

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

VESNA JUG

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

VESNA JUG

**RAZISKAVA AMBULANTNEGA PREDPISOVANJA
ANTIPSIHOTIKOV IN ČASA DO SPREMEMBE
ANTIPSIHOTIČNE TERAPIJE V SLOVENIJI V OBDOBJU
MED 2009 IN 2013**

**PRESCRIBING OF ANTIPSYCHOTIC MEDICINES IN
PRIMARY CARE AND TIME TO ANTIPSYCHOTIC
THERAPY MODIFICATIONS IN SLOVENIA BETWEEN
2009 AND 2013**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo na Katedri za socialno farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se izr. prof. dr. Igorju Locatelliju za strokovno pomoč, usmerjanje in nasvete med nastajanjem magistrskega dela. Hvala tudi Špeli Žerovnik, mag. farm. ter ostalim sodelavcem Katedre za socialno farmacijo za strokovne nasvete in za pomoč pri analizi podatkov.

Iskrena hvala staršem, da so mi omogočili študij, ter me ves čas podpirali in spodbujali. Hvala Mateju, ki je verjel vame.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Vesna Jug

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Albin Kristl, mag. farm.

Članica diplomske komisije: asist. dr. Meta Kokalj Ladan, mag. farm., univ. dipl. fiz.

POVZETEK.....	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
SEZNAM PREGLEDNIC IN SLIK	VII
1 UVOD	1
1.1 FARMAKOTERAPIJA SHIZOFRENJE	1
1.1.1 ANTIPSIHOTIKI.....	2
1.1.2 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE Z ANTIPSIHOTIKI.....	4
1.1.3 SPREMLJEVALNA TERAPIJA	9
2 NAMEN DELA.....	11
3 METODE	12
3.1 KOLIČINSKA ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV ZA LETO 2013	12
3.1.1 ANALIZA RECEPTOV	13
3.1.2 ANALIZA OSEB PREJEMNIKOV ANTIPSIHOTIKOV.....	13
3.1.3 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA KOT DEFINIRAN DNEVNI ODMEREK.....	15
3.2 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA V DENARNIH ENOTAH ZA LETO 2013	16
3.3 ANALIZA KOMBINACIJ ANTIPSIHOTIKOV V LETU 2013	16
3.3.1 PREGLED KOMBINACIJ	16
3.3.2 PODROBNEJŠI PREGLED KOMBINACIJ.....	17
3.4 ANALIZA SPREMLJEVALNE TERAPIJE V LETU 2013	17
3.5 TRENDI PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V OBDOBJU MED LETOMA 2009 IN 2013	18
3.6 SPREMLJANJE POTEKA ZDRAVLJENJA Z ANTIPSIHOTIKI	18
3.6.1 KOLIČINSKA ANALIZA AMBULANTNEGA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV OSEBAM, KI SO PRVI ANTIPSIHOTIK PREJELE V LETU 2011, V OBDOBJU MED LETOMA 2011 IN 2013	19
3.6.2 ANALIZA KOHORTE ZA SPREMLJANJE VZTRAJANJA NA ANTIPSIHOTIČNI TERAPIJI	20
3.6.3 VZTRAJANJE NA ANTIPSIHOTIČNI TERAPIJI	20
4 REZULTATI.....	23

4.1	KOLIČINSKA ANALIZA AMBULANTNE PORABE ANTIPSIHOTIKOV ZA LETO 2013	23
4.1.1	ANALIZA RECEPTOV	23
4.1.2	ANALIZA OSEB PREJEMNIKOV ANTIPSIHOTIKOV	25
4.1.3	ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA KOT DEFINIRAN DNEVNI ODMEREK	30
4.2	ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA V DENARNIH ENOTAH ZA LETO 2013	32
4.3	ANALIZA KOMBINACIJ ANTIPSIHOTIKOV V LETU 2013	34
4.3.1	PREGLED KOMBINACIJ	34
4.3.2	PREGLED IZDAJ V MONOTERAPIJI	35
4.3.3	PREGLED IZDAJ S KOMBINACIJO NATANKO DVEH ANTIPSIHOTIKOV	35
4.3.4	PREGLED IZDAJ S KOMBINACIJO NATANKO TREH ANTIPSIHOTIKOV	36
4.4	ANALIZA SPREMLJEVALNE TERAPIJE V LETU 2013	37
4.5	TRENDI PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V OBDOBJU MED LETOMA 2009 IN 2013	38
4.5.1	ANALIZA RECEPTOV	38
4.5.2	ANALIZA OSEB	38
4.5.3	ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA KOT DEFINIRAN DNEVNI ODMEREK	39
4.5.4	ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA V DENARNIH ENOTAH.....	42
4.5.5	ANALIZA KOMBINACIJ ANTIPSIHOTIKOV	43
4.6	SPREMLJANJE POTEKA ZDRAVLJENJA Z ANTIPSIHOTIKI.....	44
4.6.1	KOLIČINSKA ANALIZA AMBULANTNEGA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV OSEBAM, KI SO PRVI ANTIPSIHOTIK PREJELE V LETU 2011, V OBDOBJU MED LETOMA 2011 IN 2013	44
4.6.2	ANALIZA KOHORTE ZA SPREMLJANJE VZTRAJANJA NA ANTIPSIHOTIČNI TERAPIJI	47
4.6.3	VZTRAJANJE NA ANTIPSIHOTIČNI TERAPIJI	51
4.6.4	VZTRAJANJE PRI POSAMEZNEM ANTIPSIHOTIKU	56

5 RAZPRAVA.....	58
5.1 KOLIČINSKA ANALIZA AMBULANTNE PORABE ANTIPSIHOTIKOV ZA LETO 2013	58
5.2 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENE V DENARNIH ENOTAH ZA LETO 2013	60
5.3 ANALIZA KOMBINACIJ ANTIPSIHOTIKOV V LETU 2013	61
5.4 ANALIZA SPREMLJEVALNE TERAPIJE V LETU 2013	61
5.5 TRENDI PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V OBDOBJU MED LETOMA 2009 IN 2013	62
5.6 SPREMLJANJE POTEKA ZDRAVLJENJA Z ANTIPSIHOTIKI	63
5.7 OMEJITVE NAŠE RAZISKAVE	67
6 SKLEP	68
7 VIRI IN LITERATURA	69
PRILOGA I.....	I
PRILOGA II	III

POVZETEK

Shizofrenija je psihotična motnja, katere potek lahko omilimo z ustreznim zdravljenjem. Naš namen je bil raziskati vzorce predpisovanja antipsihotikov, ki so indicirani za zdravljenje shizofrenije ter opredeliti vztrajanje na terapiji na kohorti bolnikov, ki so pričeli z zdravljenjem z antipsihotikom. Raziskavo smo opravili na osnovi Anonimizirane evidence Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdanih zdravilih na recept.

Število izdanih receptov z antipsihotikom se je od leta 2009 do leta 2013 povečalo za 19 %. V letu 2013 je bilo izdanih 251.182 receptov z antipsihotikom, na 85,1 % receptov so bili predpisani atipični antipsihotiki. Najpogostejše je bil izdan kvetiapin – 31,9 %. Naraščalo je tudi število oseb, prejemnikov antipsihotikov, ki se je povečalo za 5 %. V letu 2013 je vsaj en antipsihotik prejelo 55.090 oseb (26 oseb na 1000 prebivalcev). 59,7 % prejemnikov antipsihotikov je bilo ženskega spola. V obdobju 2009–2013 se je povečala izdaja antipsihotikov v kombinacijah. V letu 2013 je kombinacijo antipsihotikov vsaj enkrat prejelo 11,8 % bolnikov, spremljevalno terapijo pa 69,5 % bolnikov (najpogostejše antidepresiv). V obdobju 2009–2013 se je zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki pocenilo za 44 % in je bilo v letu 2013 2,3-krat dražje od zdravljenja s klasičnimi antipsihotiki. V letu 2011 je zdravljenje z antipsihotiki začelo 11.863 oseb, od tega jih je 98,1 % zdravljenje pričelo z monoterapijo. V izbrani kohorti 910-ih oseb, pri katerih smo predpostavljali, da so v letu 2011 pričele z zdravljenjem shizofrenije, je bilo 57,3 % oseb moškega spola. 95,9 % bolnikov je za začetek terapije prejelo atipični antipsihotik, največ kvetiapin (42,2 %). 794 oseb iz te kohorte je, v obdobju 2011–2013, prejemale monoterapijo, od tega je 32,9 % oseb vsaj enkrat zamenjalo antipsihotik. 54,6 % oseb je ob izdaji prvega antipsihotika prejelo spremljevalno terapijo (največ antidepresiv). Mediana časa vztrajanja na začetni antipsihotični terapiji je znašala 106 dni (95 % CI 91–121), pri čemer smo upoštevali maksimalni dovoljeni interval med dvema izdajama 135 dni, povprečen čas vztrajanja pa je znašal 254 dni (95 % CI 231–276). Mediana časa vztrajanja pri prvem predpisanem antipsihotiku (tudi menjava antipsihotika je bila označena kot dogodek) je za interval do 135 dni med izdajama znašala 63 dni (95 % CI 51–75), povprečen čas pa je znašal 165 dni (95 % CI 146–183).

Ugotovili smo, da se število oseb na antipsihotični terapiji povečuje. Najpogostejše predpisan antipsihotik je bil kvetiapin. Povprečno vztrajanje na začetni terapiji z antipsihotiki je bilo bistveno krajše od po smernicah predvidenega trajanja zdravljenja prve epizode.

Ključne besede: antipsihotiki, poraba zdravil, vztrajanje na terapiji

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychotic disease, which can be eased by appropriate treatment. Our aim was to analyse the patterns of prescribing antipsychotics for schizophrenia and to ascertain the level of medication persistence in a cohort of people who started with antipsychotic treatment. The research was conducted on the basis of health claims data on prescription of drugs obtained from the Health Insurance Institute of Slovenia.

From 2009 to 2013, the number of prescriptions of antipsychotics increased by 19%. In 2013, the number of prescriptions of antipsychotics was 251,182, atypical antipsychotics were prescribed on the 85.1% of prescriptions. The most often prescribed was quetiapine – 31.9%. The number of recipients of antipsychotics increased by 5%. In 2013, 55,090 persons received at least one antipsychotic (26 persons per 1000 inhabitants). 59.7% of the recipients of antipsychotics were women. Between 2009 and 2013, the number of prescribed antipsychotic combinations was increased. In 2013, 11.8% of patients received a combination at least once and 69.5% of patients received adjuvant therapy (most commonly, antidepressants). Between 2009 and 2013, the cost of treatment with atypical antipsychotics was reduced by 44% but it was 2.3-fold more expensive than treatment with typical antipsychotics. In 2011, 11,863 persons started treatment with antipsychotics, 98.1% of them commenced it as monotherapy. In the selected cohort of 910 people which were assumed to have started treatment of schizophrenia in 2011, 57.3% were men. 95.9% of patients started a treatment with atypical antipsychotics, mostly with quetiapine (42.2%). 794 persons from this cohort received monotherapy in the period from 2009 to 2013, of which 32.9% of people changed the antipsychotic at least once. 54.6% of patients received adjuvant therapy after starting with their first antipsychotic (most commonly, antidepressants). Median persistence time on first antipsychotic therapy was 106 days (95% CI 91–121) for interval up to 135 days between two prescriptions, mean persistence time was 254 days (95% CI 231–276). Median persistence time with first prescribed antipsychotic (replacement of antipsychotic has also been marked as an event) was 63 days (95 % CI 51–75) for interval up to 135 days between prescriptions, mean persistence time was 165 days (95% CI 146–183).

The number of patients getting antipsychotic treatment is growing. The most frequently prescribed antipsychotic is quetiapine. Average persistence time on the first antipsychotic therapy was much shorter than the recommended time of the first treatment in the guidelines.

Key words: antipsychotics, drug use, medication persistence

SEZNAM OKRAJŠAV

AP	antipsihotik
ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil <i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i>
CI	interval zaupanja <i>confidence interval</i>
DDD	definiran dnevni odmerek <i>Defined Daily Dose</i>
DID	definiran dnevni odmerek na 1000 prebivalcev na dan <i>Defined Daily Dose (DDD) per 1000 inhabitants per day</i>
DOA	dolgo-delujoča oblika antipsihotika
P	stopnja statistične značilnosti (signifikanca)
Rp	recept
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija <i>World Health Organisation</i>
ZZSZ	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

SEZNAM PREGLEDNIC IN SLIK

Preglednica I: Delitev kliničnih sindromov shizofrenije	1
Preglednica II: Delitev antipsihotikov, ki so bili v obdobju 2008–2013 registrirani v Sloveniji, na dva razreda	3
Preglednica III: Izbrane učinkovine iz spremljevalne terapije glede na farmakoterapevtsko skupino	17
Preglednica IV: Število izdanih receptov z antipsihotiki glede na vrsto recepta	23
Preglednica V: Število izdanih receptov z dolgo-delujočo obliko antipsihotika.....	24
Preglednica VI: Število in delež izdanih receptov z antipsihotiki glede na ATC oznako...	24
Preglednica VII: Število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik	25
Preglednica VIII: Število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik, razdeljene glede na spol ter starost pod 65 let oziroma 65 let ali več	27
Preglednica IX: Povprečno število izdanih receptov z antipsihotikom na osebo ter število različnih antipsihotikov na osebo v posamezni starostni skupini.....	29
Preglednica X: Število izdanih receptov z antipsihotikom ter število izdanih receptov z antipsihotikom na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini.....	30
Preglednica XI: Povprečno število DDD na recept in število vseh DDD glede na spol prejemnika	31
Preglednica XII: Povprečno število DDD na recept, vsota DDD ter DID glede na ATC oznako antipsihotika	31
Preglednica XIII: Povprečno število DDD na recept in vsota DDD glede na starostne skupine.....	32
Preglednica XIV: Celotna vrednost vseh receptov in vrednost na DDD za posamezne antipsihotike	33
Preglednica XV: Število in delež izdaj različnega števila antipsihotikov, ki so bili na isti dan izdani isti osebi ter število in delež oseb glede na največje število različnih antipsihotikov izdanih posamezni osebi na isti dan	34
Preglednica XVI: Število in delež izdaj antipsihotikov v monoterapiji glede na ATC oznako ter razred antipsihotika	35
Preglednica XVII: Deleži kombinacij natanko dveh antipsihotikov glede na razred.....	36
Preglednica XVIII: Deleži najpogostejše izdanih kombinacij natanko treh antipsihotikov ter delež pojava posameznega antipsihotika v izdajah s kombinacijo natanko treh antipsihotikov	37
Preglednica XIX: Delež kombinacij natanko treh antipsihotikov glede na razred.....	37
Preglednica XX: Trend povprečnega števila DDD na recept, vsote DDD ter DID v obdobju 2009–2013	39
Preglednica XXI: Trend vsote DDD glede na razred antipsihotika v obdobju 2009–2013	41
Preglednica XXII: Trend spreminjanja vrednosti posameznih antipsihotikov v obdobju 2009–2013	42
Preglednica XXIII: Trend deleža izdaj različnega števila antipsihotikov, ki so bili izdani eni osebi istega dne, v obdobju 2009–2013	43
Preglednica XXIV: Trend deleža oseb glede na največje število različnih antipsihotikov izdanih posamezni osebi na isti dan, v obdobju 2009–2013	43
Preglednica XXV: Število izdanih receptov, novim prejemnikom antipsihotikov, glede na ATC oznako v letih 2011–2013 ter delež dolgo-delujočih oblike antipsihotikov (DOA) ..	44
Preglednica XXVI: Število oseb prejemnikov prvega antipsihotikov glede na pričetek zdravljenja	45

Preglednica XXVII: Delež receptov, ki so bili izdani osebam, ki so antipsihotik prejele enkrat oziroma večkrat glede na ATC oznako in razred antipsihotika.....	46
Preglednica XXVIII: Analiza števila in povprečne starosti oseb iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji	47
Preglednica XXIX: Število oseb, iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji, glede na prvi predpisan antipsihotik, glede na ATC kodo.....	48
Preglednica XXX: Število menjav učinkovine pri osebah, iz kohorte za vztrajanje, ki so v opazovanem obdobju prejemale monoterapijo.....	49
Preglednica XXXI: Povprečen čas ter mediana časa vztrajanja na terapiji za 135 dni med izdajami kateregakoli antipishotika.....	51
Preglednica XXXII: Povprečen čas vztrajanja ter mediana časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 135 dni med izdajami antipishotika glede na učinkovino, s katero so osebe pričele zdravljenje	52
Preglednica XXXIII: Rezultati primerjave dejavnikov tveganja s Cox-ovo regresijo za 135 dni med izdajami antipishotika.....	53
Preglednica XXXIV: Povprečen čas ter mediana časa vztrajanja na terapiji za 180 dni med izdajami kateregakoli antipishotika.....	54
Preglednica XXXV: Povprečen čas vztrajanja ter mediana časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 180 dni med izdajami antipsihotika glede na učinkovino, s katero so osebe pričele zdravljenje	55
Preglednica XXXVI: Rezultati primerjave dejavnikov tveganja s Cox-ovo regresijo za 180 dni med izdajami antipishotika.....	56
Preglednica XXXVII: Povprečen čas ter mediana časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku za 135 dni med izdajami kateregakoli antipishotika.....	56
Preglednica XXXVIII: Povprečen čas ter mediana časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku za 180 dni med izdajami kateregakoli antipishotika.....	57
 Slika 1: Shematski prikaz zdravljenja shizofrenije	8
Slika 2: Shematski prikaz vztrajanja na terapiji	21
Slika 3: Histogram porazdelitve števila oseb, prejemnikov antipsihotikov, glede na starostne skupine po 5 let.....	26
Slika 4: Histogram števila oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev glede na starostne skupine po 10 let.....	26
Slika 5: Število oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev glede na spol in starost pod 65 let oziroma 65 let ali več	27
Slika 6: Število oseb, prejemnikov antipsihotikov, na 1000 prebivalcev glede na statistično regijo.....	28
Slika 7: Delež oseb glede na največje prejeta število antipsihotikov ob posamezni izdaji znotraj treh starostnih skupin.....	34
Slika 8: Deleži najpogostejše izdanih kombinacij natanko dveh antipsihotikov ter delež pojava posameznega antipsihotika v kombinaciji natanko dveh antipsihotikov	36
Slika 9: Deleži receptov s spremljevalno terapijo, glede na farmakoterapevtsko skupino učinkovin za leto 2013.....	38
Slika 10: Število izdanih receptov z antipsihotikom v obdobju 2009–2013.....	38
Slika 11: Število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik glede na delitev v dve starostni skupini v obdobju 2009–2013	39
Slika 12: Trend števila DDD na 1000 prebivalcev iz posamezne starostne skupine na dan glede na dve starostni skupini v obdobju 2009–2013.....	40
Slika 13: Trend porabe DDD za posamezen antipsihotik v obdobju 2009–2013 (prvi del).....	41

Slika 14: Trend porabe DDD za posamezen antipsihotik v obdobju 2009–2013 (drugi del)	41
Slika 15: Število oseb prejemnikov prvega antipsihotika v letu 2011 glede na to, ali so v letih 2011–2013 antipsihotik prejele enkrat ali večkrat, razdeljene glede na spol ter starostne skupine	45
Slika 16: Razporeditev oseb, iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji, glede na starost in spol	47
Slika 17: Število oseb, iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji, na 10.000 prebivalcev glede na statistično regijo	48
Slika 18: Deleži najpogostejših zamenjav antipsihotika oseb iz kohorte za vztrajanje na terapiji, ki so bile tekom celotnega opazovanega obdobja na monoterapiji	49
Slika 19: Deleži receptov s spremljevalno terapijo, glede na farmakoterapevtsko skupino učinkovin za kohorto oseb pri kateri smo spremljali vztrajanje na terapiji	50
Slika 20: Deleži kombinacij antipsihotika z enim zdravilom iz spremljevalne terapije, izdanih osebam iz kohorte za vztrajanje	51
Slika 21: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 135 dni med izdajama antipsihotika	52
Slika 22: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 135 dni med izdajama antipsihotika glede na učinkovino, s katero so osebe pričele zdravljenje	53
Slika 23: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 180 dni med izdajama antipsihotika	54
Slika 24: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 180 dni med izdajama antipsihotika glede na učinkovino, s katero so osebe pričele zdravljenje	55
Slika 25: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku za 135 dni med izdajama antipsihotika	57
Slika 26: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku za 180 dni med izdajama antipsihotika	57

1 UVOD

1.1 FARMAKOTERAPIJA SHIZOFRENIE

Shizofrenija je huda in kompleksna psihotična motnja, za katero je značilno izkrivljeno zaznavanje, doživljanje in izražanje realnosti ter neustrezno ali otopelo čustvovanje (1,2).

Življenjska pogostost (prevalenca) shizofrenije je odvisna od kriterija diagnosticiranja, vendar se po podatkih iz literature giblje med 0,5 % in 1 % in je približno enakomerno porazdeljena med moške in ženske (2–5). Nastop shizofrenije je najpogostejši v pozni adolescenci ali v zgodnji odrasli dobi in je pred 10. ter po 60. letu starosti izjemno redek (1–3). Pri moških je nastop shizofrenije zgodnejši kot pri ženskah, in sicer je povprečna starost moških ob prvi epizodi 21 let, pri ženskah pa 27 let (2). Incidenca shizofrenije je večja pri osebah iz urbanih območij (2,3).

Klinične slike shizofrenije so lahko različne, bolezenski simptomi prve epizode psihotične motnje so lahko postopni ali pa izbruhnejo v kratkem času (2). Bolezenski simptomi shizofrenije so razvrščeni v dve temeljni skupini, pozitivni in negativni simptomi, pojavljajo pa se lahko še kognitivni simptomi, razpoloženski simptomi ter dezorganizacijski simptomi (1–3). V preglednici I je podrobnejši prikaz kliničnih simptomov shizofrenije.

Preglednica I: Delitev kliničnih sindromov shizofrenije (1,2,6)

Pozitivni simptomi	halucinacije, blodnje, zaznavno izkrivljenje, motorični nemir (agitacija), motnje gibanja in bizarno vedenje
Negativni simptomi	psihomotorna upočasnenost, čustvena otopelost, pomanjkanje interesov in hotenja (apatija), kvantitativna in vsebinska govorna osiromašenost, osiromašenost mimike, zanemarjenost v zunanosti
Kognitivni simptomi	moten delovni spomin, motnje učenja, pozornosti, zbranosti, načrtovanja in izvršilnih funkcij
Razpoloženski simptomi	izguba motivacije, socialni umik, pomanjkanje empatij in znižano razpoloženje
Dezorganizacijski simptomi	spremenjeno vedenje in govor

Zdravljenje shizofrenije poteka simptomatsko ter je dolgotrajno, ponavljajoče se in nikoli popolnoma zaključeno. Različno je od posameznika do posameznika. Pomembno je, da shizofrenijo čim hitreje prepoznamo in jo takoj zdravimo. Takoj ko je mogoče, pa je

potrebno začeti z ustrezno diagnostiko, saj nam postavljena diagnoza omogoči, da prepoznamo cilje zdravljenja in postavimo pričakovanja. Osnovni cilj farmakoterapije shizofrenije je racionalna, v skladu z indikacijo primerno izbrana terapija za posameznega bolnika, ki se mora izvajati ustrezno dolgo, tako da zmanjša ali odpravi simptome, prilagodi bolnikovo funkcioniranje, spodbudi in vzdržuje izboljšanje do največje možne mere ter zagotovi bolniku kakovostnejše življenje (7,8). Pri zdravljenju shizofrenije je potrebno kombinirati farmakološko in psihosocialno zdravljenje (3,9). V farmakološkem zdravljenju so ključnega pomena antipsihotiki, ki odpravljajo psihotične simptome ter preprečujejo relaps shizofrenije. Antipsihotikom pa se lahko, če je potrebno, dodajajo še druga zdravila (10).

1.1.1 ANTIPSIHOTIKI

1.1.1.1 Predstavitev antipsihotikov

Po klasifikaciji ATC uvrščamo antipsihotike v skupino N05A (7,11,12):

N – Zdravila z delovanjem na živčni sistem

N05 – Psiholeptiki

N05A – Antipsihotiki

V Sloveniji je bilo v letih od 2008 do 2013 na tržišču registriranih 17 različnih učinkovin iz skupine antipsihotikov, vendar 2 izmed njiju (litij in asenapin) v Sloveniji nimata odobrene indikacije za zdravljenje shizofrenije (13,14).

1.1.1.2 Delitev antipsihotikov

Poznamo več delitev antipsihotikov, osnovna razdelitev je v klasične/tipične ali antipsihotike prve generacije in v atipične ali antipsihotike druge generacije. Klasični antipsihotiki so tisti antipsihotiki, ki v terapevtskih odmerkih povzročajo ekstrapiramidne stranske učinke. Gre za prvotno razvite antipsihotike. Izraz atipični antipsihotik pa opisuje nove antipsihotike, ki v primerjavi s klasičnimi povzročajo manj ekstrapiramidnih neželenih učinkov oziroma se od njih razlikujejo v farmakološkem profilu. V skupino klasičnih antipsihotikov spadajo podobne učinkovine z antagonističnim delovanjem na dopaminskih receptorjih, medtem ko v skupini atipičnih antipsihotikov najdemo različne učinkovine (4,8). V preglednici II je prikazana delitev antipsihotikov, ki so bili v obdobju 2008–2013 registrirani v Sloveniji, v dva razreda.

