Bender, D. V., Oreb, I., Stevanović, R., & Krznarić, Ž. (2014). The economic burden of disease-related undernutrition in selected chronic diseases. *Clinical nutrition*, 33(4), 689-693.

Broj oboljelih i umrlih osoba od COVID – 19 u svijetu, <https://www.worldometers.info/coronavirus/> pristupljeno: 30.6.2022.

CEZIH – šifrnici, [Dijagnostičko Terapijske Skupine \(DTS\) u hrvatskom bolničkom sustavu](http://www.cezih.hr/dts_rezultati_i_novosti.html), [http://www.cezih.hr/dts\\_rezultati\\_i\\_novosti.html](http://www.cezih.hr/dts_rezultati_i_novosti.html) pristupljeno 5. 6. 2022.

Changik J. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepato*, 2014, 20, 327 – 337

Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021, 170, 1-25.

COVID-19 – izvješće HZJZ-a, <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/> pristupljeno 25. 6. 2022.

Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019, 17(3), 181-192.

DTS skupine, Šifrnici HZZO-a, <https://hzzo.hr/hzzo-za-partnere/sifrnici-hzzo-0>, pristupljeno: 15. 6. 2022.

Dijagnostičko – terapijske skupine (DTS): priručnik za zdravstvene radnike, Tihomir Strizrep, [http://mi.medri.hr/assets/DTS\\_prirucnik.pdf](http://mi.medri.hr/assets/DTS_prirucnik.pdf) pristupljeno 15.6.2022.

Diminić-Lisica I i Rončević-Gržeta I. Obitelj i kronična bolest, *Medicina Fluminensis*, 2010, 46(3), str. 300-308.

Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*, 2020, 22, 19.

Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020, 41(12), 1100-1115.

Fox-Rushby JA, Hanson K. Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy Plan.* 2001, 16(3), 326-31.

Izvješće o poslovanju Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za 2019. godinu <https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2020/07/IZVJE%C5%A0%C4%86E-O-POSLOVANJU-HZZO-a-za-2019.pdf>, (<https://hzzo.hr/o-nama/izvjesca>) pristupljeno 10. 6. 2022.

Izvješće o poslovanju Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za 2020. godinu <https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/IZVJE%C5%A0%C4%86E%20O%20POSLOVANJU%20HZZO-a%20za%202020.g.pdf>, pristupljeno 10. 6. 2022.

Izvješće o poslovanju Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za 2021. godinu <https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/IZVJE%C5%A0%C4%86E%20O%20POSLOVANJU%20HZZO-a%20za%202021.pdf>, pristupljeno 10. 6. 2022.

Izvješće o učincima provedbe mjera iz Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti tijekom epidemije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u Republici Hrvatskoj, za razdoblje od 1. rujna do 31. prosinca 2021., Vlada Republike Hrvatske, 20. 1. 2022.

Jiao WP. Diagnosis-Related Groups' Payment Reform in Beijing. *Chinese medical journal*, 2018, 131(14), 1763–1764.

Koronavirus.hr izvještaj o broju cijepljenih ljudi, <https://www.koronavirus.hr/zadnje-azurirano/57>, pristupljeno 25. 6. 2022.

Kuzman, M. (ur.) (2012) Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, deseta revizija Svezak 1 Drugo izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2012, str. 1047.

McIntosh K. (2020) *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>, pristupljeno 25. 5. 2022.

Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health Qual Life Outcomes.* 2003, 1, 80.

Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*, 2021, 29(1), 20-36.

Qiao J, Li W, Bao J, Peng Q, Wen D, Wang J, Sun B. The expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and CD147, and protease TMPRSS2 in human and mouse brain cells and mouse brain tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020, 533(4), 867-871.

Turčić P, Benković V, Brborović O, Valent A. farmakoekonomika izazovi za zdravstvene djelatnike. *Acta medica Croatica.* 2016, 70(2), 117-123.

Vince A. COVID-19, pet mjeseci kasnije, *Liječnički vjesnik*, 2020, 142(3-4), str. 55-63.