Preglednica II: Delitev antipsihotikov, ki so bili v obdobju 2008–2013 registrirani v Sloveniji, na dva razreda (11,13)

KLASIČNI ANTIPSIHOTIKI		
Kemična klasifikacija (ATC)	ATC oznaka	Učinkovina
Fenotiazini z alifatsko stransko verigo	N05AA02	levomepromazin
	N05AA03	promazin
Fenotiazini s piperazinovo strukturo	N05AB02	flufenazin
Derivati butirofenona	N05AD01	haloperidol
Derivati tioksantena	N05AF01	flupentiksol
	N05AF05	zuklopentiksol
ATIPičNI ANTIPSIHOTIKI		
Kemična klasifikacija (ATC)	ATC oznaka	Učinkovina
Derivati indola	N05AE04	ziprasidon
Diazepini, oksazepini, tiazepini in oksepini	N05AH02	klozapin
	N05AH03	olanzapin
	N05AH04	kvetiapin
Benzamidi	N05AL01	sulpirid
	N05AL05	amisulprid
Drugi antipsihotiki	N05AX08	risperidon
	N05AX12	aripiprazol
	N05AX13	paliperidon

1.1.1.3 Farmakološko delovanje antipsihotikov

Primarni farmakološki učinek antipsihotikov je antagonistično delovanje na D₂ dopaminskih receptorjih v različnih predelih možganov:

- v mezolimbični poti – antipsihotično delovanje/odpravljanje pozitivnih simptomov;
- v mezokortikalni poti – poslabšanje negativnih in kognitivnih simptomov;
- v nigrostriatni poti – motorični neželeni učinki/ekstrapiramidni sindrom, tardivna, diskinezija;
- v tuberoinfundibularni poti – povečana plazemska koncentracija prolaktina/galaktoreja, amenoreja, spolne motnje.

Terapevtski učinki so predvsem posledica zaviranja D₂ receptorjev (potrebno je približno 80 % zaviranje). Klasični antipsihotiki imajo rahlo preferenco do D₂ receptorjev v primerjavi z D₁ receptorji. Atipični antipsihotiki pa so visoko selektivni za D₂ receptorje in imajo tudi antagonističen učinek na serotoninske 5-HT_{2A} receptorje (manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov kot klasični antipsihotiki). Izjema je aripiprazol, ki ima delno agonističen učinek na D₂ in 5-HT_{1A} receptorje. Antipsihotiki imajo močno afiniteto tudi do številnih drugih

receptorjev, med drugim do: histaminskih H_1 , muskarinskih holinergičnih M_1 , α_1 -adrenergičnih. Delovanje na teh receptorjih lahko povzroča številne druge učinke, kot so sedacija, kardiovaskularni neželeni učinki, spolne motnje, pridobitev telesne mase, suha usta, obstipacija. Ker imajo različni antipsihotiki različne relativne afinitete do določenih receptorjev, ima vsak antipsihotik svoj specifičen profil neželenih učinkov (4,7,9,15).

1.1.1.4 Indikacije antipsihotikov

Vsi v Sloveniji registrirani antipsihotiki, z izjemo asenapina, so indicirani za uporabo pri zdravljenju psihotičnih motenj oziroma za zdravljenje shizofrenije pri odraslih. Nekateri antipsihotiki imajo še dodatno indikacijo za zdravljenje bipolarnih motenj razpoloženja, asenapin pa je registriran le za zdravljenje manične epizode pri bipolarni motnji razpoloženja (16,17). Poleg glavnih indikacij se uporabljajo še v zdravljenju drugih motenj oziroma bolezni, čeprav zanje nimajo vedno registrirane indikacije. Najpogosteje se uporabljajo v/pri zdravljenju: shizoafektivnih motenj, depresije s psihotičnimi simptomi, organskih in simptomatskih psihotičnih motenj demence ali duševne manjrazvitosti, psihotičnih motenj zaradi zlorabe psihoaktivnih substanc ali alkohola, anksioznih motenj, bolnikov z mejno ali shizotipsko osebnostno motnjo, motenj hranjenja, nespečnosti, jecljanja, tikov, kolcanja ter kot premedikacija pred operativnimi posegi (8,16,17).

Le nekaj antipsihotikov ima odobreno indikacijo za uporabo pri otrocih in mladostnikih in so večinoma odobrene za zdravljenje shizofrenije in bipolarnih motenj, pogosta pa je uporaba izven uradne indikacije (ang. *off-label use*) (18). Podatkov iz randomiziranih kontroliranih kliničnih študij o uporabi antipsihotikov pri otrocih in mladostnikih je zelo malo, zato poteka zdravljenje otrok in mladostnikov na podlagi izkušenj pri odraslih (19).

Antipsihotiki so pri otrocih najpogosteje uporabljeni še pri zdravljenju agresivnega vedenja, depresije, anksioznih motenj, tikov, ter motenj hranjenja. Predpisujejo pa se še v primerih drugih psihotičnih motenj, Tourettovega sindroma, avtizma, duševne manjrazvitosti, motenj pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) (8,16,19).

1.1.2 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE Z ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki se pri zdravljenju ter nadzoru shizofrenije uporabljajo za zdravljenje akutnih epizod psihoze, kot preventiva relapsa, za urgentno zdravljenje akutnih motenj v obnašanju ter za zmanjševanje simptomov. Zdravljenje shizofrenije razdelimo v tri faze: faza akutnega zdravljenja, stabilizacijska faza in dolgotrajno/vzdrževalno zdravljenje (8,9).

1.1.2.1 Zdravljenje akutne epizode

Klinične študije so dokazale, da so antipsihotiki pri zdravljenju akutnih epizod shizofrenije učinkoviti, vendar delujejo močnejše na pozitivne kot na negativne simptome. Med posameznimi antipsihotiki pa ni bilo dokazanih pomembnih razlik v učinkovitosti (antipsihotično delovanje je pri ekvivalentnih odmerkih antipsihotikov primerljivo). V starejših smernicah so se atipični antipsihotiki večinoma priporočali kot prva linija izbora, predvsem zato, ker naj bi imeli manj potencialne nevarnosti nastanka ekstrapiramidnih simptomov kot klasični antipsihotiki. Iz novih sistematičnih pregledov kliničnih dokazov, ki upoštevajo še druge stranske/neželene učinke ter nove dokaze o učinkovitosti antipsihotikov, pa je razvidno, da je individualni izbor primernega antipsihotika ter farmacevtske oblike pomembnejši od razreda antipsihotika (7,9). Zdravljenje akutne psihotične epizode, ki običajno poteka v bolnišničnem okolju, je velikokrat potrebno začeti še preden jo lahko diagnostično natančneje opredelimo (6,20).

1.1.2.1.1 Zdravljenje prve epizode psihoze

Osebe s prvo epizodo psihoze zdravimo s peroralnim antipsihotikom ter jim nudimo psihološko pomoč. Izbira antipsihotika poteka v sodelovanju z bolnikom. Upoštevati je potrebno koristi ter neželene učinke zdravil: metabolične (pridobitev telesne teže in sladkorna bolezen), ekstrapiramidne (akatzija, diskinezija in distonija), kardiovaskularne (podaljšanje QT intervala), hormonske (povečanje koncentracije prolaktina v plazmi) in ostale (subjektivne izkušnje). Pri izbiri upoštevamo, katere neželene učinke je bolnik pripravljen prenašati ter prisotnost drugih bolezni in zdravil, ki jih že prejema (s tem se izognemo morebitnim interakcijam). Bolniki, ki antipsihotike uporabljajo prvič, se odzivajo že na nižje odmerke iz priporočenega območja (9). Torej je zdravljenje prve akutne epizode potrebno pričeti z nižjimi odmerki in jih nato po potrebi titrirati, s tem zmanjšamo verjetnost za pojav neželenih učinkov (6,9). Zdravljenje s poskusnim antipsihotikom in ustreznim odmerkom traja 4–6 tednov. Med zdravljenjem je potrebno bolnika spremljati in izvajati preiskave z namenom zagotovitve ustreznega zdravljenja ter se glede na rezultate preiskav odločiti, ali s predpisanim zdravilom nadaljujemo, ga zamenjamo, ali ga ukinimo. Antipsihotikov praviloma ne kombiniramo, razen za krajše časovno obdobje, na primer pri zamenjavi učinkovine (9).

1.1.2.1.2 Zdravljenje ponovne epizode psihoze ali shizofrenije

Osebe, ki imajo poslabšanje ali relaps psihoze oziroma shizofrenije, prav tako zdravimo s peroralnim antipsihotikom v kombinaciji s psihološko pomočjo. Izbira antipsihotika poteka enako kot pri zdravljenju prve epizode z upoštevanjem bolnikovega trenutnega in predhodnega zdravljenja z antipsihotiki (9).

1.1.2.2 **Stabilizacijsko zdravljenje**

Ker je shizofrenija kronična bolezen, za katero so značilni ponovni zagoni in remisije, po akutnem zdravljenju preidemo v stabilizacijsko fazo in nato v vzdrževalno zdravljenje. Običajno traja zdravljenje po prvi epizodi najmanj 2 leti, po drugi epizodi od 3 do 5 let, po naslednjih epizodah pa vse življenje. Namen stabilizacijskega zdravljenja je ohranjanje odsotnosti simptomov, preprečevanje relapsa, povečanje prilagoditve bolnika na življenjske razmere in spodbujanje procesa nadaljnjega izboljšanja (7,8).

Iz placebo kontroliranih randomiziranih študij je razvidno, da so antipsihotiki učinkoviti kot preventiva relapsa. Stabilizacijsko zdravljenje z antipsihotiki je zato pomembno pri vseh bolnikih diagnosticiranih s shizofrenijo (9). Ker ni dovolj dokazov, da bi kateri izmed antipsihotikov ali katera skupina antipsihotikov bila učinkovitejša v preprečevanju relapsa, za stabilizacijsko zdravljenje izberemo terapevtski odmerek antipsihotika, ki je bil učinkovit v akutni fazi zdravljenja ter ga je bolnik dobro prenašal. Nižji odmerki povečajo tveganje za ponovitev bolezni. Pomembno je, da bolnik ne preneha stabilizacijskega zdravljenja v naslednjih dveh letih, saj bi to pomenilo veliko tveganje za nastop relapsa. Prekinitev zdravljenja mora potekati postopno ter ob rednem spremljanju znakov in simptomov relapsa (2,9).

1.1.2.3 **Vzdrževalno zdravljenje**

V vzdrževalni fazi skušamo obdržati in nadzorovati dosežene cilje predhodnega zdravljenja, spremljamo neželene učinke zdravil, odpravljamo ponovne simptome ter skušamo preprečiti ponovitev bolezni. Kriterij za izbor zdravila je enak kot pri začetnem zdravljenju. Običajno se uporabljajo učinkoviti, prenosljivi in v stabilizacijskem zdravljenju preizkušeni antipsihotiki v optimalnih odmerkih. Zdravljenje je potrebno letno pregledati in preučiti koristi in neželene učinke. Bolnik mora antipsihotike jemati neprekinjeno, intermitentno zdravljenje lahko uporabljamo le izjemoma pri bolnikih, ki se neprekinjenemu

vzdrževalnemu zdravljenju upirajo, oziroma pri bolnikih, kjer je vzdrževalno zdravljenje kontraindicirano (npr. občutljivost na stranske učinke) (7,9).

1.1.2.4 Zdravljenje terapevtsko rezistentne shizofrenije

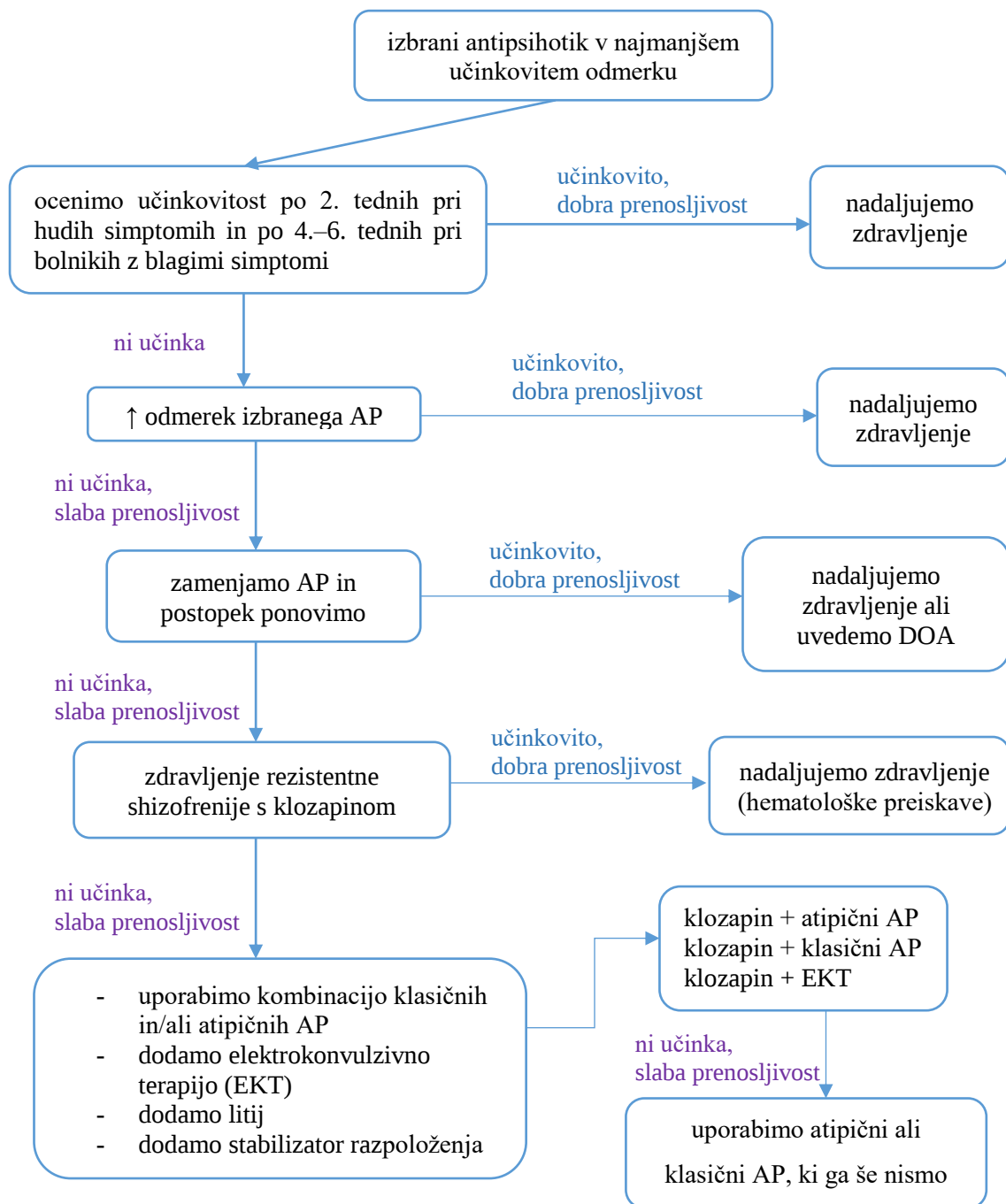
Termin 'terapevtska rezistenca' se običajno uporablja za opis bolnikov s shizofrenijo, pri katerih se bolezen ni ustrezno odzvala na zdravljenje. Bistvo terapevtsko rezistentne shizofrenije je prisotnost oslabljenega psihosocialnega in družbenega delovanja, ki vztraja kljub ustreznemu farmakološkemu zdravljenju (ustrezen odmerek, trajanje in sodelovanje bolnika pri zdravljenju).

Bolnikom, pri katerih se shizofrenija ni odzvala na zdravljenje, kljub zaporednemu zdravljenju z vsaj dvema različnima antipsihotikoma v optimalnih terapevtskih odmerkih, od katerih je najmanj eden iz skupine atipičnih antipsihotikov, predpišemo klozapin. Klozapin ima potencialne, življenje ogrožajoče se stranske učinke (predvsem pomembna sta agranulocitoza in miokarditis), zato je njegova uporaba omejena le na bolnike s terapevtsko rezistentno shizofrenijo. Pri bolnikih s shizofrenijo, katerih bolezen se ni ustrezno odzvala niti na zdravljenje z ustreznim odmerkom klozapina, pa po ponovnem pregledu bolnika, dodamo še en antipsihotik z namenom povečanja učinka klozapina. (9,14)

1.1.2.5 Uporaba dolgo-delujočih oblik antipsihotikov (DOA)

Nekateri antipsihotiki so na voljo tudi v dolgo-delujočih (»depo«) oblikah za intramuskularno aplikacijo. Po aplikaciji z globoko intramuskularno injekcijo se učinkovina počasi sprošča iz mesta injiciranja, kar omogoča relativno stabilen nivo učinkovine v plazmi 2–4 tedne. Namenjeni so predvsem bolnikom, ki potrebujejo dolgotrajno antipsihotično zdravljenje in ki slabo sodelujejo pri farmakoterapiji s peroralnimi antipsihotiki (neredno jemanje, odklanjanje zdravil). Z uporabo dolgo-delujočih antipsihotikov se izognemo slabemu sodelovanju bolnikov z zdravili ter prevelikem odmerjanju, ki se pojavljata pri zdravljenju s peroralnimi oblikami antipsihotikov. Izbira dolgo-delujočega antipsihotika poteka po enakih kriterijih kot uvedba peroralnega antipsihotika. Pred uvedbo dolgo-delujoče oblike antipsihotika mora biti bolnik stabilen na peroralni obliki enakega antipsihotika. Sočasna uporaba peroralnega antipsihotika in dolgo-delujoče oblike antipsihotika je smiselna v času prehoda iz peroralne na dolgo-delujočo obliko antipsihotika in v izjemnih primerih, ko pride do morebitnega akutnega poslabšanja bolezni (omejen čas) (6–9,17)

V Sloveniji so bile v letih 2008–2013, v uporabi naslednje učinkovine dolgo-delujočih antipsihotikov: olanzapinijev pamoat monohidrat, risperidon, paliperidonijev palmitat. Vsi so iz skupine atipičnih antipsihotikov (13).



Slika 1: Shematski prikaz zdravljenja shizofrenije (7,9)

Legenda: AP = antipsihotik, DOA = dolgo-delujoča oblika antipsihotika

1.1.3 SPREMLJEVALNA TERAPIJA

Pri zdravljenju shizofrenije antipsihotikom pogosto dodajamo še druga zdravila, kot so benzodiazepini, antikonvulzivi, stabilizatorji razpoloženja, antidepresivi in antiholinergiki. Pri tem moramo biti pozorni na medsebojne interakcije zdravil (predvsem tistih, ki so povezane z metabolizmom preko citokroma P450) (9,21).

1.1.3.1 Benzodiazepini

Benzodiazepini se v kombinaciji z antipsihotiki uporabljajo, kadar je potrebno ublažiti anksioznost, nespečnost, nemir, vznemirjenost ali za zmanjševanje ekstrapiramidnih stranskih učinkov. V literaturi so opisali uporabo diazepama, lorazepama, klonazepama, oksazepama in midazolama. Najpogosteje uporabljen je lorazepam, zaradi zanesljive absorpcije pri intravenski ter tudi peroralni uporabi. Uporaba benzodiazepinov ima pri bolnikih s shizofrenijo določene omejitve. Njihovi pogosti neželeni učinki so sedacija, ataksija, poslabšanje kognitivnih sposobnosti ter pri nekaterih bolnikih razpoloženska dezinhibicija. Pri prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo znaki odtegnitvenega sindroma, med drugimi tudi psihoza. Prisotna je tudi tendenca k razvoju psihične odvisnosti ter zlorabam benzodiazepinov, predvsem pri kronični uporabi. Zlorabam se delno lahko izognemo z uporabo dolgo-delujočih benzodiazepinov (diazepam, klonazepan) (7,20,21).

1.1.3.2 Antikonvulzivi ter stabilizatorji razpoloženja

Antikonvulzive ter stabilizatorje razpoloženja dodajamo pri bolnikih, ki imajo izrazitejšo agresivnost. Uporabljajo se zlasti karbamazepin, valprojska kislina ter litij. Karbamazepina praviloma ne kombiniramo s klozapinom, ker oba lahko povzročata agranulocitozo (7,20,21).

1.1.3.3 Antidepresivi

Antidepresive uporabljamo z antipsihotiki, kadar je pri bolniku poleg shizofrenije jasno in dalj časa prisotna tudi depresija. Delež bolnikov s shizofrenijo, ki doživijo depresivno epizodo se giblje med 7 in 75 %. Antidepresiv se predpiše previdno in praviloma ne trajno. Izbiramo predvsem med selektivnimi inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI – fluoksetin, paroksetin in fluvoksamin) in reverzibilnimi inhibitorji monoaminooksidaze (moklobemid). Triciklični antidepresivi niso najbolj primerni, zaradi možnosti seštevanja antiholinergičnih stranskih učinkov. Med antidepresivi ter antipsihotiki (še posebej klozapinom) so potencialno možne interakcije, zato je potrebno, pri uvajanju ter ukinjanju

antidepresiva, pozorno spremljanje stranskih učinkov ter koncentracij učinkovin v plazmi (20,21).

1.1.3.4 Antiholinergični antiparkinsoniki

Antiholinergične antiparkinsonike (biperiden in prociklidin) uporabljamo pri zmanjševanju ekstrapiramidnih stranskih učinkov (akatizija, diskinezija, akutna distonija) ter jih je smiselno predpisati vsem bolnikom z zgodovino občutljivosti za pojav ekstrapiramidnih stranskih učinkov in bolnikom, ki jim predpišemo klasičen antipsihotik ali risperidon v visokih odmerkih (7,20,21).

1.1.3.5 Zaviralci adrenergičnih receptorjev β

Zaviralce adrenergičnih receptorjev β se v kombinaciji z antipsihotikom predpisuje z namenom zmanjšanja ekstrapiramidnih stranskih učinkov (predvsem akatizije) ter so najverjetneje učinkoviti tudi pri zmanjšanju agresivnosti bolnikov. Uporabljajo se predvsem nizke doze propranolola (20,21).

2 NAMEN DELA

Shizofrenija je psihotična motnja, katere potek lahko omilimo z ustreznim simptomatskim zdravljenjem. Namen magistrske naloge je raziskati vzorce predpisovanja antipsihotikov, ki so indicirani za zdravljenje shizofrenije ter opredelitev vztrajanja na terapiji na kohorti bolnikov, ki so pričeli z zdravljenjem prve epizode shizofrenije.

Raziskovalno delo bomo razdelili na tri dele. V prvem delu bomo analizirali ambulantno porabo antipsihotikov za leto 2013, in sicer bomo izvedli količinsko analizo porabe antipsihotikov, analizo porabe antipsihotikov izraženo v denarnih enotah, analizo kombinacij antipsihotikov ter analizo spremljevalne terapije. V drugem delu bomo analizirali trende predpisovanja antipsihotikov v obdobju med letoma 2009 in 2013. V tretjem delu pa bomo izbrali kohorto bolnikov, ki jim je bil v letu 2011 prvič predpisan recept za antipsihotik. Osredotočili se bomo na potek zdravljenja z antipsihotiki ter na vztrajanje oseb iz izbrane kohorte.

3 METODE

Osnova naše raziskave je bila Anonimizirana evidenca Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdanih zdravilih na recept. Podatke smo obdelali v računalniškem statističnem programu IBM SPSS Statistics verzija 23.0, tako da smo razvili ustrezne postopke, ki so nam omogočili ponovljivost analiz ter nadzor napak. Celotni postopki so navedeni v prilogi II. Za lažje razumevanje ter večjo preglednost analiz je poleg posamezne razlage metode v oklepaju navedena številka postopka, po katerem smo izvedli analizo. Osnovna zbirka podatkov je sestavljena iz vrstic in stolpcev. Vrstice predstavljajo posamezno izdajo zdravila, stolpci pa spremenljivke. V analizi smo uporabili spodnje spremenljivke:

- oseba – oseba, ki ji je bil predpisan recept, označena z anonimno številko, ki je v vseh zbirkah enaka ter se ob večkratni izdaji zdravila isti osebi ne spremeni
- SPOLoseba – spol osebe
- LETOoseba – letnica rojstva osebe
- STATREGoseba – statistična regija prebivališča osebe
- BARVARp – vrsta recepta
- DATUMizdaja – datum izdaje zdravila na recept
- DELSifra – delovna šifra izdanega zdravila
- ATCaktual – ATC oznaka izdane zdravilne učinkovine
- kolicina0406 – količina izdanih vsebnikov zdravila na posameznem receptu
- VREDNOSTRp – celotna vrednost izdanega recepta v €

3.1 KOLIČINSKA ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV ZA LETO 2013

Iz osnovne zbirke receptov, ki so bili izdani v ambulantah leta 2013, smo označili in izbrali recepte, na katerih so bili predpisani antipsihotiki, ki imajo indikacijo za zdravljenje shizofrenije. Kot antipsihotik smo definirali vse učinkovine z ATC oznako N05A. Iz analize smo izključili litij z ATC oznako N05AN01 ter asenapin z ATC oznako N05AH05. V zbirki smo ohranili še preostale recepte oseb, ki so v letu 2013 prejeli antipsihotik (**Postopek 1**).

Pregledali smo, če je bila v zbirki zdravil vsaki delovni šifri antipsihotika predpisana ustrezna ATC oznaka. To smo naredili s primerjanjem podatkov iz naše baze z agregirano

bazo *Zdravila OZZ 2001_2016 ZZZS* (13), kjer je bila vsaki delovni šifri predpisana prava ATC oznaka. (**Postopek 2**).

3.1.1 ANALIZA RECEPTOV

3.1.1.1 Število izdanih receptov z antipsihotiki glede na vrsto recepta ter farmacevtsko obliko antipsihotika

Analizirali smo število izdanih receptov z antipsihotikom v letu 2013 glede na vrsto recepta. Iz analize smo izključili osebne recepte zdravnika, ker nimamo podatka o dejanskem prejemniku zdravila (**Postopek 3**). Nato smo uvedli novo spremenljivko za dolgo-delujoče oblike antipsihotikov, ter analizirali število in delež le-teh (**Postopek 4**).

3.1.1.2 Število izdanih receptov z antipsihotiki glede na zdravilno učinkovino

Pogledali smo, kakšno je bilo število ter delež izdanih receptov za vsako posamezno učinkovino in sešteli število izdanih receptov glede na razred učinkovine (klasični oziroma atipični antipsihotiki) (**Postopek 5**).

3.1.2 ANALIZA OSEB PREJEMNIKOV ANTIPSIHOTIKOV

3.1.2.1 Analiza oseb po spolu

Najprej smo preučili število oseb, ki jim je bil v letu 2013 izdan vsaj en antipsihotik, ter pogledali, koliko oseb je bilo ženskega in koliko moškega spola (**Postopek 6**).

3.1.2.2 Analiza oseb po starosti

Na podlagi letnice rojstva smo osebam izračunali dopolnjeno starost po enačbi: $STAROST_{oseba} = (2013 - 1) - LETO_{oseba}$, ter preverili povprečno starost oseb prejemnikov antipsihotikov (**Postopek 7**).

Glede na dopolnjeno starost smo, za različne namene, uporabili tri različne razdelitve oseb v starostne skupine:

- starostne skupine po 5 let (**Postopek 8**);
- starostne skupine po 10 let (**Postopek 9**);
- razdelitev na otroke (do 17 let), odrasle (18–64 let) in starostnike (65 let ali več) (**Postopek 10**).

Izrisali smo histogram števila oseb glede na starostne skupine po 5 let (0–4 leta, 5–9 let, 10–14 let, 15–19 let, 20–24 let, 25–29 let, 30–34 let, 35–39 let, 40–44 let, 45–49 let, 50–54 let,

55–59 let, 60–64 let, 65–69 let, 70–74 let, 75–79 let, 80–84 let, 85–89 let, 90–94 let, 95–99 let, 100 let ali več).

Za izračun števila oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev smo uporabili starostne skupine po 10 let (0–9 let, 10–19 let, 20–29 let, 30–39 let, 40–49 let, 50–59 let, 60–64 let, 65–69 let, 70–79 let, 80–89 let, 90 let ali več) ter spodnjo enačbo.

$$\frac{\text{Število oseb} \times 1000}{\text{Število prebivalcev v posamezni starostni skupini}}$$

Podatke o številu prebivalcev v določeni starostni skupini smo pridobili iz statističnega urada Republike Slovenije in sicer smo uporabili podatke o številu oseb z dne 1.7.2013 (22).

Osebe smo nato razdelili v dve starostni skupini in sicer so bile v prvi skupini osebe stare od 0 do 64 let (otroci in odrasli), v drugi pa 65 let ali več (starostniki). Pogledali smo še, kako so osebe razporejene glede na spol znotraj teh starostnih skupin (**Postopek 11**) ter za vsako skupino oseb izračunali število oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev. Podatke o številu prebivalcev za posamezen spol ter starostno skupino oseb smo pridobili iz statističnega urada Republike Slovenije z dne 1.7.2013 (22).

3.1.2.3 Analiza oseb po statistični regiji

Zanimalo nas je število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik, v posameznih regijah na 1000 prebivalcev. Iz statističnega urada Republike Slovenije smo pridobili podatke o številu prebivalcev v posamezni statistični regiji in sicer smo izbrali podatke o številu oseb 1. 7. 2013 (23). Nato smo v zbirki oseb, s prejetim vsaj enim antipsihotikom v letu 2013, analizirali število oseb v posamezni regiji (**Postopek 12**). Dobljene rezultate smo izrazili na 1000 prebivalcev.

3.1.2.4 Analiza števila receptov na osebo

S pomočjo števila oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik, smo preučili povprečno število izdanih receptov z antipsihotikom eni osebi (**Postopek 13**) ter povprečno število različnih antipsihotikov, glede na ATC oznako, predpisanih eni osebi (**Postopek 14**). Nato smo pogledali, kako se ta povprečja razlikujejo znotraj posameznih starostnih skupin po 10 let (**Postopek 15**) ter razliko med skupino oseb mlajših od 65 let (otroci in odrasli) ter skupino oseb z dopolnjeno starostjo 65 let ali več (starostniki) (**Postopek 16**).

Za lažjo primerjavo izdaje receptov smo s pomočjo števila izdanih receptov ter podatkov o številu prebivalcev, glede na starost na dan 1. 7. 2013, pridobljenih iz statističnega urada Republike Slovenije (22), preračunali število izdanih receptov z antipsihotikom na 100 prebivalcev v starostnih skupinah po 10 let ter pri osebah mlajših in starejših od 65 let (**Postopek 17**).

3.1.3 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA KOT DEFINIRAN DNEVNI ODMEREK

Definiran dnevni odmerek ali DDD (Defined Daily Dose) je domnevni povprečni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila za njegovo glavno indikacijo pri odraslih. DDD določa Center Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) za statistično obdelavo zdravil v Oslu za zdravila, ki jim je bila oznaka ATC že dodeljena (24). Je statistična merska enota in predstavlja teoretično vrednost, s katero je olajšan prikaz porabe zdravil, saj omogoča združljivost podatkov z uporabo usklajenih merskih enot. Potrebno pa je poudariti, da je to povprečna ter umetno ustvarjena vrednost odmerka in gre za zgolj grobo oceno oziroma približek uporabe, dejansko odmerjanje se spreminja glede na terapevtsko indikacijo, starost bolnika, sočasno jemanje zdravil, zdravstveno stanje ter druge individualne značilnosti posameznika. (12,25).

Za analizo porabe antipsihotikov izražene kot DDD smo morali uvesti novo spremenljivko število DDD na recept ('*DDDrecept*'), ki označuje število DDD učinkovine izdanih na posameznem receptu. DDD na recept smo izračunali tako, da smo iz agregirane baze *Zdravila OZZ 2001_2016 ZZZS* (13) prenesli spremenljivko '*Število DDD v pakiranju*' za posamezno zdravilo (glede na delovno šifro zdravila) ter s pomočjo izdane količine zdravila na posameznem receptu ('*kolicina0406*'), izračunali število DDD na recept (**Postopek 18**).

DDD izražen kot število DDD-jev na 1000 prebivalcev na dan (DID) pa smo izračunali po enačbi:

$$DDD \text{ na } 1000 \text{ prebivalcev na dan (DID)} = \frac{DDD \text{ na recept} \times 1000}{\text{Število prebivalcev} \times 365} \quad (12) \text{ (Postopek 19)}$$

S pomočjo novih spremenljivk smo izračunali:

- povprečno število DDD na recept ter vsoto DDD na recept za izdane recepte z antipsihotiki med vsemi prejemniki (**Postopek 20**);

- povprečno število DDD na recept ter vsoto DDD na recept za izdane recepte z antipsihotiki glede na spol prejemnika (**Postopek 21**);
- povprečno število DDD na recept, vsoto DDD na recept za izdane recepte ter DDD na 1000 prebivalcev na dan (DID) za posamezen antipsihotik glede na ATC oznako (**Postopek 22a**) ter glede na razred antipsihotikov (**Postopek 22b**);
- število DDD na recept ter vsoto DDD vseh izdanih receptov z antipsihotikom znotraj posameznih starostnih skupin po 10 let (**Postopek 23a**) in v starostnih skupinah pod 65 let ter 65 let ali več (**Postopek 23b**).

3.2 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA V DENARNIH ENOTAH ZA LETO 2013

Ustvarili smo novo spremenljivko 'Vrednost/DDD' tako, da smo vsoto vrednosti vseh receptov z določeno učinkovino delili z vsoto DDD vseh izdanih receptov z isto učinkovino (**Postopek 24a**). S pomočjo te spremenljivke lahko primerjamo ceno posameznih učinkovin z upoštevanjem DDD za posamezno učinkovino. Izračunali smo tudi vrednost/DDD za dolgo-delujoče oblike antipsihotikov (**Postopek 24b**) ter za posamezno skupino antipsihotikov glede na razred antipsihotika (**Postopek 24c**).

3.3 ANALIZA KOMBINACIJ ANTIPSIHOTIKOV V LETU 2013

Kombinacijo antipsihotikov smo definirali kot izdajo dveh ali več receptov z različnimi učinkovinami antipsihotikov (različna ATC oznaka) eni osebi na isti dan (enak datum). Izdajo enega antipsihotika smo imenovali izdaja v monoterapiji.

Najprej smo naredili splošen pregled kombinacij, v nadaljevanju pa smo se osredotočili na podrobnejši pregled izdaj antipsihotikov v monoterapiji, izdaj s kombinacijo natanko dveh antipsihotikov ter izdaj s kombinacijo natanko treh antipsihotikov.

3.3.1 PREGLED KOMBINACIJ

Analizirali smo število izdaj različnega števila antipsihotikov, ki so bili na isti dan izdani isti osebi (**Postopek 25**). Nato smo pogledali število oseb glede na največje število različnih antipsihotikov prejetih na isti dan (**Postopek 26**). Zanimalo nas je, če se delež oseb, ki so vsaj enkrat v letu 2013 prejele 2 ali več učinkovin antipsihotika na isti dan, razlikuje glede na starostno obdobje. Zato smo osebe razdelili v tri starostne skupine (pod 17 let, od 18 do

64 let, 65 let ali več) ter analizirali deleže oseb glede na največje prejeto število učinkovin antipsihotikov na isti dan znotraj posamezne skupine (**Postopek 27**).

3.3.2 PODROBNEJŠI PREGLED KOMBINACIJ

Zanimalo nas je, katere učinkovine so bile največkrat izdane v monoterapiji ter delež učinkovin izdanih v monoterapiji glede na razred antipsihotika (**Postopek 28**).

Preverili smo, kakšen je bil delež pojava posameznega antipsihotika v izdajah s kombinacijo natanko dveh antipsihotikov ter preučili deleže najpogostejše izdanih kombinacij natanko dveh antipsihotikov glede na učinkovino ter glede na razred antipsihotika (**Postopek 29**). Enako smo storili tudi za izdaje s kombinacijo natanko treh antipsihotikov (**Postopek 30**).

3.4 ANALIZA SPREMLJEVALNE TERAPIJE V LETU 2013

Za analizo spremljevalne terapije smo izbrali učinkovine, ki se, glede na smernice za zdravljenje shizofrenije opisane v uvodu, pogosto uporabljajo v kombinaciji z antipsihotiki in so bile v analiziranem obdobju registrirane v Sloveniji. Izbrane učinkovine glede na farmakoterapevtsko skupino so prikazane v preglednici III. Opazovali smo recepte z učinkovinami iz spremljevalne terapije, ki so bile izdane na isti dan kot antipsihotik (**Postopek 31**).

Preglednica III: Izbrane učinkovine iz spremljevalne terapije glede na farmakoterapevtsko skupino

Farmakoterapevtska skupina	Učinkovina
Antiholinergični antiparkinsoniki	biperiden
Anksiolitiki	diazepam, medazepam, oksazepam, klorazepat, lorazepam, bromazepam, klobazam, prazepam, alprazolam
Antidepresivi	amitriptilin, maprotilin, fluoksetin, citalopram, paroksetin, sertralin, escitalopram, moklobemid, mianserin, trazodon, mirtazapin, bupropion, tianeptin, venlafaksin, reboksetin, duloksetin, agomelatin
Antikonvulzivi in stabilizatorji razpoloženja	valprojska kislina, lamotrigin, karbamazepin, litij
Zaviralci adrenergičnih receptorjev β	propranolol
Hipnotiki in sedativi	nitrazepam, midazolam, flurazepam, zolpidem

Analizirali smo število oseb, ki so prejele izbrane učinkovine iz spremljevalne terapije ter število izdanih receptov s spremljevalno terapijo (**Postopek 32**).

3.5 TRENDI PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V OBDOBJU MED LETOMA 2009 IN 2013

Za analizo trendov predpisovanja v letih 2009–2013 smo, po analogiji analize za leto 2013, najprej pripravili baze za posamezno leto (**Postopek 33**).

V posamezni bazi smo za vsako leto izračunali naslednje parametre:

- število izdanih receptov z antipsihotikom (**Postopek 34**);
- število oseb prejemnikov antipsihotikov razdeljenih v dve starostni skupini na mlajše in starejše od 65 let (**Postopek 35**);
- povprečno število DDD na recept, vsoto DDD za izdane recepte z antipsihotikom (**Postopek 36a**), število DID, vsoto DDD za posamezen antipsihotik ter razred antipsihotikov (**Postopek 36b**) in število DDD na 1000 prebivalcev na dan (DID) v posamezni starostni skupini (**Postopek 36c**);
- vrednost/DDD za posamezen antipsihotik glede na ATC oznako (**Postopek 37a**) ter razred antipsihotika (**Postopek 37b**);
- delež izdaj različnega števila učinkovin antipsihotikov izdanih eni osebi istega dne (kombinacije antipsihotikov) (**Postopek 38a**) in delež oseb glede na največje število različnih učinkovin antipsihotikov izdanih posamezni osebi na isti dan (**Postopek 38b**);

ter prikazali trende za izbrano obdobje v obliki grafov oziroma preglednic.

3.6 SPREMLJANJE POTEKA ZDRAVLJENJA Z ANTIPSIHOTIKI

Za spremljanje poteka zdravljenja z antipsihotiki smo izbrali osebe, ki so pričele z zdravljenjem v letu 2011, ter jih spremljali do konca leta 2013. Začetek zdravljenja v letu 2011 smo definirali tako, da je oseba v letu 2011 prejela antipsihotik in ga 8 let prej ni prejela. Za pripravo osnovne baze smo iz začetne baze izdanih receptov iz leta 2011 izbrisali vse osebe razen oseb prejemnikov antipsihotikov, nato smo iz baze prejemnikov antipsihotikov izbrisali vse osebe, ki so v letih od 2003 do 2010 prejele antipsihotik. Izbranim osebam smo nato dodali vse recepte, ki so jih prejeli v letu 2011, 2012 in 2013 (**Postopek 39**).

V nadaljevanju smo najprej analizirali ambulantno predpisovanje antipsihotikov vsem osebam, ki so prvi antipsihotik prejele v letu 2011. Nato pa smo posebej analizirali kohorto za spremljanje vztrajanja na terapiji. Za spremljanje vztrajanja na antipsihotični terapiji smo želeli izbrati le osebe, ki so v letu 2011 pričele z zdravljenjem shizofrenije. Za spremljanje na vztrajanju smo tako izbrali osebe, ki so prvi recept za antipsihotik prejele v letu 2011, stare od 18 do 34 let, zdravljenje so pričele z le eno učinkovino antipsihotika ter imele vsaj še eno kasnejšo izdajo kateregakoli antipsihotika. Starost smo izbrali na podlagi podatkov iz literature o nastopu shizofrenije (26). Izločili smo osebe mlajše od 18 let, ker ima le nekaj antipsihotikov odobreno indikacijo za uporabo pri otrocih in mladostnikih (večinoma za zdravljenje shizofrenije in bipolarni motnje), pogosta pa je uporaba izven odobrenih indikacij (18). V zbirko smo dodali vse recepte, ki so jih izbrane osebe prejele v letih 2011, 2012 in 2013 ter jo poimenovali »osebe vztrajanja«.

3.6.1 KOLIČINSKA ANALIZA AMBULANTNEGA PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV OSEBAM, KI SO PRVI ANTIPSIHOTIK PREJELE V LETU 2011, V OBDOBJU MED LETOMA 2011 IN 2013

Analizirali smo število izdanih receptov za posamezen antipsihotik in razred antipsihotika ter pričetek zdravljenja (**Postopek 40**). Zanimalo nas je, ali so osebe pričele zdravljenje z monoterapijo ali s kombinacijo več antipsihotikov ter ali so zdravljenje pričele z dolgo-delujočo obliko antipsihotika (**Postopek 41**).

Za nadaljnjo analizo smo izbrali le osebe, ki so zdravljenje pričele z enim antipsihotikom, ki ni bil dolgo-delujoča oblika antipsihotika, saj je pri teh osebah, glede na smernice, najverjetneje šlo za začetno zdravljenje shizofrenije (**Postopek 42**).

Za izbrane osebe nas je zanimalo, če so antipsihotik prejele le enkrat ali večkrat, ter ali je na to vplival spol oziroma starost oseb (**Postopek 43**). Preverili smo še, katere učinkovine antipsihotikov so prejemale osebe, ki so antipsihotik prejele enkrat, ter katere tiste, ki so jim bili antipsihotiki izdani večkrat (**Postopek 44**).

3.6.2 ANALIZA KOHORTE ZA SPREMLJANJE VZTRAJANJA NA ANTIPSIHOTIČNI TERAPIJI

Osebe iz kohorte smo analizirali glede na spol, starost in statistično regijo (**Postopek 45**). Preverili smo, s katerim antipsihotikom glede na ATC oznako so osebe največkrat pričele zdravljenje shizofrenije (**Postopek 46**).

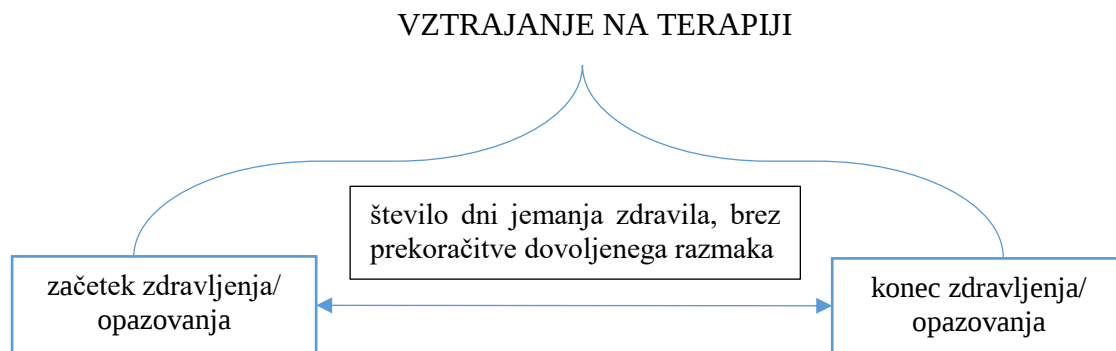
Zanimalo nas je število oseb, ki so bile skozi celotno opazovano obdobje na monoterapiji, ter število oseb, ki so vsaj enkrat prejele kombinacijo najmanj dveh antipsihotikov (**Postopek 47**). Pri osebah, ki so bile ves čas na monoterapiji, smo pogledali, če je prihajalo do menjave učinkovine antipsihotika (**Postopek 48a**), ter katere menjave so bile najpogostejše (**Postopek 48b**).

Po analogiji analize spremljevalne terapije v letu 2013 smo izvedli še analizo spremljevalne terapije, ki so jo osebe iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji prejele ob izdaji prvega antipsihotika (**Postopek 49**). Podrobneje smo pogledali še najpogostejše kombinacije antipsihotika z enim oziroma dvema zdraviloma iz spremljevalne terapije (**Postopek 50**).

3.6.3 VZTRAJANJE NA ANTIPSIHOTIČNI TERAPIJI

3.6.3.1 Definicija prekinitve terapije in vztrajanja na terapiji

Vztrajanje na terapiji (*ang. medication persistence*) je definirano kot časovni interval od začetka jemanja zdravila (začetka opazovanega obdobja) do prekinitve terapije. Prekinitve terapije (*ang. medication discontinuation*) označuje, da bolnik preneha s terapijo takrat, ko izpusti predvideni odmerek in za tem ne vzame nobenega odmerka več. Prekinitve terapije je razvidna iz tega, da bolnik ne prevzame novega zdravila v lekarni znotraj definiranega intervala dni med dvema izdajama (27). Vztrajanje na terapiji je smiselno določati pri kroničnih terapijah (27–29). Bolnike lahko, za določeno časovno obdobje, definiramo kot na terapiji vztrajne oziroma na terapiji ne-vztrajne (27,30). Najpogosteje uporabljena metode za izračun vztrajanja na terapiji je ocena stopnje vztrajnosti (*ang. Estimated level of persistence*) (31). Na sliki 2 je shematski prikaz vztrajanja na terapiji.



Slika 2: Shematski prikaz vztrajanja na terapiji (28)

3.6.3.2 Analiza vztrajanja oseb na terapiji z antipsihotiki

Analizo vztrajanja oseb na terapiji z antipsihotiki smo opravili na zbirki »osebe vztrajanja«. Epizodo zdravljenja smo opredelili kot redni prevzem zdravila v lekarni. Redni prevzem zdravila v lekarni oziroma redno jemanje antipsihotikov smo opredelili z največjim dovoljenim številom dni med dvema izdajama. Za izvedbo osnovne analize smo določili, da bo dovoljen interval med dvema izdajama 135 dni. Ta interval smo dobili tako, da smo času 90. dni (za kolikor smo predpostavljali, da je bilo izdanega zdravila ob vsaki izdaji) prišteli 45 dni (polovica od 90), kolikor je bil maksimalni dovoljeni čas za prevzem novega zdravila. Dopustili smo, da je bolnik izpustil vsak tretji odmerek (sodelovanje pri zdravljenju z zdravili je 66 %). Če je bil interval med dvema izdajama večji od 135. dni, smo sklepali, da se je zdravljenje epizode zaključilo ter osebo označili kot ne-vztrajno. Ker je naša baza vsebovala recepte od leta 2011 do 2013, smo morali upoštevati krnjenje podatkov. Krnjenje smo upoštevali, če so osebe nadaljevale s terapijo po 18. 8. 2013 (135 dni pred koncem leta 2013). Krnjenje smo definirali z uvedbo nove spremenljivke »STATUS«. Osebe, ki so bile vztrajne do datuma krnitve in so po tem datumu prejele recept za antipsihotik, smo označili z »1«, kar je pomenilo krnjenje podatkov. Osebe, ki so prekinile z epizodo zdravljenja pred tem datumom pa smo označili z »0«. Analizo časa vztrajanja smo tako opravili s pomočjo Kaplan-Meierjevih krivulj preživetja, ki upoštevajo krnitve. Primerjavo krivulj tveganja za različne dejavnike vztrajanja (spol, starost, antipsihotik s katerim so osebe pričele zdravljenje) pa smo izvedli s pomočjo statističnega testa log-rank oziroma Cox-ove regresije. S pomočjo Cox-ove regresije smo izračunali razmerje ogroženosti (*ang. hazard ratio*). Odvisna (napovedana) spremenljivka je bila vztrajanje na terapiji, napovedni dejavniki pa dejavniki vztrajanja. Rezultat log-rank testa je bil podan kot signifikanca (P

vrednost) pri 5 % stopnji tveganja ($\alpha = 0,05$). Posamezen dejavnik je bil statistično značilen, če je bila P vrednost nižja od stopnje tveganja ($P < 0,05$).

V podatkovni bazi ni bilo podatka o predpisanem dnevnem odmerku, zato smo izvedli občutljivostno analizo z daljšim dovoljenim intervalom med dvema izdajama in sicer 180 dni. Ta interval smo dobili tako, da smo času 120. dni (za kolikor smo predpostavljali, da je bilo izdanega zdravila ob vsaki izdaji) prišteli 60 dni (polovica od 120), kolikor je bil maksimalni dovoljeni čas za prevzem novega zdravila. Pri tej analizi smo kot datum krnitve upoštevali 4. 7. 2013 (180 dni pred koncem leta 2013).

Analizo vztrajanja smo razdelili na dva dela, v prvem delu smo opazovali vztrajanje oseb na antipsihotični terapiji, v drugem delu analize pa smo opazovali vztrajanje pri posameznem antipsihotiku.

3.6.3.2.1 Analiza vztrajanja na antipsihotični terapiji

Za analizo vztrajanja oseb na kateremkoli antipsihotiku smo izhajali iz zbirke »osebe vztrajanja«. Kot dogodek smo označili prekinitve terapije z vsemi antipsihotiki, ne glede na menjavo učinkovine antipsihotika (**Postopek 51a, Postopek 51b**).

3.6.3.2.2 Analiza vztrajanja pri posameznem antipsihotiku

Za analizo vztrajanja oseb pri posameznem antipsihotiku smo izbrali le osebe, ki so bile celoten čas opazovanja na monoterapiji, brez oseb, ki so kadarkoli prejele kombinacijo antipsihotikov. Kot dogodek smo označili prekinitve terapije z začetnim antipsihotikom ali zamenjavo terapije iz enega na drugi antipsihotik (**Postopek 52a, Postopek 52b**).

4 REZULTATI

Rezultati so razdeljeni na tri dele. V prvem delu je predstavljena ambulantna poraba antipsihotikov v letu 2013 in sicer je prikazana količinska analiza porabe antipsihotikov, analiza porabe antipsihotikov izražene v denarnih enotah, analiza kombinacij antipsihotikov ter analiza spremljevalne terapije. V drugem delu so prikazani trendi predpisovanja antipsihotikov v obdobju med letoma 2009 in 2013. V tretjem delu pa je prikazan potek zdravljenja z antipsihotiki ter analiza vztrajanja pri osebah, ki jim je bil v letu 2011 prvič predpisan recept za antipsihotik.

4.1 KOLIČINSKA ANALIZA AMBULANTNE PORABE ANTIPSIHOTIKOV ZA LETO 2013

Zanimalo nas je število izdanih receptov z antipsihotiki v letu 2013 ter število oseb, ki so v letu 2013 prejele antipsihotik. Za lažjo primerjavo smo v nadaljevanju izvedli analizo porabe antipsihotikov izraženo kot definiran dnevni odmerek (DDD).