Vučinić D, Marušić J, Grahovac B, Šitum M, Zamolo G. Primjena imunoterapije kod onkoloških bolesnika s COVID-19 – opasnost ili obrana. *Medicina Fluminensis.* 2022, 58(1), 55-60.

Wang Y, Grunewald M, Perlman S. Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2020, 2203, 1-29.



## **8. SAŽETAK**

## SAŽETAK

Krajem 2019. godine u kineskom gradu Wuhan pojavio se virus SARS-CoV-2 koji izaziva bolest COVID-19. Nedugo nakon, u ožujku 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglašava pandemiju bolesti COVID-19. Virus SARS-CoV-2 prvenstveno inficira dišne puteve, te uzrokuje različite simptome, od onih blažih poput umora, dispneje, gubitka okusa i mirisa, do težih kao sistemskih infekcija i upale pluća, a može dovesti do smrti. Kroz ovaj rad napravili smo analizu troška bolesti iz perspektiva bolnica za Republiku Hrvatsku. DTS koji se veže uz COVID-19 i korištenje respiratora je A06Z, Traheostomija ili ventilacija > 95 sati. To radno intenzivna skupina koja je na dan 4.6.2022. troškovno iznosila 123.552,00 kn. To je iznos koji bolnice fakturiraju HZZO-u. Prosječno trajanje bolničkog liječenja za skupinu A06Z je 15,67 dana, dok je broj trim dana 47. Prikazali smo koja je granica troškova materijala i lijekova preko koje ukoliko iznos prede, trošak epizode liječenja neće biti u potpunosti pokriven od strane HZZO-a. Od 2019 godine smo analizirali trajanje bolničkog liječenja, troškove materijala i lijekova i ostale troškove za skupinu A06Z. Od početka pandemije pa do kraja 2021. za troškove bolesti COVID-19 od strane HZZO-a izdvojeno je 4.150.106.390,36 kn. Na mnogobrojna testiranja potrošeno je 1.393.362.745,43 kn, a na cijepljenje protiv bolesti COVID-19 je potrošeno 594.618.516,00 kn. Bolest COVID-19 odnijela je mnogo života kroz dvije godine, te je zbog iste bilo potrebno socijalno distanciranje koje je uključivalo izolacije i samoizolacije. Sve to skupa veliki je trošak za zdravstveni sustav.

## SUMMARY

The end of 2019 was marked by the arrival of SARS-CoV-2, the virus behind the disease called COVID-19. Shortly after, WHO announced the pandemic of the disease. The virus affects primarily the respiratory system, causing different symptoms ranging from mild exhaustion, dyspnea, loss of taste and smell, to life-threatening such as systematic infection, lung infection and even death. In the following text we have analyzed the cost that COVID-19 put on the hospitals in the Republic of Croatia. COVID-19 and respirator-use related DRG is A06Z, tracheostomy or ventilation > 95 hours. That is the intense work group which, on June 6 2022, had the cost of 123.552 HRK. That is the amount that hospitals charge the HZZO. Average duration of hospital treatment for the A06Z group is 15,67 days, while the ×TRIM× is 47 days. Furthermore, we have shown what is the limit at which the HZZO will not cover further expenses fully. We made an analysis of the duration of hospital treatment, the cost of materials,

medicines etc. since 2019 for the A06Z group. HZZO spent 4.150.106.390,36 HRK battling the disease from the beginning of the pandemic to the end of year 2021. Screening alone costed 1.393.362.745,43 HRK, while the vaccination carried the price of 594.618.516,00 HRK. Needless to say, COVID-19 took a much greater toll in human lives during those 2 years, in addition to social distancing and quarantining and self-quarantining. All that combined is a huge expense for the healthcare providers.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC  
DOCUMENTATION CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### ANALIZA TROŠKA BOLESTI COVID-19 U HOSPITALIZIRANIH PACIJENATA