4.1.1 ANALIZA RECEPTOV

4.1.1.1 Število izdanih receptov z antipsihotiki glede na vrsto recepta ter farmacevtsko obliko antipsihotika

V letu 2013 je bilo v Sloveniji ambulantno izdanih 251.440 receptov z antipsihotikom, od tega je bil delež običajnih zelenih receptov kar 98,1 %. Preglednica IV prikazuje število izdanih receptov z antipsihotiki glede na vrsto recepta.

Preglednica IV: Število izdanih receptov z antipsihotiki glede na vrsto recepta

Vrsta recepta	Število izdanih receptov	Delež izdanih receptov (%)
ZZZS običajni zeleni recept	246.724	98,1
ZZZS osebni recept zdravnika (210.člen)	258	0,1
ZZZS običajni zeleni recept – zdravila izdana iz depoja	4.458	1,8
Skupno	251.440	100,0

Iz nadaljnje analize smo izključili osebne recepte zdravnika (210. člen), ker nimamo podatka o dejanskem prejemniku zdravila. Ti recepti so predstavljali le 0,1 % vseh receptov.

Preglednica V prikazuje število ter delež izdanih receptov glede na farmacevtsko obliko antipsihotika.

Preglednica V: Število izdanih receptov z dolgo-delujočo obliko antipsihotika

Vrsta antipsihotika	Število izdanih receptov	Delež izdanih receptov (%)
Dolgo-delujoče oblike antipsihotikov	4.655	1,9
Ostale oblike antipsihotikov	246.527	98,1
Skupno	251.182	100,0

Opazili smo, da je bil delež dolgo-delujočih oblik antipsihotikov skoraj 2 %.

4.1.1.2 Število izdanih receptov z antipsihotiki glede na zdravilno učinkovino

V preglednici VI je prikazana izdaja posameznih antipsihotikov glede na ATC oznako ter seštevek izdanih antipsihotikov glede na razred učinkovine. Pri učinkovinah, ki so imele v letu 2013 registrirane tudi dolgo-delujoče farmacevtske oblike, je v opombah prikazano število izdanih receptov z le-temi.

Preglednica VI: Število in delež izdanih receptov z antipsihotiki glede na ATC oznako

ATC oznaka	Učinkovina	Število izdanih receptov	Delež izdanih receptov (%)
N05AH04	kvetiapin	80.061	31,9
N05AX08	risperidon	43.835*	17,5
N05AH03	olanzapin	34.036**	13,6
N05AL01	sulpirid	19.568	7,8
N05AH02	klozapin	14.534	5,8
N05AD01	haloperidol	13.410	5,3
N05AA03	promazin	11.557	4,6
N05AX12	aripirazol	10.226	4,1
N05AB02	flufenazin	7.543	3,0
N05AX13	paliperidon	5.611***	2,2
N05AL05	amisulprid	4.177	1,7
N05AA02	levomepromazin	3.465	1,4
N05AE04	ziprasidon	1.671	0,7
N05AF01	flupentiksol	673	0,3
N05AF05	zukupentiksol	815	0,3
Klasični antipsihotiki		37.463	14,9
Atipični antipsihotiki		213.719	85,1
Skupno		251.182	100,0

* Od tega je bilo 1.726 receptov z dolgo delujočo obliko risperidona.

** Od tega je bilo 577 receptov z dolgo delujočo obliko olanzapina (olanzapinijev pamoat monohidrat).

*** Od tega je bilo 2.352 receptov z dolgo delujočo obliko paliperidona (paliperidonijev palmitat).

V letu 2013 je bilo izdanih 251.182 receptov za antipsihotik, od tega je bil na 85 % receptov predpisan atipični antipsihotik. Največ je bilo izdanih receptov s kvetiapiinom (skoraj tretjina vseh receptov), sledita mu riseperidon in olanzapin. Vsi trije antipsihotiki so iz skupine atipičnih antipsihotikov. Najmanj pa je bilo izdanih receptov s flupentiksolom ter zuklopentiksolom. Med dolgo-delujočimi oblikami antipsihotikov je bilo izdanih največ receptov s paliperidonijevim palmitatom.

4.1.2 ANALIZA OSEB PREJEMNIKOV ANTIPSIHOTIKOV

Zanimalo nas je, kakšna je bila prevalenca oseb prejemnikov antipsihotikov v letu 2013.

4.1.2.1 Analiza oseb po spolu

Preglednica VII prikazuje število oseb, ki jim je bil v letu 2013 izdan vsaj en antipsihotik ter kakšna je razporeditev prejemnikov glede na spol.

Preglednica VII: Število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik

Spol	Število oseb	Delež oseb (%)
Moški	22.184	40,3
Ženski	32.906	59,7
Skupno	55.090	100,0

V letu 2013 je antipsihotik prejelo 55.090 oseb od tega je bilo skoraj 60 % prejemnikov antipsihotikov ženskega spola.

4.1.2.2 Analiza oseb po starosti

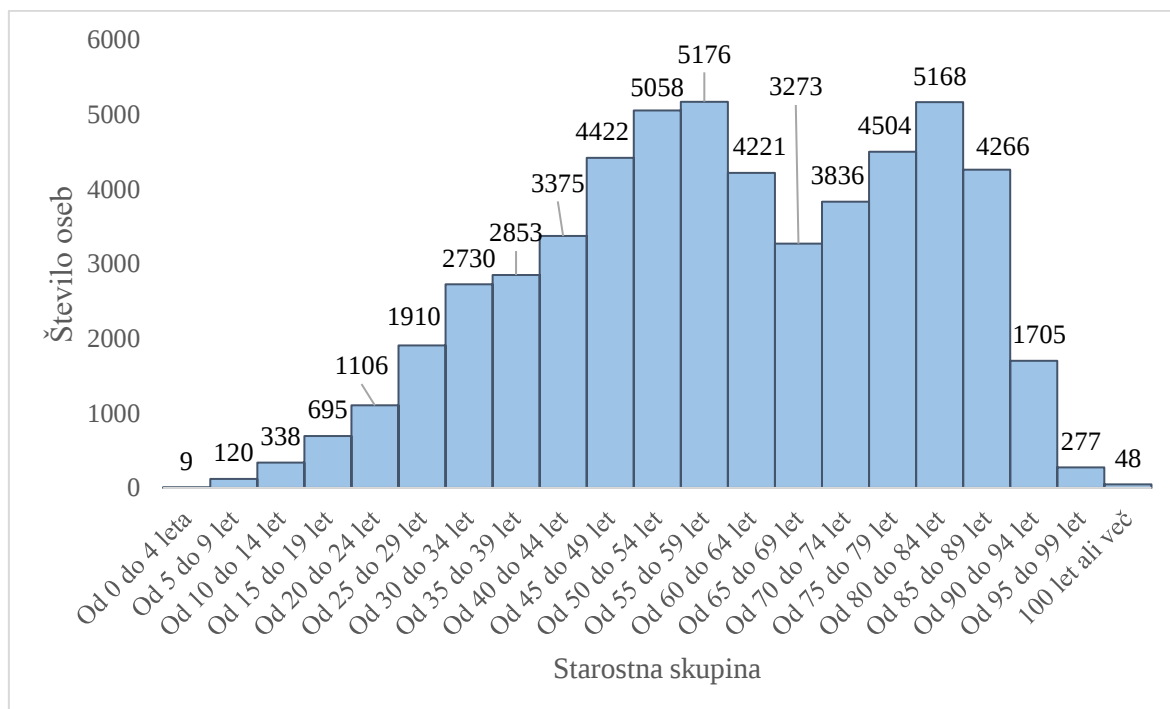
Izvedli smo različne analize oseb po starosti, tako da smo osebe razdelili v različne starostne skupine. Zanimalo nas je absolutno število oseb in število oseb na 1000 prebivalcev.

Povprečna starost oseb, ki so prejele recept za antipsihotik, je znašala 59,6 let (standardna deviacija 19,8). Najmlajša oseba, ki je prejela recept za antipsihotik, je bila stara 1 leto, najstarejša pa 106 let.

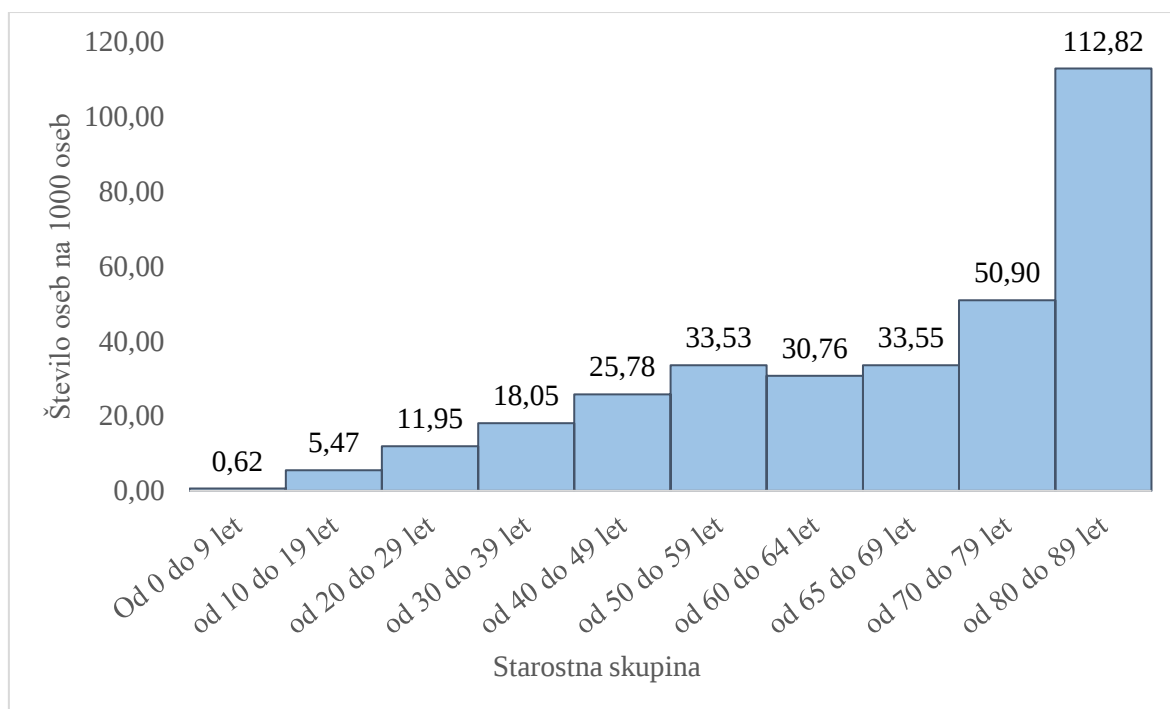
Na sliki 3 je prikazana porazdelitev števila oseb glede na starostne skupine po 5 let. Iz histograma je razvidna bi-modalna razporeditev števila oseb glede na starostne skupine s prvim vrhom pri osebah starih okrog 55 let ter drugim vrhom pri starostni skupini oseb starih od 80 do 84 let.

Na sliki 4 pa je prikazano število oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev glede na starostne skupine po 10 let. Število oseb narašča od najnižje starostne skupine do starostne

skupine oseb starih od 50 do 59 let, nato rahlo pade in začne pri osebah starejših od 65 let zopet naraščati. Opazimo, da je delež oseb, ki so prejele antipsihotik, glede na vse prebivalce največji v starostni skupini oseb od 80. do 89. leta starosti.



Slika 3: Histogram porazdelitve števila oseb, prejemnikov antipsihotikov, glede na starostne skupine po 5 let



Slika 4: Histogram števila oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev glede na starostne skupine po 10 let

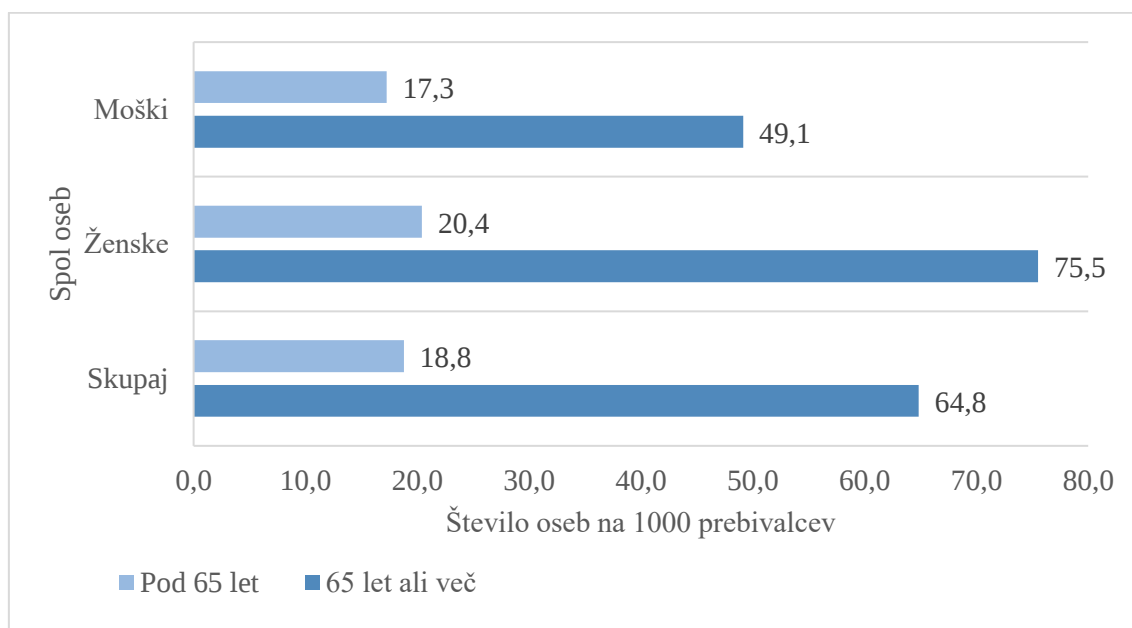
Preglednica VIII prikazuje število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik, glede na delitev v dve starosti skupini (otroci in odrasli ter starostniki) ter razporeditev glede na spol znotraj posamezne starostne skupine.

Preglednica VIII: Število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik, razdeljene glede na spol ter starost pod 65 let oziroma 65 let ali več

Starost	Spol	Število oseb	Delež oseb (%)
Pod 65 let	Moški	15.113	27,4
	Ženske	16.900	30,7
	Skupaj	32.013	58,1
65 let ali več	Moški	7.071	12,8
	Ženske	16.006	29,1
	Skupaj	23.077	41,9

Med prejemniki antipsihotikov je bilo skoraj 60 % oseb mlajših od 65 let. Razmerje med spoloma je bilo pri prejemnikih antipsihotikov mlajših od 65 let uravnoteženo (blizu 1:1), pri osebah starih 65 let ali več (starostniki) pa je bilo žensk 2,3-krat več kot moških.

Na sliki 5 je prikazano število oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev glede na spol in dve starostni skupini (otroci in odrasli ter starostniki).



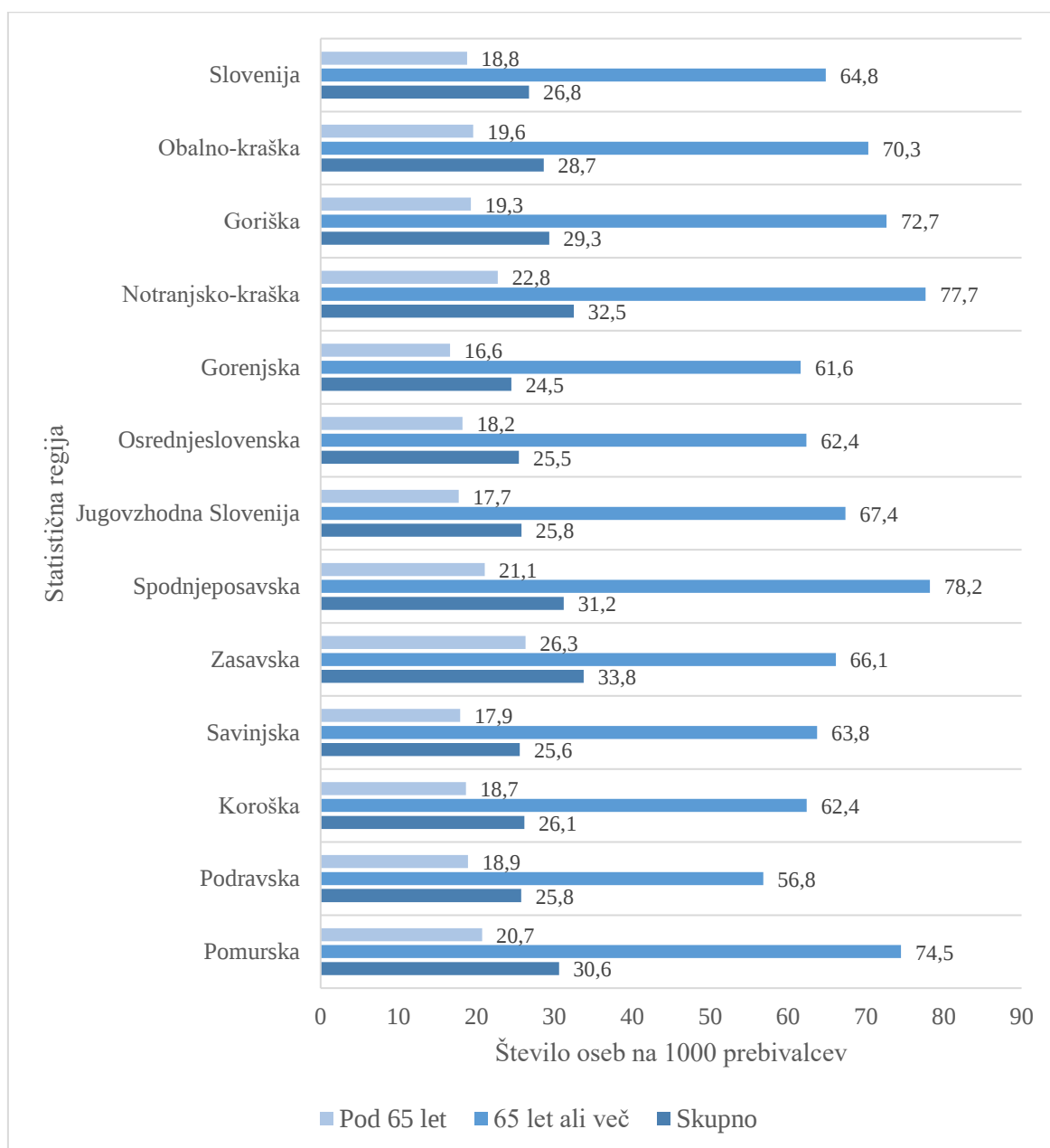
Slika 5: Število oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev glede na spol in starost pod 65 let oziroma 65 let ali več

Iz grafa je razvidno, da je antipsihotik prejelo 65 oseb starih 65 let ali več ter 19 oseb mlajših od 65 let na 1000 prebivalcev. Največ prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev je bilo ženskega spola ter v starosti 65 let ali več, sledijo moški stari 65 let ali več. Med mlajšimi

pa je število moških ter ženskih prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev približno enako.

4.1.2.3 Analiza oseb po statistični regiji

Slika 6 prikazuje število oseb, ki so v letu 2013 prejele vsaj en antipsihotik, na 1000 prebivalcev za posamezne statistične regije.



Slika 6: Število oseb, prejemnikov antipsihotikov, na 1000 prebivalcev glede na statistično regijo (za 69 prejemnikov antipsihotikov, nismo imeli podatka o statistični regiji)

Leta 2013 je v Sloveniji vsaj en antipsihotik prejelo 26 oseb na 1000 prebivalcev in sicer je antipsihotik prejelo 18 na 1000 oseb starih pod 65 let ter kar 64 na 1000 oseb starih 65 let

ali več. Iz grafa je razvidno, da je bilo največje število vseh prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev v Zasavski regiji (33 oseb), najmanjše pa v Gorenjski regiji (24 oseb). Največje število prejemnikov starih manj kot 65 let na 1000 prebivalcev je bilo v Zasavski regiji (26 oseb), najmanjše pa v Gorenjski regiji (16 oseb). Največje število prejemnikov antipsihotikov starih 65 let ali več na 1000 prebivalcev je bilo v Spodnjeposavski regiji (78 oseb), najmanjše pa v Podravski regiji (56 oseb).

4.1.2.4 Analiza števila receptov na osebo

V letu 2013 je povprečno število receptov z antipsihotikom na osebo je znašalo 4,56 (standardna deviacija 3,93). Največje število receptov na osebo je znašalo 68. Povprečno število različnih antipsihotikov predpisanih eni osebi je bilo 1,25 (standardna deviacija 0,55). Največje število različnih predpisanih antipsihotikov na osebo pa je bilo 8.

Analizo povprečnega števila izdanih receptov z antipsihotikom ter povprečno število različnih antipsihotikov, glede na ATC oznako, za posamezno starostno skupino smo prikazali v preglednici IX.

Preglednica IX: Povprečno število izdanih receptov z antipsihotikom na osebo ter število različnih antipsihotikov na osebo v posamezni starostni skupini

Starostna skupina	Povprečno število receptov z antipsihotikom na osebo	Povprečno število različnih antipsihotikov na osebo
od 0 do 9 let	2,49	1,04
od 10 do 19 let	4,12	1,25
od 20 do 29 let	5,73	1,43
od 30 do 39 let	5,79	1,37
od 40 do 49 let	5,32	1,30
od 50 do 59 let	4,80	1,25
od 60 do 69 let	4,59	1,22
od 70 do 79 let	3,90	1,18
od 80 do 89 let	3,52	1,18
od 90 let dalje	3,15	1,17

Pogledali smo tudi, kakšno je povprečno število receptov na osebo znotraj dveh starostnih skupin glede na starost pod oziroma nad 65 let. Povprečno število receptov na osebo med osebami mlajšimi od 65 let je znašalo 5,14, med osebami starimi 65 let ali več pa 3,75. Povprečno število različnih antipsihotikov na osebo je bilo v prvi starostni skupini 1,30, v drugi pa 1,18.

V preglednici X so zbrani podatki števila izdanih receptov z antipsihotikom ter števila izdanih receptov z antipsihotikom na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini.

Preglednica X: Število izdanih receptov z antipsihotikom ter število izdanih receptov z antipsihotikom na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini

Starostna skupina	Število izdanih Rp z AP	Delež izdanih Rp z AP (%)	Število prebivalcev 1.7.2013*	Število izdanih Rp z AP na 100 prebivalcev
od 0 do 9 let	321	0,1	207.943	0,2
od 10 do 19 let	4.253	1,7	188.809	2,3
od 20 do 29 let	17.277	6,9	252.309	6,8
od 30 do 39 let	32.305	12,9	309.315	10,4
od 40 do 49 let	41.447	16,5	302.425	13,7
od 50 do 59 let	49.103	19,5	305.241	16,1
od 60 do 69 let	34.365	13,7	234.761	14,6
od 70 do 79 let	32.492	12,9	163.845	19,8
od 80 do 89 let	33.232	13,2	83.623	39,7
od 90 let dalje	6387	2,5	10.843	58,9
Pod 65 let	164.624	65,5	1.703.255	9,7
65 let ali več	86.558	34,5	355.859	24,3
Skupno	251.182	100	2.059.114	12,2

Največ receptov z antipsihotikom je bilo izdanih osebam starih od 50 do 59 let. Največje število izdanih receptov z antipsihotikom na 100 prebivalcev je bilo v starostni skupini oseb starih 90 let ali več s kar 58,9 recepti na 100 prebivalcev. Skupno je bilo izdanih 251.182 receptov z antipsihotikom, kar je znašalo 12,2 recepta na 100 prebivalcev. Razlika med starostniki ter odraslimi in otroki je znašala 14,6 receptov na 100 prebivalcev.

4.1.3 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA KOT DEFINIRAN DNEVNI ODMEREK

Povprečno število DDD na recept je bilo 34,55. Vsota vseh DDD, za izdane recepte z antipsihotiki, je znašala 8.678.387. Analizo povprečnega števila DDD na recept ter števila vseh DDD za posamezen spol prejemnika antipsihotika prikazuje preglednica XI.

Preglednica XI: Povprečno število DDD na recept in število vseh DDD glede na spol prejemalec

	Moški	Ženske
Povprečno število DDD na recept	39,58	30,83
Število izdanih DDD	4.224.926	4.453.461

Opazimo, da je bilo povprečno število DDD na recept večje pri moških in sicer za kar 8,75 DDD.

V preglednici XII so prikazani podatki analize povprečnega števila DDD na recept, vsote DDD na recept za izdane recepte ter število DDD na 1000 prebivalcev na dan (DID) za posamezen antipsihotik glede na ATC oznako (podatke o številu prebivalcev za 1. 7. 2013 smo pridobili iz statističnega urada Republike Slovenije (22)).

Preglednica XII: Povprečno število DDD na recept, vsota DDD ter DID glede na ATC oznako antipsihotika

ATC oznaka	Učinkovina	Povprečno število DDD na recept	Vsota DDD	DID
N05AH03	olanzapin	64,0	2.179.770	2,90
N05AH04	kvetiapin	23,5	1.882.176	2,50
N05AX08	risperidon	24,7	1.082.539	1,44
N05AX12	aripirazol	62,2	635.535	0,85
N05AD01	haloperidol	44,1	591.401	0,79
N05AH02	klozapin	40,3	585.904	0,78
N05AB02	flufenazin	57,9	436.955	0,58
N05AX13	paliperidon	66,0	370.448	0,49
N05AA03	promazin	20,0	231.221	0,31
N05AL05	amisulprid	51,2	214.080	0,28
N05AL01	sulpirid	7,88	154.289	0,21
N05AE04	ziprasidon	65,9	110.108	0,15
N05AA02	levomepromazin	24,2	83.812	0,11
N05AF05	zuklopentiksol	75,7	61.700	0,08
N05AF01	flupentiksol	86,9	58.450	0,08
Atipični antipsihotiki		33,8	7.214.848	9,60
Klasični antipsihotiki		39,1	1.463.539	1,95
Skupno		34,6	8.678.387	11,55

Opazimo, da je bilo povprečno število DDD na recept večje pri klasičnih antipsihotikih kot pri atipičnih. Največje povprečno število DDD na recept ima flupentiksol (86,9), najmanjše pa sulpirid (7,88).

Rezultati analize povprečnega števila DDD na recept ter vsote DDD vseh izdanih receptov z antipsihotikom glede na starostne skupine so zbrani v preglednici XIII.

Preglednica XIII: Povprečno število DDD na recept in vsota DDD glede na starostne skupine.

Starostna skupina	Povprečno število DDD na recept	Vsota DDD
Od 0 do 9 let	19,7	6.310
od 10 do 19 let	27,6	117.263
od 20 do 29 let	44,7	772.218
od 30 do 39 let	45,2	1.460.018
od 40 do 49 let	42,8	1.773.131
od 50 do 59 let	38,2	1.874.438
od 60 do 69 let	34,8	1.195.888
od 70 do 79 let	24,5	796.110
od 80 do 89 let	17,6	585.574
od 90 let dalje	15,3	97.435
Pod 65 let	40,9	6.733.060
65 let ali več	22,5	1.945.327

Največje povprečno število DDD na recept je bilo izdanih v starostni skupini oseb od 30 do 39 let (45,2). Pri osebah mlajših od 65 let je bilo to število 1,8-krat večje kot pri osebah starih 65 let ali več. Vsota DDD pa je bila največja pri receptih izdanih osebam v starostni skupini od 50 do 59 let.

4.2 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA V DENARNIH ENOTAH ZA LETO 2013

V preglednici XIV so prikazani rezultati vrednostne analize ambulantne porabe antipsihotikov v letu 2013 za posamezen antipsihotik, glede na ATC oznako. Pri antipsihotikih, ki so bili leta 2013 na trgu tudi v dolgo-delujočih oblikah antipsihotikov, so vrednosti ter deleži le-teh podani v preglednici.

Preglednica XIV: Celotna vrednost vseh receptov in vrednost na DDD za posamezne antipsihotike
 Legenda: DOA = dolgo-delujoča oblika antipsihotika

ATC oznaka	Učinkovina	Celotna vrednost Rp (€)	Vsota DDD	Vrednost/DDD
N05AX13	paliperidon	2.207.681	370.448	5,96
	od tega DOA	1.438.522 (65%)	173.720 (36%)	8,28
N05AX12	aripirazol	2.669.527	635.535	4,20
N05AE04	ziprasidon	403.223	110.108	3,66
N05AL01	sulpirid	340.099	154.289	2,20
N05AA03	promazin	457.010	231.221	1,98
N05AH04	kvetiapin	2.935.836	1.882.176	1,56
N05AX08	risperidon	1.660.133	1.082.539	1,53
	od tega DOA	748.043 (45%)	78.630 (7%)	9,51
N05AH03	olanzapin	2.451.341	2.179.770	1,13
	od tega DOA	214.867 (9%)	28.236 (1%)	7,61
N05AH02	klozapin	647.587	585.904	1,10
N05AL05	amisulprid	219.597	214.080	1,03
N05AA02	levomepromazin	82.411	83.812	0,98
N05AB02	flufenazin	381.669	436.955	0,87
N05AD01	haloperidol	218.620	591.401	0,37
N05AF05	zukupentiksol	21.528	61.700	0,35
N05AF01	flupentiksol	19.641	58.450	0,34
Klasični antipsihotiki		1.180.878	1.463.539	0,81
Atipični antipsihotiki		13.535.025	7.214.848	1,88
od tega DOA		2.401.431 (18%)	280.586 (4%)	8,56
Skupno		14.715.903	8.678.387	1,70

Opazimo, da je zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki 2,3-krat dražje kot zdravljenje s klasičnimi antipsihotiki. Zdravljenje z dolgo-delujočimi oblikami antipsihotikov doprinese k celotni vrednosti receptov z atipičnimi antipsihotiki 18 %. Najdražje je zdravljenje s paliperidonom (delež vrednosti receptov z dolgo-delujočo obliko paliperidona je 65 %), najcenejše pa je zdravljenje s flupentiksolum. Med antipsihotiki, ki na tržišču v letu 2013 niso imeli dolgo-delujoče oblike, je najdražje zdravljenje z aripirazolom.

4.3 ANALIZA KOMBINACIJ ANTIPSIHOTIKOV V LETU 2013

4.3.1 PREGLED KOMBINACIJ

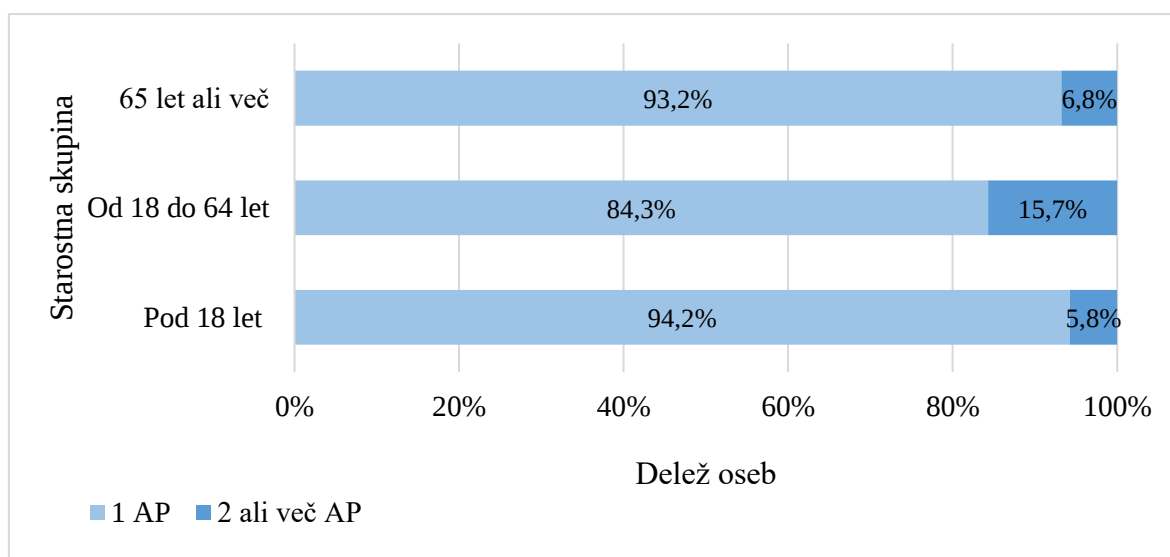
Preglednica XV prikazuje število izdaj glede na to, koliko antipsihotikov je bilo na isti dan izdanih eni osebi ter število oseb glede na največje število antipsihotikov, ki so bili izdani posamezni osebi na določen dan.

Preglednica XV: Število in delež izdaj različnega števila antipsihotikov, ki so bili na isti dan izdani isti osebi ter število in delež oseb glede na največje število različnih antipsihotikov izdanih posamezni osebi na isti dan

Število antipsihotikov	Število izdaj	Delež izdaj (%)	Število oseb	Delež oseb (%)
1	201.299	91,83	48.573	88,17
2	17.055	7,78	6.128	11,12
3	831	0,38	374	0,68
4	24	0,01	15	0,03

Opazimo, da je v letu 2013 v 92. % prevladovala izdaja antipsihotikov v monoterapiji. Delež oseb, ki so bile tekom celega leta na monoterapiji, je znašal 88,2 %, 11,1 % oseb pa je vsaj enkrat prejelo kombinacijo dveh različnih antipsihotikov.

Osebe smo razdelili na tri starostne skupine ter analizirali deleže oseb glede na največje prejeto število učinkovin antipsihotikov na isti dan znotraj teh starostnih skupin. Iz rezultatov prikazanih na sliki 7 opazimo, da je največji delež oseb, ki so vsaj enkrat prejele 2 ali več antipsihotikov na isti dan, v starostni skupini od 18 do 64 let.



Slika 7: Delež oseb glede na največje prejeto število antipsihotikov ob posamezni izdaji znotraj treh starostnih skupin

4.3.2 PREGLED IZDAJ V MONOTERAPIJI

V preglednici XVI so zbrani rezultati analize izdaj antipsihotikov v monoterapiji glede na ATC oznako ter razred antipsihotika.

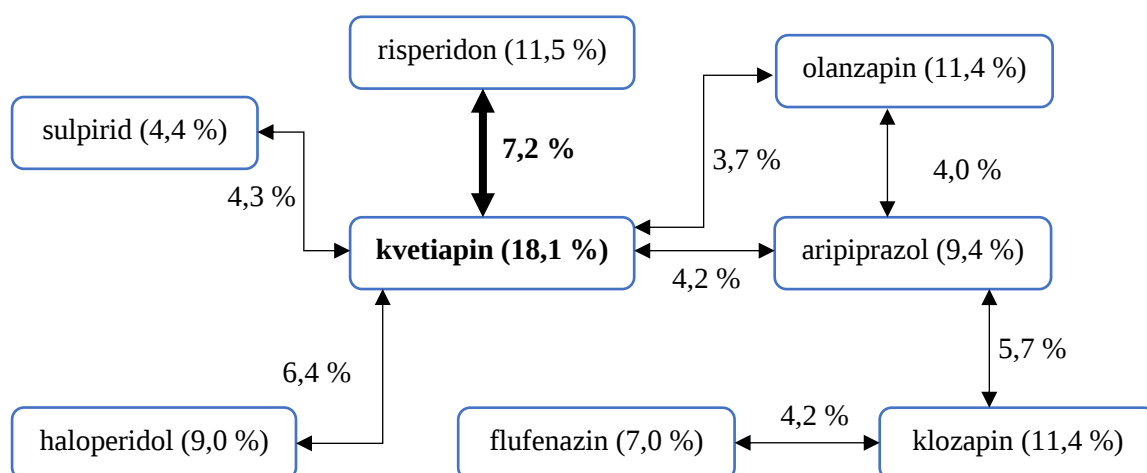
Preglednica XVI: Število in delež izdaj antipsihotikov v monoterapiji glede na ATC oznako ter razred antipsihotika

ATC oznaka	Učinkovina	Število izdaj	Delež izdaj (%)
N05AH04	kvetiapin	67.970	33,8
N05AX08	risperidon	37.662	18,7
N05AH03	olanzapin	28.447	14,1
N05AL01	sulpirid	17.978	8,9
N05AD01	haloperidol	9.826	4,9
N05AH02	klozapin	8.972	4,5
N05AA03	promazin	8.248	4,1
N05AX12	aripirazol	6.547	3,3
N05AX13	paliperidon	4.474	2,2
N05AB02	flufenazin	4.402	2,2
N05AL05	amisulprid	2.631	1,3
N05AA02	levomepromazin	1.957	1,0
N05AE04	ziprasidon	1.156	0,6
N05AF05	zুক্লপেন্টিক্সল	568	0,3
N05AF01	flupentiksol	461	0,2
Klasični antipsihotiki		25.462	12,6
Atipični antipsihotiki		175.837	87,4

V monoterapiji je bil v letu 2013 največkrat izdan kvetiapin (tretjina vseh izdaj), sledita mu risperidon in olanzapin. V monoterapiji se v 87,4. % predpisujejo atipični antipsihotiki in le v 12,6. % klasični antipsihotiki.

4.3.3 PREGLED IZDAJ S KOMBINACIJO NATANKO DVEH ANTIPSIHOTIKOV

Na sliki 8 so prikazani deleži najpogostejše izdanih kombinacij natanko dveh antipsihotikov v letu 2013 (% ob puščicah), ter deleži pojava posameznega antipsihotika v izdajah s kombinacijo natanko dveh antipsihotikov (% ob posamezni učinkovini). Preglednica XVII pa prikazuje deleže kombinacij natanko dveh antipsihotikov glede na razred antipsihotika.



Slika 8: Deleži najpogostejše izdanih kombinacij natanko dveh antipsihotikov ter delež pojava posameznega antipsihotika v kombinaciji natanko dveh antipsihotikov

V kombinaciji natanko dveh antipsihotikov se je najpogostejše pojavljal kvetiapin. Z dobrimi 7 % je bila kombinacija kvetiapina in risperidon najpogostejše izdana kombinacija natanko dveh učinkovin.

Preglednica XVII: Deleži kombinacij natanko dveh antipsihotikov glede na razred

Vrsta kombinacije	Delež kombinacij (%)
Kombinacija dveh atipičnih antipsihotikov	51,7
Kombinacija klasičnega in atipičnega antipsihotika	41,5
Kombinacija dveh klasičnih antipsihotikov	6,7

Več kot polovico vseh kombinacij natanko dveh antipsihotikov izdanih v letu 2013, je predstavljala kombinacija dveh atipičnih antipsihotikov. V najmanjši meri (slabih 7 %) pa se je v letu 2013 predpisovala kombinacija dveh klasičnih antipsihotikov.

4.3.4 PREGLED IZDAJ S KOMBINACIJO NATANKO TREH ANTIPSIHOTIKOV

Preglednica XVIII prikazuje deleže najpogostejše izdanih kombinacij natanko treh antipsihotikov ter delež pojava posameznega antipsihotika v izdajah s kombinacijo natanko treh antipsihotikov (% ob posamezni učinkovini). Preglednica XIX pa prikazuje deleže kombinacij natanko treh antipsihotikov glede na razred.

Preglednica XVIII: Deleži najpogostejše izdanih kombinacij natanko treh antipsihotikov ter delež pojava posameznega antipsihotika v izdajah s kombinacijo natanko treh antipsihotikov

Kombinacija antipsihotikov	Delež izdaj (%)
klozapin (12,3 %) , aripiprazol (8,9 %) in amisulpirid (4,5 %)	3,97
flufenazin (11,4 %), aripiprazol (8,9 %) in klozapin (12,3 %)	3,49
promazin (10,1 %), flufenazin (11,4 %) in olanzapin (8,3 %)	2,89
levomepromazin (7,3 %), haloperidol (10,6 %) in risperidon (8,5 %)	2,77
levomepromazin (7,3 %), flufenazin (11,4 %) in risperidon (8,5 %)	2,65
levomepromazin (7,3 %), flufenazin (11,4 %) in kvetiapin (11,7 %)	2,41
flufenazin (11,4 %), klozapin (12,3 %) , in kvetiapin (11,7 %)	2,05

V kombinaciji natanko treh antipsihotikov se je najpogostejše pojavljal klozapin. Z le slabimi 4 % je bila kombinacija klozapina, aripiprazola in amisulpirida najpogostejše izdana kombinacija natanko treh učinkovin.

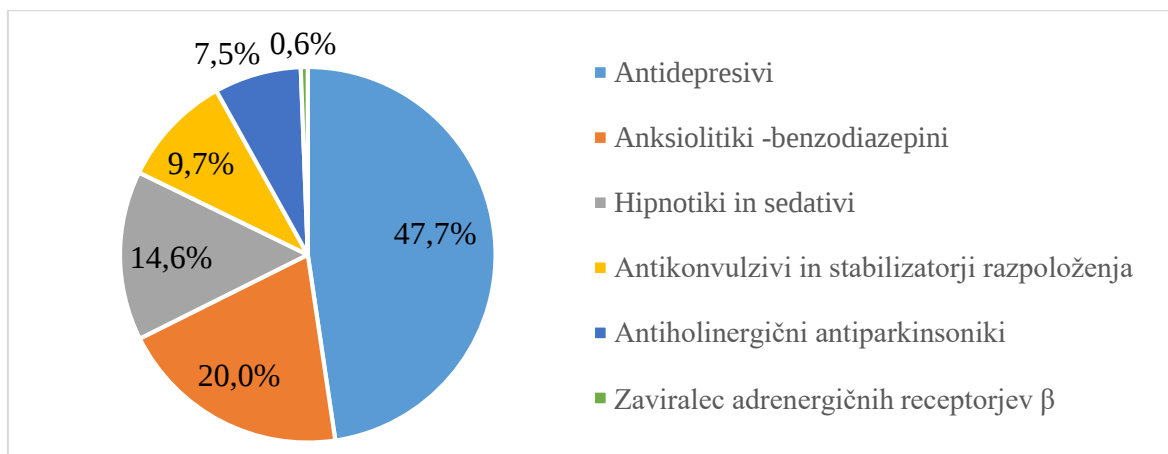
Preglednica XIX: Delež kombinacij natanko treh antipsihotikov glede na razred

Vrsta kombinacije	Delež kombinacije (%)
Kombinacija dveh atipičnih in enega klasičnega antipsihotika	42,7
Kombinacija dveh klasičnih in enega atipičnega antipsihotika	32,7
Kombinacija treh atipičnih antipsihotikov	19,7
Kombinacija treh klasičnih antipsihotikov	4,8

Z 42,7 % je bila med izdajami s kombinacijo natanko treh antipsihotikov najpogostejša kombinacija dveh atipičnih in enega klasičnega antipsihotika. Sledila ji je kombinacija dveh klasičnih in enega atipičnega antipsihotika z 32,7 %.

4.4 ANALIZA SPREMLJEVALNE TERAPIJE V LETU 2013

V letu 2013 je spremljevalno terapijo vsaj enkrat prejelo 38.288 oseb, kar znaša 69,5 % oseb, ki so v tem letu prejele antipsihotik. Vseh izdanih receptov s spremljevalno terapijo je bilo 222.374. Slika 9 prikazuje deleže receptov s spremljevalno terapijo, izdanih na isti dan kot antipsihotik, glede na farmakoterapevtsko skupino učinkovin. Opazimo, da je bilo največ receptov z antidepresivi. Najpogostejše predpisane učinkovine iz spremljevalne terapije so bile zolpidem – hipnotik in sedativ (10,5 %), sertralin – antidepresiv (8,9 %) in biperiden – antiholinergični antiparkinsonik (7,5 %). Podrobnejši pregled števila izdanih receptov z učinkovinami iz spremljevalne terapije glede na ATC oznako in delež receptov glede na vse izdaje antipsihotikov v letu 2013 je prikazan v prilogi I.

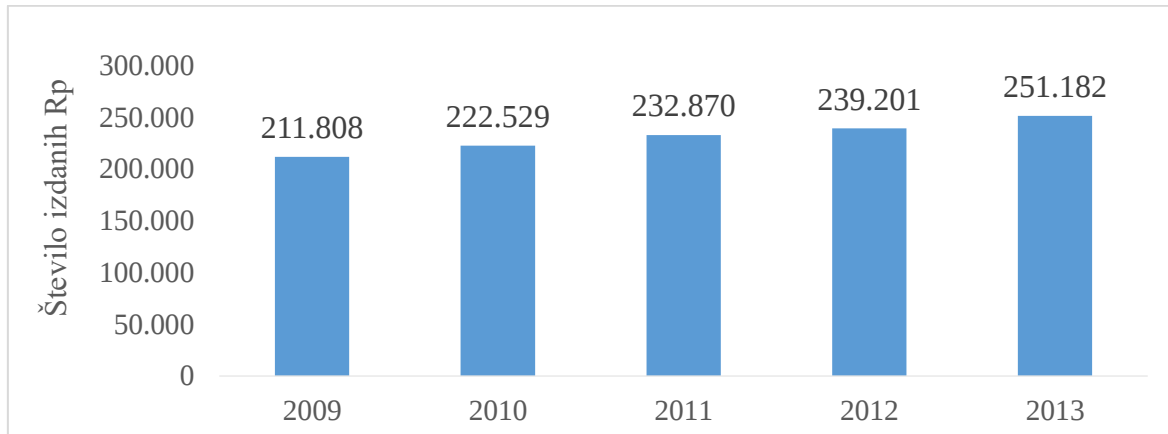


Slika 9: Deleži receptov s spremljevalno terapijo, glede na farmakoterapevtsko skupino učinkovin za leto 2013

4.5 TRENDI PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V OBDOBJU MED LETOMA 2009 IN 2013

4.5.1 ANALIZA RECEPTOV

Slika 10 prikazuje trend števila izdanih receptov z antipsihotikom, brez osebnih receptov, med letoma 2009 in 2013.

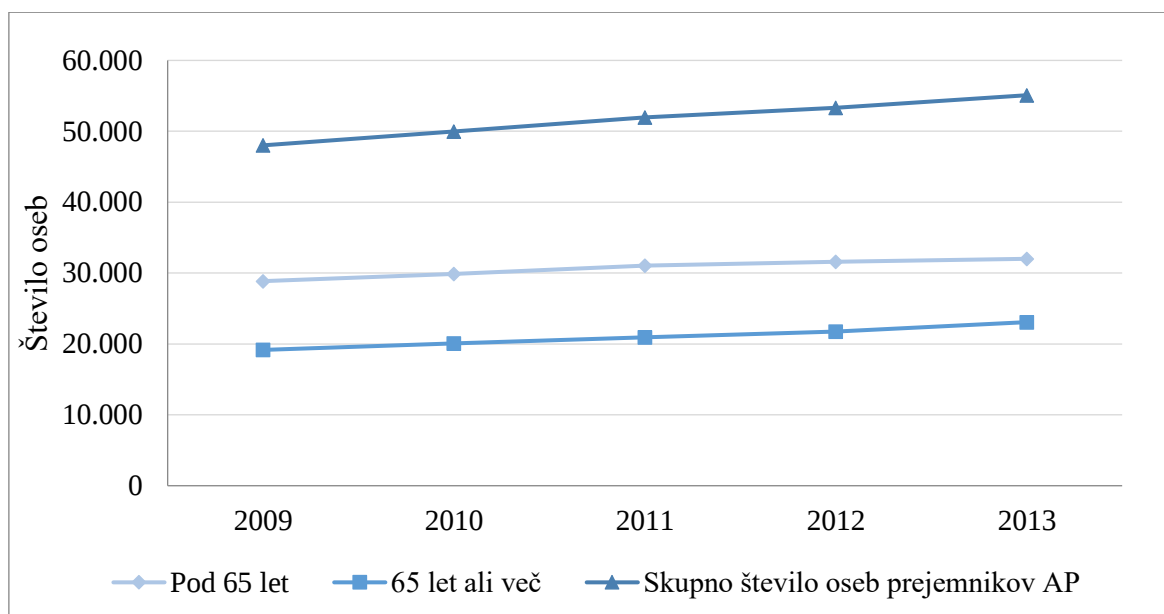


Slika 10: Število izdanih receptov z antipsihotikom v obdobju 2009–2013

Število izdanih receptov z antipsihotikom je postopoma naraščalo in je v 5-ih letih naraslo za 19 %.

4.5.2 ANALIZA OSEB

Na sliki 11 je prikazan trend števila vseh oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik, ter števila oseb glede na starost pod oziroma nad 65 let.



Slika 11: Število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik glede na delitev v dve starostni skupini v obdobju 2009–2013

Med letoma 2009 in 2013 smo opazili naraščanje števila oseb prejemnikov antipsihotikov. V petih letih je skupno število oseb naraslo za 15 %, v starostni skupini oseb pod 65 let je število oseb naraslo za 11 %, v starostni skupini oseb starih 65 let ali več pa se je število prejemnikov povečalo za kar 20 %.

4.5.3 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA KOT DEFINIRAN DNEVNI ODMEREK

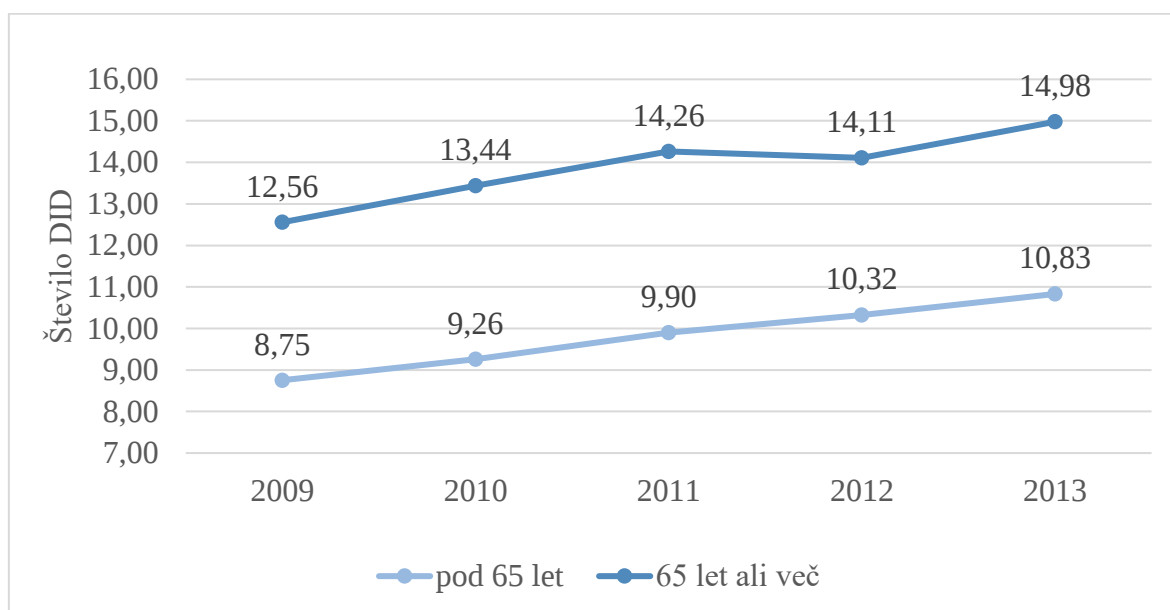
V preglednici XX je prikazan trend povprečnega števila DDD na recept, vsote DDD ter število DID. Podatke o številu prebivalcev za posamezno leto smo pridobili iz statističnega urada Republike Slovenije, in sicer smo izbrali podatke o številu prebivalcev z dne 1. 7. (22).