Luca Udovičić

#### SAŽETAK

Krajem 2019. godine u kineskom gradu Wuhan pojavio se virus SARS-CoV-2 koji izaziva bolest COVID-19. Nedugo nakon, u ožujku 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglašava pandemiju bolesti COVID-19. Virus SARS-CoV-2 prvenstveno inficira dišne puteve, te uzrokuje različite simptome, od onih blažih poput umora, dispneje, gubitka okusa i mirisa, do težih kao sistemskih infekcija i upale pluća, a može dovesti do smrti. Kroz ovaj rad napravili smo analizu troška bolesti iz perspektiva bolnica za Republiku Hrvatsku. DTS koji se veže uz COVID-19 i korištenje respiratora je A06Z, Traheostomija ili ventilacija > 95 sati. To radno intenzivna skupina koja je na dan 4.6.2022. troškovno iznosila 123.552,00 kn. To je iznos koji bolnice fakturiraju HZZO-u. Prosječno trajanje bolničkog liječenja za skupinu A06Z je 15,67 dana, dok je broj trim dana 47. Prikazali smo koja je granica troškova materijala i lijekova preko koje ukoliko iznos prede, trošak epizode liječenja neće biti u potpunosti pokriven od strane HZZO-a. Od 2019 godine smo analizirali trajanje bolničkog liječenja, troškove materijala i lijekova i ostale troškove za skupinu A06Z. Od početka pandemije pa do kraja 2021. za troškove bolesti COVID-19 od strane HZZO-a izdvojeno je 4.150.106.390,36 kn. Na mnogobrojna testiranja potrošeno je 1.393.362.745,43 kn, a na cijepljenje protiv bolesti COVID-19 je potrošeno 594.618.516,00 kn. Bolest COVID-19 odnijela je mnogo života kroz dvije godine, te je zbog iste bilo potrebno socijalno distanciranje koje je uključivalo izolacije i samoizolacije. Sve to skupa veliki je trošak za zdravstveni sustav.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 39 stranica, 8 grafičkih prikaza, 3 tablica i 39 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: COVID-19, trošak bolesti, farmakoekonomika

Mentor/  
komentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr.sc. Vanesa Benković**, *znanstvena suradnica, Novartis Hrvatska d.o.o.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Vanesa Benković**, *znanstvena suradnica, Novartis Hrvatska d.o.o.*

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: kolovoz 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### A COST OF ILLNESS OF COVID 19 PATIENTS IN HOSPITALIZED PATIENTS

Luca Udovičić

#### SUMMARY

The end of 2019 was marked by the arrival of SARS-CoV-2, the virus behind the disease called COVID-19. Shortly after, WHO announced the pandemic of the disease. The virus affects primarily the respiratory system, causing different symptoms ranging from mild exhaustion, dyspnea, loss of taste and smell, to life-threatening such as systematic infection, lung infection and even death. In the following text we have analyzed the cost that COVID-19 put on the hospitals in the Republic of Croatia. COVID-19 and respirator-use related DRG is A06Z, tracheostomy or ventilation > 95 hours. That is the intense work group which, on June 6 2022, had the cost of 123.552 HRK. That is the amount that hospitals charge the HZZO. Average duration of hospital treatment for the A06Z group is 15,67 days, while the  $\times$ TRIM $\times$  is 47 days. Furthermore, we have shown what is the limit at which the HZZO will not cover further expenses fully. We made an analysis of the duration of hospital treatment, the cost of materials, medicines etc. since 2019 for the A06Z group. HZZO spent 4.150.106.390,36 HRK battling the disease from the beginning of the pandemic to the end of year 2021. Screening alone costed 1.393.362.745,43 HRK, while the vaccination carried the price of 594.618.516,00 HRK. Needless to say, COVID-19 took a much greater toll in human lives during those 2 years, in addition to social distancing and quarantining and self-quarantining. All that combined is a huge expense for the healthcare providers.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 39 pages, 8 figures, 3 tables and 39 references. Original is in Croatian language.

Keywords: cost of illness, COVID-19, pharmacoeconomy

Mentor/ Co-mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Vanesa Benković, Ph.D.** Research associate, Novartis Hrvatska, d.o.o.

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Vanesa Benković, Ph.D.** Research associate, Novartis Hrvatska d.o.o.  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2022.