Preglednica XX: Trend povprečnega števila DDD na recept, vsote DDD ter DID v obdobju 2009–2013

Leto	Povprečno št. DDD na recept	Vsota DDD	Število prebivalcev	Število DID
2009	33,0	6.993.875	2.042.335	9,38
2010	33,4	7.441.721	2.049.261	9,95
2011	34,2	7.959.933	2.052.496	10,63
2012	34,5	8.251.640	2.056.262	10,96
2013	34,6	8.678.387	2.059.114	11,55

Opazili smo naraščanje tako povprečnega števila DDD na recept, kot tudi vsote DDD vseh izdanih receptov. Kljub večanju števila prebivalcev v Sloveniji, v posameznem letu opazimo tudi naraščanje števila DDD na 1000 prebivalcev na dan (DID).

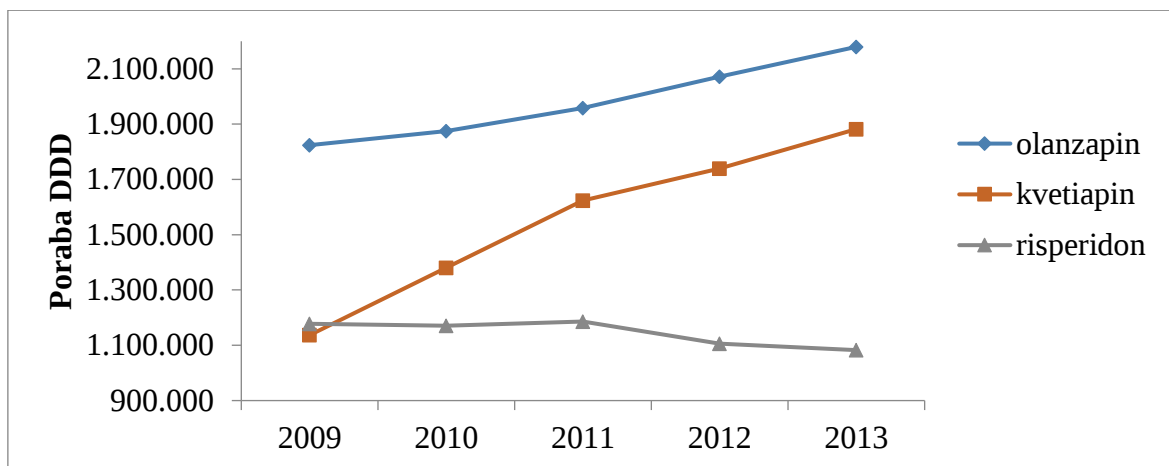
Na sliki 12 je prikazano spreminjanje števila DDD na 1000 prebivalcev na dan (DID), v obdobju 2009–2013, za starostni skupini oseb starih pod 65 let in oseb starih 65 let ali več. Število prebivalcev v posamezni starostni skupini smo pridobili iz statističnega urada Republike Slovenije, izbrali smo podatke iz 1. 7. za posamezno leto (22).



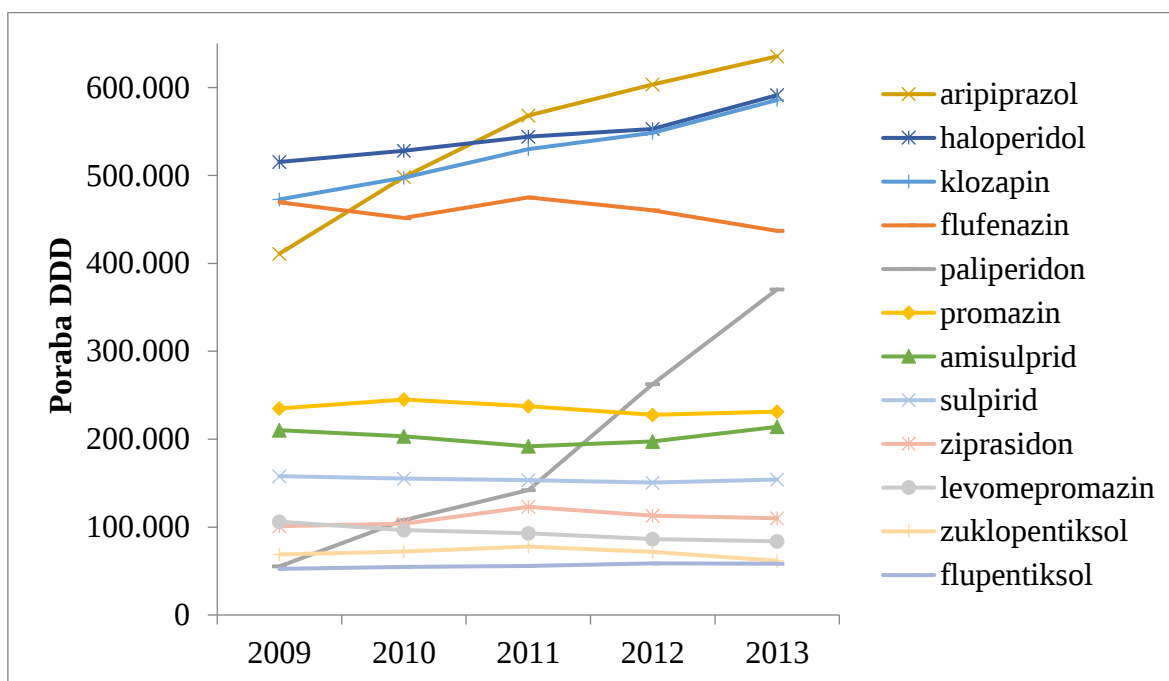
Slika 12: Trend števila DDD na 1000 prebivalcev iz posamezne starostne skupine na dan glede na dve starostni skupini v obdobju 2009–2013

Iz grafa je razvidno, da je pri osebah starih manj kot 65 let število DID od leta 2009 do leta 2013 postopoma naraščalo, medtem ko je število DID v skupini oseb starejših od 65 let do leta 2011 naraščalo, v letu 2012 rahlo upadlo ter nato ponovno naraslo.

Na sliki 13 in sliki 14 je prikazan trend vsote DDD vseh izdanih receptov s posameznim antipsihotikom. Zaradi boljše preglednosti smo graf razdelili na dva dela in sicer je na sliki 13 prikazan trend prvih treh antipsihotiki glede na vsoto DDD, na sliki 14 pa še trendi preostalih antipsihotikov. V preglednici XXI pa je prikazana vsota DDD vseh izdanih receptov glede na razred antipsihotika v analiziranem obdobju 2009–2013.



Slika 13: Trend porabe DDD za posamezen antipsihotik v obdobju 2009–2013 (prvi del)



Slika 14: Trend porabe DDD za posamezen antipsihotik v obdobju 2009–2013 (drugi del)

Preglednica XXI: Trend vsote DDD glede na razred antipsihotika v obdobju 2009–2013

Razred antipsihotika	Vsota DDD v posameznem letu				
	2009	2010	2011	2012	2013
Klasični antipsihotiki	1.447.311	1.448.469	1.483.330	1.457.788	1.463.539
Atipični antipsihotiki	5.546.563	5.993.252	6.476.603	6.793.852	7.214.848

Pri analizi števila vsote DDD glede na posamezno učinkovino smo opazili, da je od leta 2009 do leta 2013 narasla poraba naslednjih antipsihotikov (od največjega deleža porasta do najmanjšega): paliperidon, kvetiapin, aripiprazol, klozapin, olanzapin, haloperidol,

flupentiksol, ziprasidon, amisulprid. Zmanjšala pa se je poraba naslednjih antipsihotikov (od največjega deleža zmanjšanja do najmanjšega): levomepromazin, zuklopentiksol, risperidon, flufenazin, sulpirid, promazin. Pri nekaterih antipsihotikih smo znotraj opazovanega obdobja opazili nihanja v spremembi porabe.

Skupno število izdanih DDD atipičnih antipsihotikov je med leti 2009 in 2013 postopoma naraščalo, ter doseglo 30 % porast glede na začetno vrednost. Skupno število izdanih DDD klasičnih antipsihotikov je bilo v tem obdobju precej konstantno z manjšimi nihanji.

4.5.4 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENA V DENARNIH ENOTAH

V preglednici XXII je prikazan trend spreminjanja vrednosti posameznih antipsihotikov v obdobju med letoma 2009 in 2013.

Preglednica XXII: Trend spreminjanja vrednosti posameznih antipsihotikov v obdobju 2009–2013

ATC oznaka	Učinkovina	Vrednost [€]/DDD v posameznem letu				
		2009	2010	2011	2012	2013
N05AX13	paliperidon	5,62	5,40	5,18	5,63	5,96
N05AX12	aripirazol	4,62	4,61	4,37	4,19	4,20
N05AE04	ziprasidon	3,78	3,77	3,75	3,67	3,66
N05AL01	sulpirid	1,93	2,01	2,02	2,10	2,20
N05AA03	promazin	1,81	1,97	2,02	2,02	1,98
N05AX08	risperidon	3,10	2,65	2,26	2,01	1,53
N05AH03	olanzapin	3,72	3,35	2,72	1,84	1,13
N05AH04	kvetiapin	3,89	3,56	2,51	1,79	1,56
N05AH02	klozapin	1,40	1,38	1,36	1,20	1,11
N05AL05	amisulprid	1,58	1,50	1,37	1,11	1,03
N05AB02	flufenazin	0,79	0,78	0,85	0,86	0,87
N05AA02	levomepromazin	0,88	0,87	0,77	0,80	0,98
N05AD01	haloperidol	0,39	0,43	0,36	0,36	0,37
N05AF05	zuklopentiksol	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
N05AF01	flupentiksol	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34
Klasični antipsihotiki		0,78	0,78	0,82	0,81	0,80
Atipični antipsihotiki		3,38	3,38	3,15	2,63	2,17

Med letoma 2009 in 2013 se je zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki pocenilo za 44 %, zdravljenje s klasičnimi antipsihotiki pa je bilo ves čas približno enako. Glede na leto 2009 se je v letu 2013 podražilo le zdravljenje z levomepromazinom, promazinom, flufenazinom, sulpiridom ter paliperidonom, zdravljenje z ostalimi antipsihotiki se je pocenilo. Največje zmanjšanje cene opazimo pri olanzapinu, sledita mu kvetiapin in risperidon.

4.5.5 ANALIZA KOMBINACIJ ANTIPSIHOTIKOV

Najprej smo pogledali delež izdaj različnega števila učinkovin antipsihotikov izdanih eni osebi istega dne (kombinacije antipsihotikov) za posamezno leto. Rezultati so prikazani v preglednici XXIII. V preglednici XXIV pa so prikazani rezultati analize deleža oseb glede na največje število različnih antipsihotikov izdanih posamezni osebi na isti dan, v obdobju 2009–2013.

Preglednica XXIII: Trend deleža izdaj različnega števila antipsihotikov, ki so bili izdani eni osebi istega dne, v obdobju 2009–2013

Število	Delež izdaj v posameznem letu (%)				
antipsihotikov	2009	2010	2011	2012	2013
1	92,73	92,41	92,10	92,06	91,83
2	6,95	7,23	7,53	7,54	7,78
3	0,32	0,36	0,35	0,38	0,38
4	0,005	0,004	0,02	0,01	0,01
5 ali več	0	0	0,004	0,001	0

Preglednica XXIV: Trend deleža oseb glede na največje število različnih antipsihotikov izdanih posamezni osebi na isti dan, v obdobju 2009–2013

Število	Delež oseb v posameznem letu (%)				
antipsihotikov	2009	2010	2011	2012	2013
1	89,05	88,79	88,35	88,30	88,17
2	10,33	10,50	10,88	10,93	11,12
3	0,61	0,70	0,71	0,73	0,68
4	0,01	0,01	0,05	0,04	0,03
5 ali več	0	0	0,02	0,01	0

Opazili smo rahel upad tako deleža izdaj enega antipsihotika kot tudi deleža oseb na monoterapiji, predvsem na račun povečanja števila izdaj kombinacije natanko dveh antipsihotikov oziroma povečanja števila oseb, ki so vsaj enkrat prejele kombinacijo natanko dveh antipsihotikov.

4.6 SPRREMLJANJE POTEKA ZDRAVLJENJA Z ANTIPSIHOTIKI

4.6.1 KOLIČINSKA ANALIZA AMBULANTNEGA PREDPISOVANJA

ANTIPSIHOTIKOV OSEBAM, KI SO PRVI ANTIPSIHOTIK PREJELE V LETU 2011, V OBDOBJU MED LETOMA 2011 IN 2013

Preglednica XXV prikazuje število vseh receptov, ki so bili v obdobju 2011–2013 ambulantno izdani osebam vseh starosti, ki so prvi antipsihotik prejele v letu 2011 ter delež izdanih dolgo-delujočih oblik antipsihotikov.

Preglednica XXV: Število izdanih receptov, novim prejemnikom antipsihotikov, glede na ATC oznako v letih 2011–2013 ter delež dolgo-delujočih oblike antipsihotikov (DOA)

ATC oznaka	Učinkovina	Število izdanih Rp	Delež izdanih Rp (%)
N05AH04	kvetiapin	27.781	40,55
N05AX08	risperidon	15.054	21,97
N05AL01	sulpirid	7.266	10,61
N05AH03	olanzapin	6.550	9,56
N05AD01	haloperidol	3.995	5,83
N05AA03	promazin	3.084	4,50
N05AX12	aripirazol	2.018	2,95
N05AH02	klozapin	868	1,27
N05AX13	paliperidon	749	1,09
N05AL05	amisulprid	483	0,70
N05AB02	flufenazin	277	0,40
N05AE04	ziprasidon	256	0,37
N05AA02	levomepromazin	78	0,11
N05AF05	zuklopentiksol	39	0,06
N05AF01	flupentiksol	13	0,02
Klasični antipsihotiki		7.486	10,93
Atipični antipsihotiki		61.025	89,07
Skupno		68.511	100,00
Od tega DOA		600	0,88

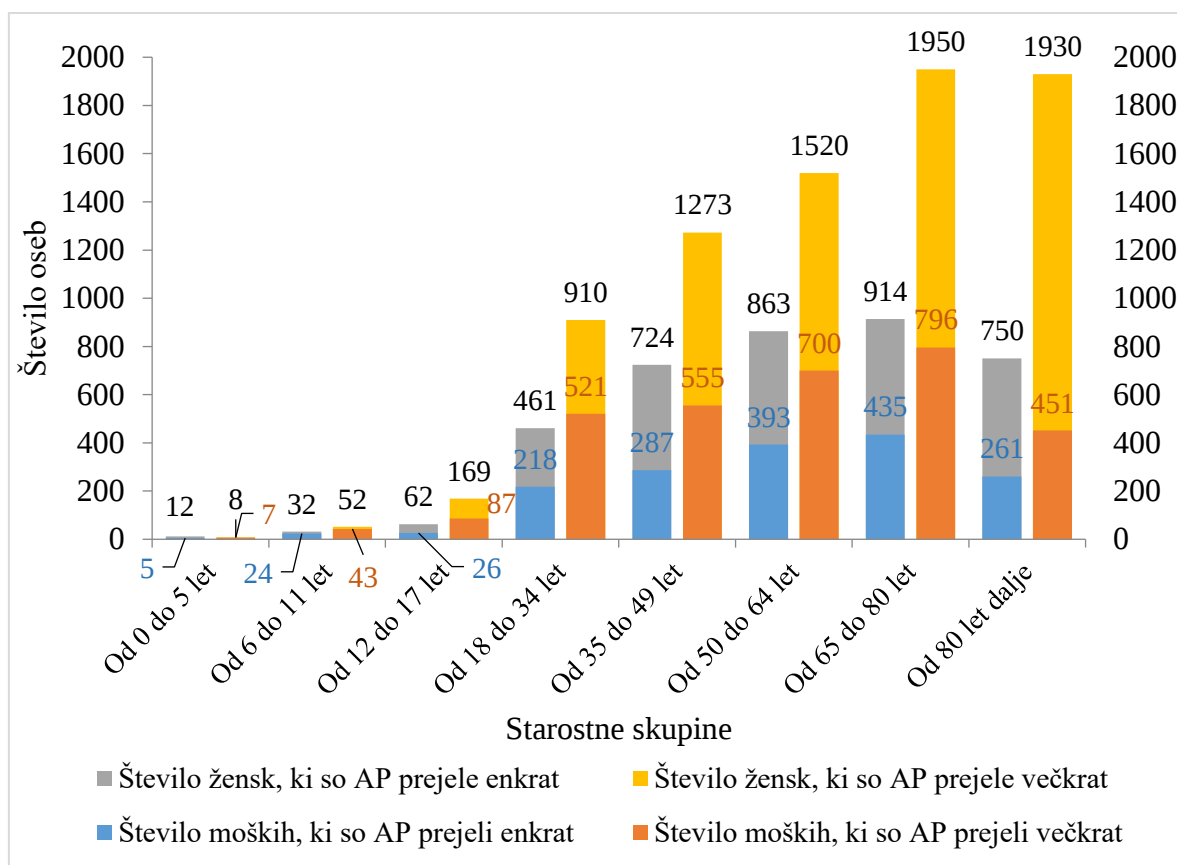
Pri osebah, ki so zdravljenje začele v letu 2011, je v prvih treh letih prevladovalo predpisovanje atipičnih antipsihotikov (89 % vseh receptov z antipsihotikom) in sicer je največji delež izdanih receptov (40,6 %) predstavljal kvetiapin. Zdravljenje z dolgo-delujočimi oblikami antipsihotikov je predstavljalo manj kot 1 % vseh receptov.

Preglednica XXVI prikazuje število oseb vseh starosti glede na to ali so pričele zdravljenje z monoterapijo ali s kombinirano terapijo.

Preglednica XXVI: Število oseb prejemnikov prvega antipsihotikov glede na pričetek zdravljenja

Pričetek zdravljenja	Število oseb	Delež oseb (%)
Pričetek zdravljenja z enim antipsihotikom	11.635	98,08
Od tega z DOA	5	0,04
Pričetek zdravljenja z dvema antipsihotikoma	222	1,87
Od tega z DOA	1	0,45
Pričetek zdravljenja s tremi antipsihotiki	6	0,05
Skupno	11.863	100,00

Za nadaljnjo analizo smo izbrali le 11.630 oseb, ki so zdravljenje pričele z enim antipsihotikom, ki ni bil dolgo-delujoča oblika antipsihotika (DOA). Te osebe so predstavljale 98,04 % vseh oseb, ki so zdravljenje z antipsihotiki pričele v letu 2011. Slika 15 prikazuje razporeditev izbranih oseb glede na to ali so antipsihotik prejele enkrat ali večkrat, za posamezne starostne skupine in spol.



Slika 15: Število oseb prejemnikov prvega antipsihotika v letu 2011 glede na to, ali so v letih 2011–2013 antipsihotik prejele enkrat ali večkrat, razdeljene glede na spol ter starostne skupine

Za izbrano skupino oseb smo posebej pogledali, katere antipsihotike so prejeli tisti, ki so antipsihotik prejeli enkrat, ter katere tisti, ki so jim bili antipsihotiki izdani večkrat v opazovanem obdobju. Rezultati so prikazani v preglednici XXVII.

Preglednica XXVII: Delež receptov, ki so bili izdani osebam, ki so antipsihotik prejele enkrat oziroma večkrat glede na ATC oznako in razred antipsihotika

ATC oznaka	Učinkovina	Delež receptov izdanih osebam, ki so antipsihotik prejele enkrat (%)	Delež receptov izdanih osebam, ki so antipsihotik prejele večkrat (%)
N05AH04	kvetiapin	31,97	42,13
N05AL01	sulpirid	23,32	10,01
N05AX08	risperidon	20,51	22,56
N05AD01	haloperidol	10,84	5,55
N05AH03	olanzapin	5,80	9,55
N05AA03	promazin	5,07	4,41
N05AH02	klozapin	0,75	0,98
N05AX12	aripirazol	0,68	2,47
N05AL05	amisulprid	0,34	0,56
N05AA02	levomepromazin	0,21	0,11
N05AB02	flufenazin	0,18	0,31
N05AX13	paliperidon	0,16	1,01
N05AE04	ziprasidon	0,10	0,28
N05AF05	zuklopentiksol	0,08	0,06
N05AF01	flupentiksol	0,00	0,02
Klasični antipsihotiki		16,38	10,46
Atipični antipsihotiki		83,62	89,54

Iz zgornje preglednice je razvidno, da je bil v obeh skupinah oseb največkrat izdan kvetiapin. Vendar je pri osebah, ki so prejele antipsihotik večkrat, delež kvetiapina za 10 % večji kot pri osebah, ki so antipsihotik prejele enkrat. Pri osebah, ki so antipsihotik prejele le enkrat, je na drugem mestu sulpirid s 23,3 %, na tretjem risperidon z 20,5 %, na četrtem haloperidol z 10,8 % na petem pa olanzapin s 5,8 %. Pri osebah, ki so antipsihotik prejele večkrat drugo mesto zaseda risperidon z 22,6 %, tretje mesto sulpirid z 10 %, četrto olanzapin z 9,6 % na petem pa haloperidol s 5,6 %.

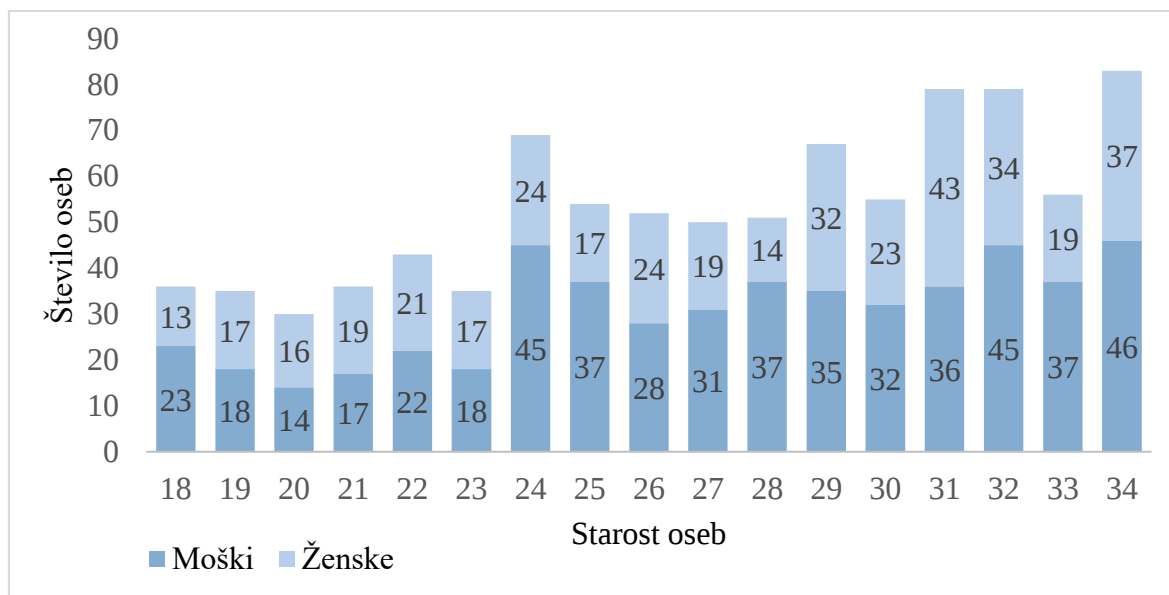
4.6.2 ANALIZA KOHORTE ZA SPREMLJANJE VZTRAJANJA NA ANTIPSIHOTIČNI TERAPIJI

4.6.2.1 Analiza oseb

Rezultati analize števila oseb in povprečne starosti oseb glede na spol v kohorti oseb, pri katerih smo spremljali vztrajanje na terapiji, so prikazani v preglednici XXVIII. Na sliki 16 pa je prikazana razporeditev oseb glede na spol in starost.

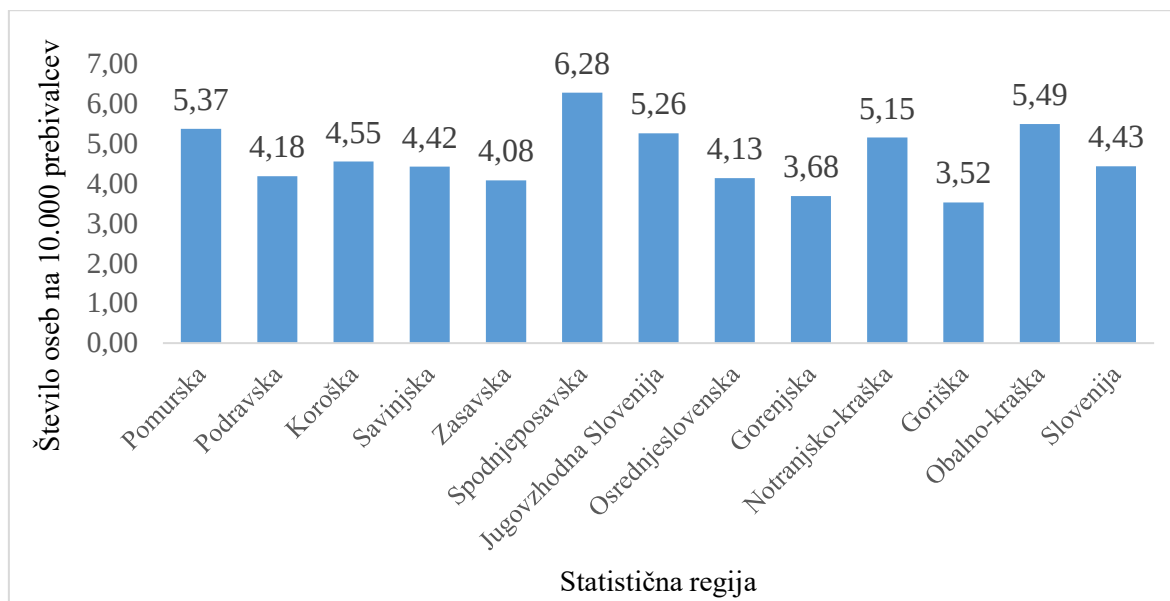
Preglednica XXVIII: Analiza števila in povprečne starosti oseb iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji

Spol osebe	Število oseb	Delež oseb (%)	Povprečna starost oseb (leta)	Standardna deviacija
Moški	521	57,3	27,28	4,69
Ženski	389	42,7	27,21	4,84
Skupno	910	100,00	27,25	4,75



Slika 16: Razporeditev oseb, iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji, glede na starost in spol. Izmed 910-ih oseb je bilo 57,3 % moških. Povprečna starost oseb se glede na spol ni veliko razlikovala. Največ moških prejemnikov prvega antipsihotika je bilo starih 34 let, največ ženskih prejemnikov pa 31 let.

Razporeditev oseb glede na 10.000 prebivalcev vseh starosti za posamezno statistično regijo prikazuje slika 17. Podatke o številu prebivalcev v posamezni regiji, na dan 1. 7. 2011, smo pridobili iz statističnega urada Republike Slovenije (23).



Slika 17: Število oseb, iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji, na 10.000 prebivalcev glede na statistično regijo

Iz zgornjega grafa je razvidno, da je bilo v Sloveniji 4,43 oseb na 10.000 prebivalcev, ki so v letu 2011 pričele zdravljenje shizofrenije. Največje število oseb na 10.000 prebivalcev je bilo v Spodnjeposavski regiji, najmanjše pa v Goriški regiji.

Zanimalo nas je, s katerim antipsihotikom so osebe začele terapijo. Rezultati so prikazani v preglednici XXIX.

Preglednica XXIX: Število oseb, iz kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji, glede na prvi predpisan antipsihotik, glede na ATC kodo

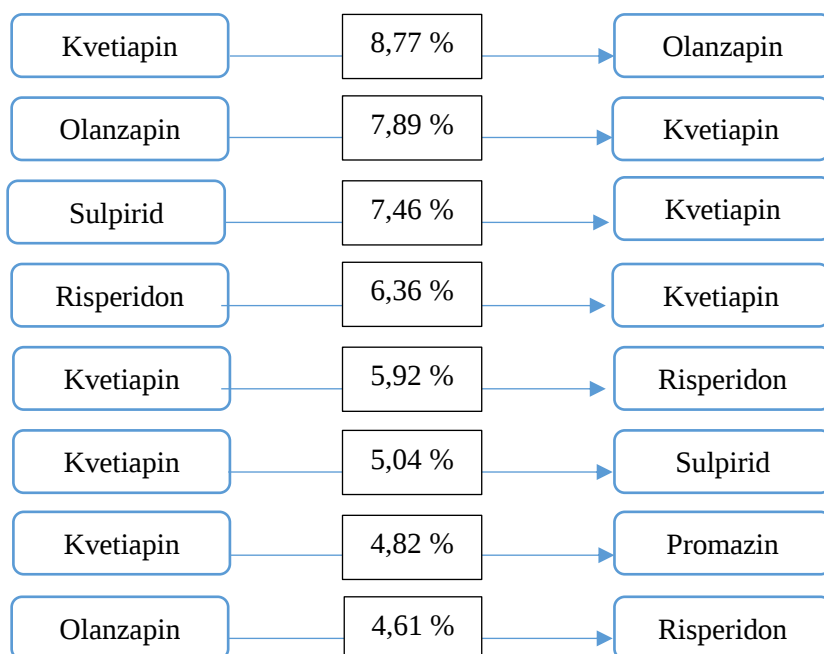
ATC oznaka	Učinkovina	Število oseb	Delež Oseb (%)
N05AH04	kvetiapin	384	42,20
N05AL01	sulpirid	147	16,15
N05AH03	olanzapin	145	15,93
N05AX08	risperidon	140	15,38
N05AX12	aripiprazol	36	3,96
N05AA03	promazin	27	2,97
N05AX13	paliperidon	11	1,21
N05AD01	haloperidol	7	0,77
N05AL05	amisulprid	7	0,77
Klasični antipsihotiki		37	4,07
Atipični antipsihotiki		873	95,93
Skupno		910	100,00

Največ oseb je kot prvi antipsihotik prejelo kvetiapin (42 % oseb), sledijo sulpirid, olanzapin in risperidon, s podobnim številom prejemnikov. V 95 % so osebe za začetek terapije prejele atipični antipsihotik. S frekvenco oseb manjšo od 5 so bili kot prvi antipsihotik izdani še klozapin, levomepromazin, flufenazin, ziprasidon in zuklopentiksol. V preglednici XXIX ni prikazano število oseb, ki so zdravljenje pričele z naštetimi antipsihotiki.

V nadaljevanju terapije je v opazovanem obdobju 794 oseb prejelo monoterapijo, 116-im osebam pa je bila najmanj enkrat izdana kombinacija najmanj dveh učinkovin antipsihotikov. Pri osebah, ki so bile celotno opazovano obdobje na monoterapiji, smo preučili število oseb z eno ali več menjavami antipsihotika ter najpogostejše menjave antipsihotikov. Rezultati so prikazani v preglednici XXX in na sliki 18.

Preglednica XXX: Število menjav učinkovine pri osebah, iz kohorte za vztrajanje, ki so v opazovanem obdobju prejemale monoterapijo

Število zamenjav učinkovine	Število oseb	Odstotek oseb (%)
0	533	67,1
1	164	20,7
2	54	6,8
3 ali več	43	5,4

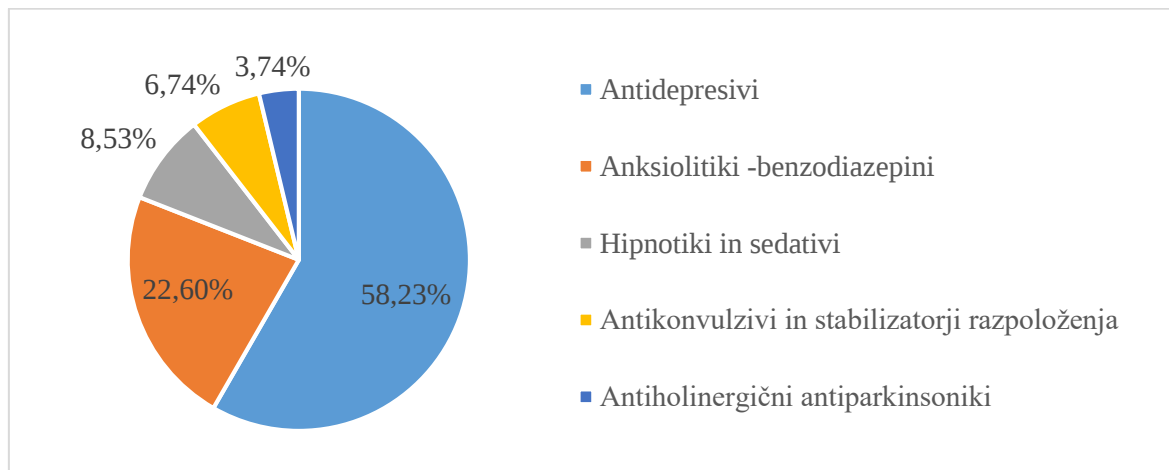


Slika 18: Deleži najpogostejših zamenjav antipsihotika oseb iz kohorte za vztrajanje na terapiji, ki so bile tekom celotnega opazovanega obdobja na monoterapiji

V opazovanem obdobju je 67 % oseb, ki so bile celotno opazovano obdobje na monoterapiji, prejelo le eno učinkovino antipsihotika. Med menjavami antipsihotikov sta bili najpogostejši menjava kvetiapina z olanzapinom, ter olanzapina s kvetiapinom.

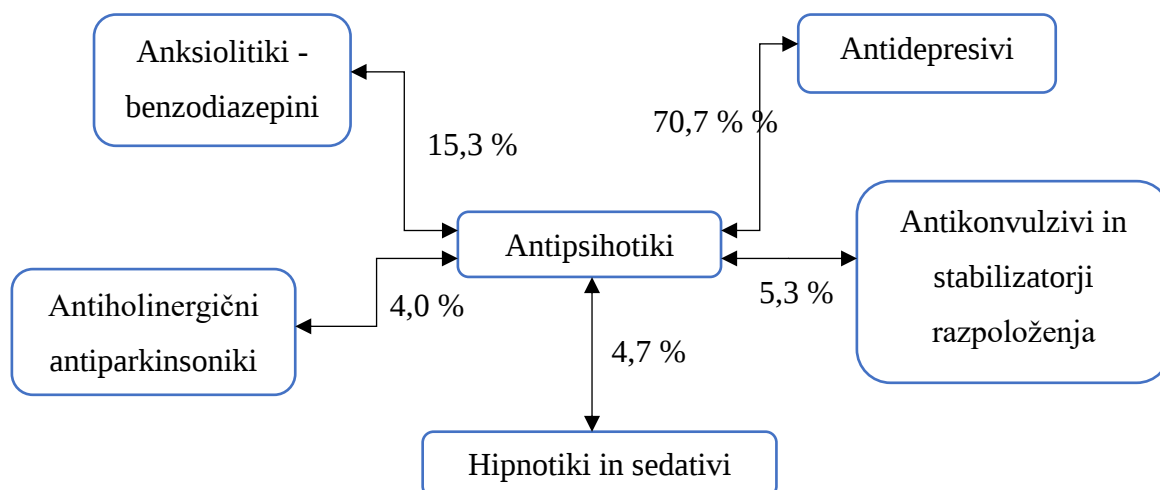
4.6.2.2 Analiza spremljevalne terapije

Med osebami, ki smo jih izbrali za analizo vztrajanja na terapiji, je spremljevalno terapijo prejelo 497 oseb, kar znaša 54,6 % vseh oseb iz te kohorte. Delež oseb, ki so ob izdaji prvega antipsihotika prejele učinkovino/e iz natanko ene farmakoterapevtske skupine spremljevalne terapije, je znašal 41,6 %, delež oseb, ki so prejele dve različni farmakoterapevtski skupini spremljevalne terapije, je bil 11,9 %, le nekaj oseb pa je prejelo tri oziroma štiri različne spremljevalne terapije. Vseh izdanih receptov s spremljevalno terapijo je bilo 668. Slika 19 prikazuje deleže receptov s spremljevalno terapijo, izdanih s prvim antipsihotikom, glede na farmakoterapevtsko skupino učinkovin. Opazimo, da je bilo največ receptov z antidepresivi. Najpogosteje predpisane učinkovine iz spremljevalne terapije so bile escitalopram – antidepresiv (15,6 %), sertralin – antidepresiv (11,7 %) in alprazolam – anksiolitik (9,7 %). Podrobnejši pregled analize spremljevalne terapije glede na ATC oznako izdane učinkovine je prikazan v prilogi I.



Slika 19: Deleži receptov s spremljevalno terapijo, glede na farmakoterapevtsko skupino učinkovin za kohorto oseb pri kateri smo spremljali vztrajanje na terapiji.

Za primere, ko je bilo poleg antipsihotika prejeto še eno zdravilo iz spremljevalne terapije oziroma dve, smo pogledali deleže kombinacij antipsihotika s posamezno farmakoterapevtsko skupino sočasno izdanih receptov. Rezultati za kombinacijo antipsihotika in enega zdravila iz spremljevalne terapije so prikazani na sliki 20.



Slika 20: Deleži kombinacij antipsihotika z enim zdravilom iz spremljevalne terapije, izdanih osebam iz kohorte za vztrajanje

Iz slike je razvidno, da je bil sočasno z antipsihotikom največkrat izdan antidepresiv (70,7 %). Pri kombinaciji treh zdravil pa je bila s 53,7 % največkrat izdana kombinacija antipsihotika, antidepresiva ter anksiolitika.

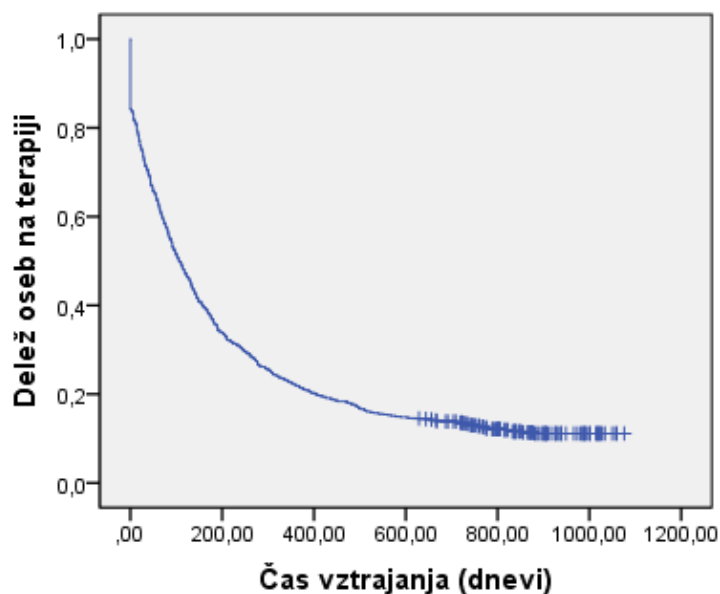
4.6.3 VZTRAJANJE NA ANTIPSIHOTIČNI TERAPIJI

4.6.3.1 Interval med dvema izdajama 135 dni (osnovna analiza)

Preglednica XXXI prikazuje povprečen čas vztrajanja na antipsihotični terapiji ter mediano časa vztrajanja. Slika 21 pa prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo časa vztrajanja na antipsihotični terapiji.

Preglednica XXXI: Povprečen čas ter mediana časa vztrajanja na terapiji za 135 dni med izdajami kateregakoli antipsihotika

Povprečen čas vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja	Mediana časa vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja
254	231–276	106	91–121



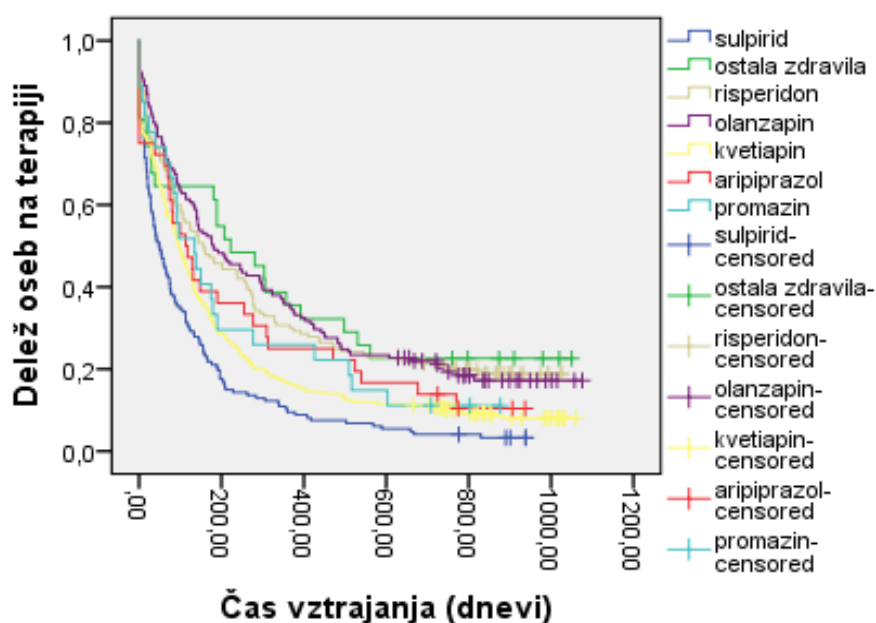
Slika 21: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 135 dni med izdajama antipsihotika

Pri analizi razlik povprečnega časa vztrajanja glede na spol smo ugotovili, da je bil povprečen čas vztrajanja pri moških 258 dni, pri ženskah pa 244 dni. Ker je bila z log-rank testom izračunana vrednost $P = 0,411$, med spoloma ni bilo statistično značilne razlike.

Rezultati analize razlik povprečnega časa vztrajanja glede na to, s katerim antipsihotikom so osebe pričele terapijo, so prikazani v preglednici XXXII ter na sliki 22. Posebej smo izbrali antipsihotike, s katerimi so opazovane osebe najpogosteje pričele zdravljenje (kvetiapin, sulpirid, olanzapin, risperidon, aripiprazol in promazin,), ostale antipsihotike smo združili ter skupino poimenovali ostala zdravila.

Preglednica XXXII: Povprečen čas vztrajanja ter mediana časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 135 dni med izdajami antipsihotika glede na učinkovino, s katero so osebe pričele zdravljenje

Učinkovina	Povprečen čas vztrajanja (dnevi)	95% interval zaupanja	Mediana časa vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja
sulpirid	132	98 – 166	49	28–70
kvetiapin	213	183 – 244	96	80–112
promazin	241	137 – 346	135	59–211
aripiprazol	257	156 – 357	113	42–184
risperidon	331	269 – 393	156	95–217
olanzapin	356	294 – 418	180	103–257
ostala zdravila	377	238 – 517	222	110–334



Slika 22: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 135 dni med izdajama antipsihotika glede na učinkovino, s katero so osebe pričele zdravljenje

Rezultati primerjave krivulj tveganja s Cox-ovo regresijo za spol, starost in antipsihotik, s katerim so osebe pričele zdravljenje, so prikazani v preglednici XXXIII.

Preglednica XXXIII: Rezultati primerjave dejavnikov tveganja s Cox-ovo regresijo za 135 dni med izdajami antipsihotika

Dejavnik vztrajanja	P vrednost	Razmerje ogroženosti	95 % interval
Spol osebe (glede na moške)	0,758	1,023	0,887–1,178
Dopolnjena starost osebe	0,58	1,004	0,99–1,019
Primerjava učinkovin glede na sulpirid			
ostala zdravila	<0,0005	0,439	0,283–0,678
olanzapin	<0,0005	0,471	0,368–0,603
risperidon	<0,0005	0,497	0,387–0,638
aripiprazol	0,013	0,612	0,416–0,901
promazin	0,028	0,614	0,398–0,948
kvetiapin	0,001	0,724	0,596–0,881

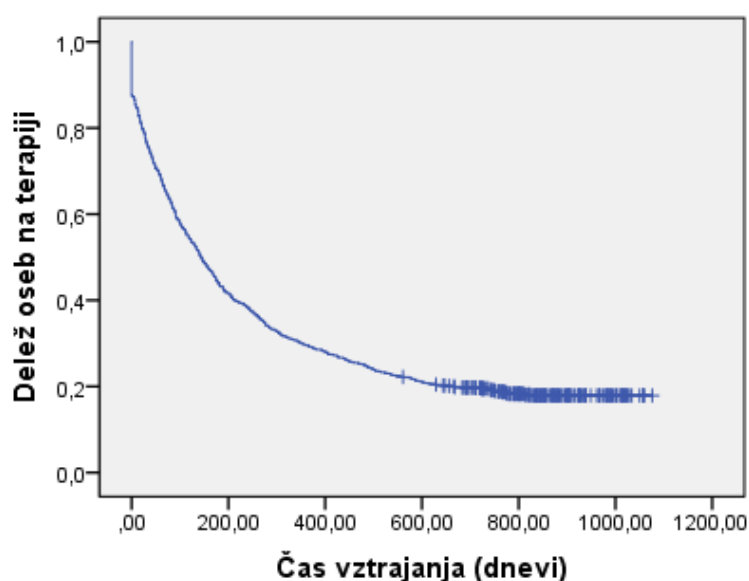
Pri spolu osebe ter dopoljnjeni starosti nismo opazili statistično značilnih razlik. Pri primerjanju antipsihotikov, s katerim so osebe pričele zdravljenje glede na sulpirid, smo opazili statistično značilne razlike. In sicer so imele vse osebe, ki so terapijo pričele z antipsihotikom, ki ni bil sulpirid, manjše tveganje za prekinitev terapije.

4.6.3.2 Interval med dvema izdajama 180 dni (občutljivostna analiza)

Preglednica XXXIV prikazuje povprečen čas vztrajanja na antipsihotični terapiji ter mediano časa vztrajanja. Slika 23 pa prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo časa vztrajanja na antipsihotični terapiji.

Preglednica XXXIV: Povprečen čas ter mediana časa vztrajanja na terapiji za 180 dni med izdajami kateregakoli antipsihotika

Povprečen čas vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja	Mediana časa vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja
326	300 – 351	144	125 – 163



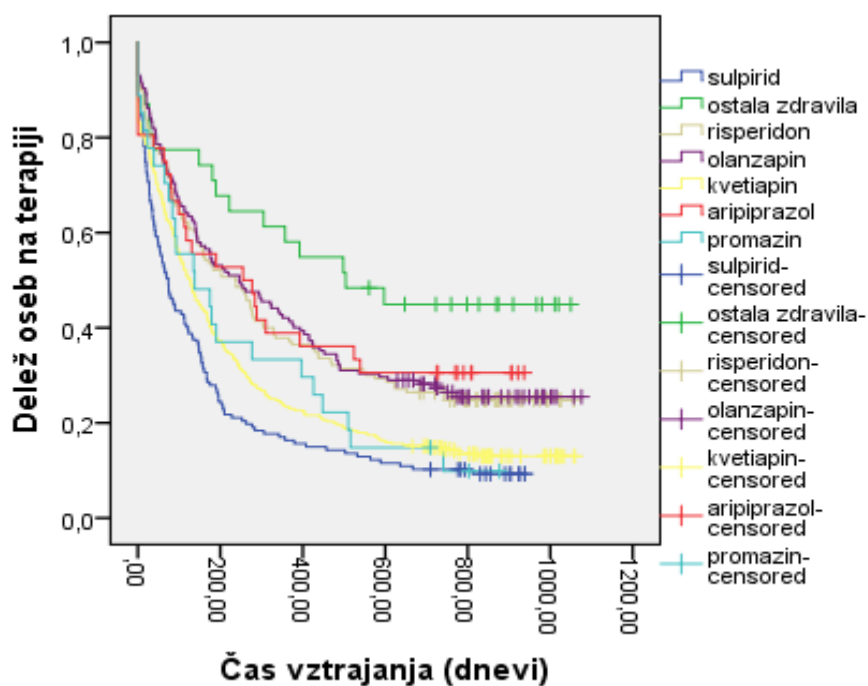
Slika 23: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 180 dni med izdajama antipsihotika

Pri analizi razlik povprečnega časa vztrajanja glede na spol smo ugotovili, da je bil povprečen čas vztrajanja pri moških 319 dni, pri ženskah pa 329 dni. Ker je bila z log-rank testom izračunana vrednost $P = 0,847$, med spoloma ni bilo statistično značilne razlike.

Rezultati analize razlik povprečnega časa vztrajanja glede na to, s katerim antipsihotikom so osebe pričele terapijo, so prikazani v preglednici XXXV ter na sliki 24. Posebej smo izbrali antipsihotike, s katerimi so opazovane osebe najpogosteje pričele zdravljenje (kvetiapin, sulpirid, olanzapin, risperidon, aripiprazol in promazin,), ostale antipsihotike smo združili ter skupino poimenovali ostala zdravila.

Preglednica XXXV: Povprečen čas vztrajanja ter mediana časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 180 dni med izdajami antipsihotika glede na učinkovino, s katero so osebe pričele zdravljenje

Učinkovina	Povprečen čas vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja	Mediana časa vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja
sulpirid	194	149 – 240	74	49–99
promazin	267	160 – 374	138	0–277
kvetiapin	273	238 – 308	126	103–149
aripiprazol	393	268 – 519	255	30–480
risperidon	402	334 – 470	237	143–331
olanzapin	423	354 – 491	246	138–354
ostala zdravila	586	430 – 743	504	183–825



Slika 24: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja na antipsihotični terapiji za 180 dni med izdajama antipsihotika glede na učinkovino, s katero so osebe pričele zdravljenje

Rezultati primerjave krivulj tveganja s Cox-ovo regresijo za spol, starost in antipsihotik, s katerim so osebe pričele zdravljenje so prikazani v preglednici XXXVI.

Preglednica XXXVI: Rezultati primerjave dejavnikov tveganja s Cox-ovo regresijo za 180 dni med izdajami antipsihotika

Dejavnik vztrajanja	P vrednost	Razmerje ogroženosti (Exp(B))	95 % interval zaupanja
Spol osebe (glede na moške)	0,564	0,957	0,826–1,110
Dopolnjena starost osebe	0,877	1,001	0,986–1,016
Primerjava učinkovin glede na sulpirid			
ostala zdravila	<0,0005	0,318	0,191–0,528
aripiprazol	0,002	0,504	0,328–0,775
olanzapin	<0,0005	0,519	0,401–0,67
risperidon	<0,0005	0,541	0,418–0,7
promazin	0,181	0,742	0,48–1,149
kvetiapin	0,019	0,785	0,642–0,961

Pri spolu osebe ter dopoljeni starosti nismo opazili statistično značilnih razlik. Pri primerjanju antipsihotikov, s katerim so osebe pričele zdravljenje glede na sulpirid, pa smo opazili statistično značilne razlike. In sicer so imele vse osebe, ki so terapijo pričele z antipsihotikom, ki ni bil sulpirid, manjše tveganje za prekinitev terapije. Tveganje ni bilo statistično značilno le pri promazinu.

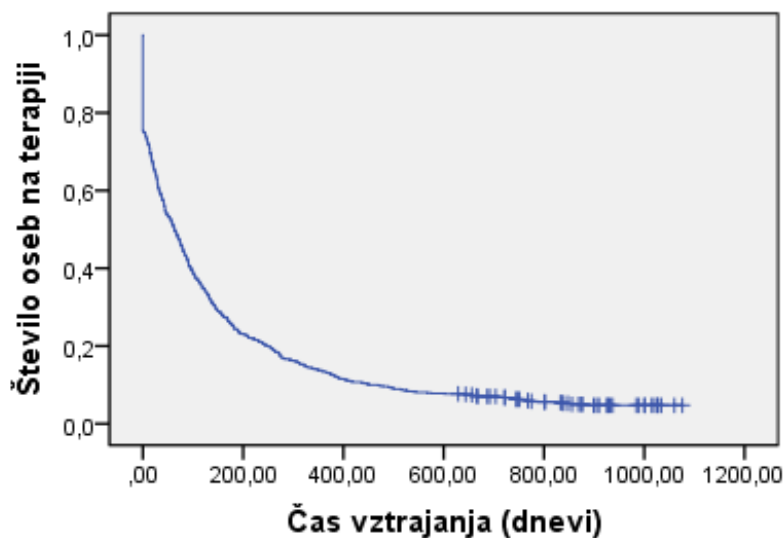
4.6.4 VZTRAJANJE PRI POSAMEZNEM ANTIPSIHOTIKU

4.6.4.1 Interval med dvema izdajama 135 dni (osnovna analiza)

Preglednica XXXVII prikazuje povprečen čas vztrajanja pri posameznem antipsihotiku ter mediano časa vztrajanja. Slika 25 pa prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku.

Preglednica XXXVII: Povprečen čas ter mediana časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku za 135 dni med izdajami kateregakoli antipsihotika

Povprečen čas vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja	Mediana časa vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja
165	146–183	63	51–75



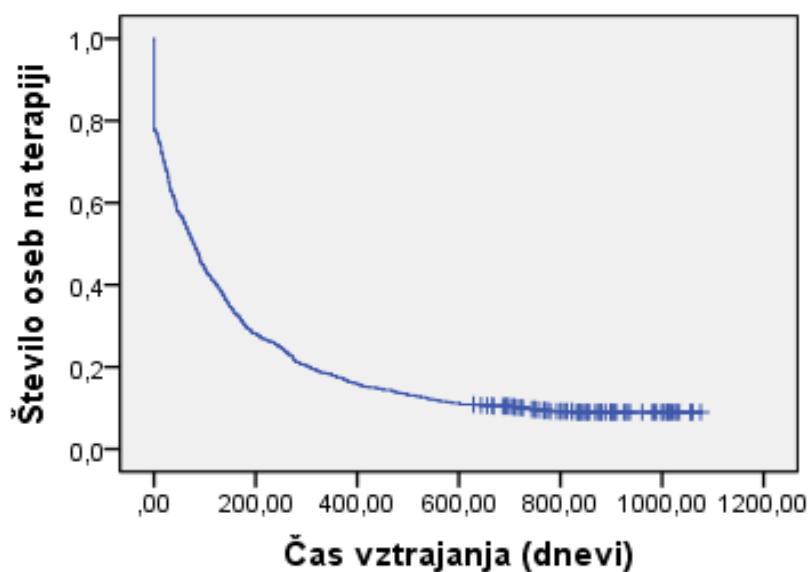
Slika 25: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku za 135 dni med izdajama antipsihotika

4.6.4.2 Interval med dvema izdajama 180 dni (občutljivostna analiza)

Preglednica XXXVIII prikazuje povprečen čas vztrajanja pri posameznem antipsihotiku ter mediano časa vztrajanja. Slika 26 pa prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku.

Preglednica XXXVIII: Povprečen čas ter mediana časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku za 180 dni med izdajami kateregakoli antipsihotika

Povprečen čas vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja	Mediana časa vztrajanja (dnevi)	95 % interval zaupanja
209	187–231	78	66–90



Slika 26: Kaplan-Meierjeva krivulja časa vztrajanja pri posameznem antipsihotiku za 180 dni med izdajama antipsihotika

5 RAZPRAVA

5.1 KOLIČINSKA ANALIZA AMBULANTNE PORABE ANTIPSIHOTIKOV ZA LETO 2013

V letu 2013 je bilo v Sloveniji izdanih 251.440 receptov z zdravili iz ATC skupine N05A – Antipsihotiki. Z 98,1 % so prevladovali običajni zeleni recepti. Za nadaljnjo analizo smo ohranili zdravila predpisana na ZZZS običajni zeleni recept in ZZZS recepte – zdravila izdana iz depoja, izločili pa smo ZZZS osebne recepte zdravnika, ki so predstavljali le 0,1 % vseh izdanih receptov. Zdravila izdana iz depoja zdravnik izda bolniku iz svoje lastne zaloge zdravil, v nujnem primeru, ko na območju ni odprte lekarne. Zdravilo je predpisano osebi, ki je tudi dejanski prejemnik zdravila. Osebni recepti zdravnika so definirani v 210. členu Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja. V pravilniku je določeno, da lahko zdravnik na osebne recepte zdravnika izjemoma predpisuje zdravila zase in za svoje družinske člane (32). V tem primeru je končni uporabnik nepoznan, zato smo te recepte izključili iz analize. Za nadaljnjo analizo smo tako uporabili 251.182 receptov.

Antipsihotiki so na voljo v različnih farmacevtskih oblikah. Najbolj običajna je peroralna aplikacija, na trgu pa so tudi intramuskularne ter intravenske aplikacije za uporabo v nujnih primerih (predvsem v bolnišnicah) (4). Na voljo so tudi dolgo-delujoče oblike antipsihotikov (DOA), ki se uporabljajo pri ne-sodelujočih ali slabo sodelujočih bolnikih, za zmanjšanje težav s sodelovanjem bolnika pri zdravljenju (4,8). V letu 2013 je bil delež ambulantno izdanih dolgo-delujočih oblik antipsihotikov 1,9 %.

V letu 2013 je v Sloveniji s 85,1 % prevladovala izdaja atipičnih antipsihotikov v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki. Na tako razporeditev je najverjetneje vplivalo več dejavnikov. In sicer so se atipični antipsihotiki, v takrat veljavnih smernicah za zdravljenje shizofrenije, priporočali kot antipsihotik prvega izbora. Prav tako imajo atipični antipsihotiki bolj obvladljiv profil neželenih učinkov (manjše tveganje za pojav ekstrapiramidnih neželenih učinkov, diskinezije, hiperprolaktinemije in morfoloških sprememb v centralnem živčnem sistemu) (33,34), ter se pogosteje predpisujejo še v drugih registriranih indikacijah ter izven registriranih indikacij (16). Najpogosteje izdani antipsihotik je bil kvetiapin z 31,9 %. Kvetiapin je registriran za zdravljenje shizofrenije in tudi za zdravljenje bipolarnе motnje. Vzrok za tako velik delež pa je najverjetneje pogosta uporaba kvetiapina izven registriranih

indikacij, za zdravljenje motenj spanja ter nevrotskih, s stresom povezanih in somatoformnih motenj (16,35).

V letu 2013 je antipsihotik prejelo 55.090 oseb, od tega je bilo 59,7 % oseb prejemnikov antipsihotika ženskega spola. Ker so glavna indikacija antipsihotikov psihotične motnje oziroma shizofrenija, bi iz tega podatka lahko sklepali, da ženske pogosteje obolevajo za shizofrenijo, vendar temu nasprotujejo podatki iz literature, ki navajajo, da je incidenca približno enaka pri obeh spolih (36). Opazili smo, da je delež oseb ženskega spola večji predvsem zaradi visokega deleža ženskih prejemnic antipsihotikov iz starostne skupine oseb starejših od 65 let, iz tega lahko predvidevamo, da ženske iz te starostne skupine pogosteje obiščejo zdravnika. Verjetno gre tudi za uporabo antipsihotikov za druge indikacije kot je shizofrenija, ki ni tipična bolezen starostnikov, na primer za zdravljenje agresije in psihotičnih simptomov, ki se pojavljajo pri demenci (37).

Število oseb prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev je znotraj starostnih skupin naraščalo od najnižje starostne skupine do starostne skupine oseb starih od 50 do 59 let. Ta porast lahko pripišemo nastopu shizofrenije, ki je za moške značilen v starosti od 10 do 25 let, za ženske pa v starosti od 25 do 35 let ter po 40. letu (26). Število oseb na 1000 prebivalcev je nato v starostni skupini oseb starih od 60 do 64 let padlo, zatem pa začelo strmo naraščati. To naraščanje je najverjetneje posledica večjega predpisovanja antipsihotikov, izven indikacije shizofrenije, pri starostnikih.

Leta 2013 je v Sloveniji vsaj en antipsihotik prejelo 26 oseb na 1000 prebivalcev, kar je precej več od prevalence shizofrenije, ki se giblje med 0,5 in 1 % (2). Zopet lahko sklepamo na raznolikost indikacij antipsihotikov. Glede na statistične regije opazimo, da je največje število prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev v Zasavski regiji, kjer je največje tudi število prejemnikov starih manj kot 65 let na 1000 prebivalcev. To bi morda lahko pripisali stopnji brezposelnosti, ki je bila v letu 2013 najvišja v Zasavski regiji. Največje število prejemnikov starih več kot 65 let na 1000 prebivalcev pa je bilo v Spodnjesavinjski regiji.

Povprečno število receptov z antipsihotikom na osebo je v letu 2013 znašalo 4,56. V lekarnah se lahko na en recept izdaja količina zdravila za največ tri mesece. Ker v bazi nismo imeli podatkov o režimu odmerjanja predpisanem na receptu, lahko iz tega samo sklepamo, da se antipsihotiki v povprečju izdajajo na manj kot tri mesece. Povprečno število receptov z antipsihotikom je bilo največje v starostnih skupinah oseb od 20 do 29 let, od 30 do 39 let

ter od 40 do 49 let. Pri teh osebah gre najverjetneje za zdravljenje shizofrenije, za katero je odmerek antipsihotikov večji, kot za uporabo v drugih indikacijah. Poleg tega pri osebah iz teh starostnih skupin opazimo še višje povprečje različnih antipsihotikov na osebo.

Povprečno število DDD na recept je bilo 34,55. Vsota vseh DDD, za izdane recepte z antipsihotiki, je znašala 8.678.387. Povprečno število DDD na recept je bilo pri moških za 8,75 DDD večje kot pri ženskah. Povprečno število DDD na recept je bilo večje pri klasičnih antipsihotikih kot pri atipičnih. Največje povprečno število DDD na recept ima flupentiksol (86,9), najmanjše pa sulpirid (7,88). Največje povprečno število DDD na recept je bilo izdanih v starostni skupini oseb od 30 do 39 let (45,2). Pri osebah mlajših od 65 let je bilo to število 1,8-krat večje kot pri osebah starih 65 let ali več. Vsota DDD pa je bila največja pri receptih izdanih osebam v starostni skupini od 50 do 59 let.

Primerjali smo izdajo antipsihotikov v Sloveniji in na Norveškem. Podatke o izdanih definiranih dnevni odmerkih antipsihotikov ter o številu prebivalcev na Norveškem za leto 2013 smo pridobili iz prosto dostopne elektronske baze o porabi zdravil na recept na Norveškem (38). S pomočjo teh podatkov smo enako kot za Slovenijo tudi za Norveško preračunali DDD na 1000 prebivalcev na dan. V Sloveniji je bilo v letu 2013 skupno izdanih 11,55 DDD na 1000 prebivalcev na dan, kar je več kot na Norveškem, kjer je bilo skupno izdanih le 7,92 DDD na 1000 prebivalcev na dan. Pri primerjavi števila izdanih DDD na 1000 prebivalcev na dan za posamezno učinkovino, ki se je izdajala v obeh državah, pa opazimo, da je na Norveškem le-to precej večje pri zuklopentiksolu, flupentiksolu ter levomepromazinu. Vse ostale učinkovine imajo večje število DDD na 1000 prebivalcev v Sloveniji, med katerimi je največja razlika opazna pri flufenazinu.

5.2 ANALIZA PORABE ANTIPSIHOTIKOV IZRAŽENE V DENARNIH ENOTAH ZA LETO 2013

Za lažjo primerjavo denarne vrednosti zdravljenja s posameznim antipsihotikom smo vrednost preračunali na DDD. Opazili smo, da je zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki 2,3-krat dražje od zdravljenja s klasičnimi antipsihotiki. Tudi če ne upoštevamo zdravljenja z dolgo-delujočimi oblikami antipsihotikov, ki doprinese k celotni vrednosti receptov z atipičnimi antipsihotiki 18 %, je zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki dražje od zdravljenja s klasičnimi antipsihotiki. Razlog za to je najverjetneje ta, da so učinkovine iz skupine atipičnih antipsihotikov novejša od učinkovin iz skupine klasičnih antipsihotikov. Najdražje

je zdravljenje s paliperidonom (delež vrednosti receptov z dolgo-delujočo obliko paliperidona je 65 %), najcenejše pa je zdravljenje s flupentiksolom. Med antipsihotiki, ki na tržišču v letu 2013 niso imeli dolgo-delujoče oblike, je najdražje zdravljenje z aripiprazolom.

5.3 ANALIZA KOMBINACIJ ANTIPSIHOTIKOV V LETU 2013

Kombinacijo antipsihotikov smo definirali kot število različnih učinkovin antipsihotikov izdanih eni osebi na isti dan. Pri izdajah dveh antipsihotikov z določenim razmakom dni ne vemo, ali gre za dodajanje antipsihotika ali za menjavo. Kombinacije antipsihotikov so v smernicah dovoljene le pri osebah, ki jim je diagnosticirana terapevtsko rezistentna shizofrenija in zdravljenje s klopazinom ni imelo učinka oziroma je bilo slabo prenosljivo (7,9). Po podatkih iz literature ima 20–30 % shizofrenih bolnikov terapevtsko rezistentno obliko shizofrenije (39). V letu 2013 je v skladu s smernicami prevladovala izdaja antipsihotikov v monoterapiji. Delež izdaj v kombinacijah je bil 8,17 %. Delež oseb, ki so prejele kombinacijo pa je znašal 11,83 %, kar je nižje kot v preglednem članku navedena mediana, ki je 19,6 % (40). Lahko bi sklepali, da gre za prejemnike, ki jim je bila diagnosticirana terapevtsko rezistentna shizofrenija, vendar delež ni verodostojen, zaradi predpisovanja antipsihotikov še za druge indikacije. Kombinacije so bile pri osebah mlajših od 18 ter starejših od 64 let mnogo redkejše kot pri osebah starih od 18 do 64 let. V kombinacijah natanko dveh antipsihotikov je bila, glede na razred antipsihotika, najpogostejša kombinacija dveh atipičnih antipsihotikov, v kombinacijah natanko treh antipsihotikov pa je bila najpogostejše kombinacija dveh atipičnih ter enega klasičnega antipsihotika. Tako v monoterapiji kot tudi v kombinaciji natanko dveh antipsihotikov je bil najpogostejše izdan kvetiapin, kar je najverjetneje posledica velikega števila receptov kvetiapina.

5.4 ANALIZA SPREMLJEVALNE TERAPIJE V LETU 2013

V letu 2013 je istočasno z antipsihotikom vsaj en recept z učinkovino iz spremljevalne terapije prejelo 69,5 % oseb, ki so v tem letu prejele antipsihotik. Med recepti spremljevalne terapije, izdanimi na isti dan kot antipsihotik, je glede na farmakoterapevtsko skupino prevladovala izdaja antidepresivov s 47,7 %, sledili so recepti z benzodiazepinskimi anksiolitiki z 20,0 % ter recepti s hipnotiki in sedativi s 14,6 %.

Velik delež izdaje antidepresivov nas ne preseneča, saj je predpisovanje antidepresivov sočasno z antipsihotiki pri zdravljenju shizofrenije običajna klinična praksa. Le-ti se predpisujejo za zdravljenje rezistentnih depresivnih in negativnih simptomov, sočasnih obsesivno-kompulzivnih simptomov ter pri ostalih psihotičnih motnjah. Povprečje prevalence depresivnih simptomov je ocenjeno na okrog 25 % (41). Možna pa je tudi obratna situacija, in sicer da gre za predpisovanje antipsihotikov pri zdravljenju depresivnih obolenj. Benzodiazepinski anksiolitiki se predpisujejo predvsem za zdravljenje anksioznih motenj, za katerimi po podatkih iz literature trpi okrog 38 % bolnikov s shizofrenijo (42).

Med posameznimi učinkovinami je največji delež, glede na vse izdaje z antipsihotiki, imel zolpidem, ki ga uvrščamo med hipnotike in sedative. Zolpidem je bil kot spremljevalna terapija izdan v 10,7 % vseh izdaj z antipsihotiki. Tudi ta podatek ni presenetljiv, saj po podatkih iz literature do 80 % bolnikov s shizofrenijo poroča o simptomih nespečnosti (43).

5.5 TRENDI PREDPISOVANJA ANTIPSIHOTIKOV V OBDOBJU MED LETOMA 2009 IN 2013

Število izdanih receptov z antipsihotiki je v opazovanem obdobju postopoma naraščalo in v 5-ih letih naraslo za 19 %. Prav tako je naraščalo število oseb, prejemnikov antipsihotikov, ki je v 5-ih letih naraslo za 15 %. Večji porast smo opazili pri starostnikih. Kljub večanju števila prebivalcev v Sloveniji v posameznem letu, smo opazili tudi naraščanje števila DDD na 1000 prebivalcev na dan, ki je poraslo za 23 %. Število DDD na 1000 prebivalcev na dan je pri osebah starih manj kot 65 let od leta 2009 do leta 2013 postopoma naraščalo in skupno naraslo za 24 %, pri osebah starejših od 65 let pa je število DDD na 1000 prebivalcev na dan v letu 2012 rahlo upadlo in tako skupno naraslo le za 19 %.

Od leta 2009 do leta 2013 je močno narasla poraba paliperidona, kvetiapina ter aripiprazola, najbolj pa se je zmanjšala poraba levomepromazina, zuklopentiksola in risperidona. Opazili smo povečano porabo atipičnih antipsihotikov, katerih vsota DDD izdanih receptov je v opazovanem obdobju narasla za 30 %, medtem ko je bila vsota DDD izdanih receptov s klasičnimi antipsihotiki v tem obdobju precej konstantna.

V opazovanem obdobju se je podražilo le zdravljenje z levomepromazinom, promazinom, flufenazinom, sulpiridom ter paliperidonom, zdravljenje z ostalimi antipsihotiki se je pocenilo. Največje zmanjšanje denarne vrednosti zdravljenja opazimo pri olanzapinu, sledita mu kvetiapin in risperidon. Zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki se je v opazovanem

obdobju pocenilo za 44 %, zdravljenje s klasičnimi antipsihotiki pa je bilo ves čas približno enako.

Pri analizi kombinacij antipsihotikov smo opazili rahel upad tako deleža izdaj enega antipsihotika kot tudi deleža oseb na monoterapiji, predvsem na račun povečanja števila izdaj kombinacije natanko dveh antipsihotikov oziroma povečanja števila oseb, ki so vsaj enkrat prejele kombinacijo natanko dveh antipsihotikov.

5.6 SPREMLJANJE POTEKA ZDRAVLJENJA Z ANTIPSIHOTIKI

Spremljali smo potek zdravljenja oseb, ki so zdravljenje z antipsihotiki pričele v letu 2011, v obdobju 2011–2013. Začetek zdravljenja v letu 2011 smo definirali tako, da je oseba v letu 2011 prejela antipsihotik in ga 8 let prej ni prejela.

Najprej smo analizirali ambulantno predpisovanje antipsihotikov vsem osebam, ki so prvi antipsihotik prejele v letu 2011. V opazovanem obdobju je bilo izbranim osebam izdanih 86.511 receptov z antipsihotikom. Opazili smo, da so deleži receptov s posameznim antipsihotikom izdanim novim prejemnikom antipsihotikov primerljivi z deleži izdanih receptov v letu 2013. V izbrani skupini oseb je prevladovalo predpisovanje atipičnih antipsihotikov (89 % vseh receptov z antipsihotikom), največji delež izdanih receptov (40,6 %) je predstavljal kvetiapin. Zdravljenje z dolgo-delujočimi oblikami antipsihotikov pa je bilo pričakovano manj pogosto kot v letu 2013. Izdanih je bilo 600 receptov z dolgo-delujočo obliko antipsihotika, kar je znašalo 0,88 % vseh receptov z antipsihotikom. Število oseb, ki so pričele z antipsihotičnim zdravljenjem v letu 2011 je znašalo 11.836, od tega je zdravljenje z enim antipsihotikom pričelo 11.635 oseb, kar znaša 98,1 %. 222 oseb je zdravljenje pričelo z dvema antipsihotikoma, 6 oseb pa s tremi. Za nadaljnjo analizo smo izbrali le 11.630 oseb, ki so zdravljenje pričele z enim antipsihotikom, ki ni bil dolgo-delujoča oblika antipsihotika (DOA). Ostale osebe smo odstranili, ker predvidevamo, da so bili predhodno dalj časa hospitalizirani in zato ne moremo trditi, da gre za začetek zdravljenja. Za izbrane osebe nas je zanimalo, ali so v opazovanem obdobju antipsihotik prejele le enkrat ali večkrat. Opazili smo presenetljivo velik delež oseb, ki so antipsihotik prejele le enkrat. Ta delež je bil največji v starostni skupini oseb starih 0–5 let (60,0 %) najmanjši pa v starostni skupini oseb starih 12–17 let (26,8 %) v ostalih starostnih skupinah se je delež gibal med 28,0 % in 38,1 %. Opazili smo, da je bil osebam, ki so antipsihotik prejle le enkrat, izdan za skoraj 6 % večji delež antipsihotikov iz razreda klasičnih

antipsihotikov. V obeh skupinah oseb je bil najpogosteje izdan kvetiapin, katerega delež je bil za 10 % večji pri osebah, ki so antipsihotik prejele večkrat.

V nadaljevanju smo izbrali kohorto oseb za spremljanje vztrajanja na terapiji. Za spremljanje vztrajanja na antipsihotični terapiji smo želeli izbrati le osebe, ki so v letu 2011 pričele z zdravljenjem shizofrenije. Izbrali smo 910 oseb, ki so prvi recept za antipsihotik prejele v letu 2011, stare od 18 do 34 let, zdravljenje so pričele z le eno učinkovino antipsihotika ter imele vsaj še eno kasnejšo izdajo kateregakoli antipsihotika (zbirko oseb smo poimenovali »osebe vztrajanja«). Med izbranimi osebami je bil delež moških 57,3 %. Večji delež moških lahko pripišemo večji incidenci shizofrenije pri moških, ki jo navajajo v literaturi: ocenjujejo, da je razmerje moški:ženske 1,4 (44). Povprečna starost oseb se glede na spol ni veliko razlikovala, ter je znašala 27 let. To je najverjetneje posledica tega, da smo iz kohorte odstranili osebe mlajše od 18 let, ter starejše od 35 let. Pri moških incidenca shizofrenije doseže vrh pri starosti med 10 in 25 let, pri ženskah pa prvi vrh med 25. in 35. letom, drugi pa po 40. letu (26). Največ moških prejemnikov prvega antipsihotika je bilo starih 34 let, največ ženskih pa 31 let. Število oseb, ki so pričele zdravljenje shizofrenije z zdravili v letu 2011, smo ocenili na 4,43 na 10.000 prebivalcev. To število je večje od mediane incidence shizofrenije v literaturi, ki je ocenjena na 1,52 oseb na 10.000 prebivalcev na leto (44). Vzrok temu je mogoče ta, da gre za uporabo antipsihotikov še v drugih indikacijah, najverjetneje za zdravljenje bipolarnе motnje razpoloženja. Največje število oseb, ki so pričele zdravljenje z antipsihotiki v letu 2011, na 10.000 prebivalcev v posamezni statistični regiji, je bilo iz Spodnjeposavske regije, najmanj pa iz Goriške regije.

Največ oseb je kot prvi antipsihotik prejelo kvetiapin (42 % oseb), sledijo sulpirid, olanzapin in risperidon, s podobnim številom prejemnikov. V skoraj 96 % so osebe za začetek terapije prejele atipični antipsihotik. V nadaljevanju terapije je v opazovanem obdobju 794 oseb prejelo monoterapijo, 116-im osebam pa je bila najmanj enkrat izdana kombinacija najmanj dveh učinkovin antipsihotikov. Med osebami, ki so bile celotno opazovano obdobje na monoterapiji, je v opazovanem obdobju 67 % oseb prejelo le eno učinkovino antipsihotika. Med menjavami antipsihotikov sta bili najpogostejši menjava kvetiapina z olanzapinom, ter olanzapina s kvetiapinom. Kar 54,6 % oseb iz izbrane kohorte je ob izdaji prvega antipsihotika prejelo še vsaj eno učinkovino iz spremljevalne terapije. Pri primerjavi deleža receptov s spremljevalno terapijo prejeto ob izdaji prvega antipsihotika, glede na farmakoterapevtsko skupino, z analizo spremljevalne terapije v letu 2013, smo opazili za 10

% večji delež antidepresivov, predvsem na račun manjšega deleža hipnotikov in sedativov, izdanih osebam iz kohorte. Osebam iz kohorte je bil ob prejetju prvega antipsihotika najpogosteje izdan escitalopram s 15,57 %. Zolpidem, ki je bil v letu 2013 najpogosteje izdana učinkovina iz spremljevalne terapije, je pri osebah iz kohorte na petem mestu s 7,19 %. Delež oseb, ki so ob izdaji prvega antipsihotika prejele učinkovino/e iz natanko ene farmakoterapevtske skupine spremljevalne terapije, je znašal 41,6 %, delež oseb, ki so prejele dve različni farmakoterapevtski skupini spremljevalne terapije, je bil 11,9 %, le nekaj oseb pa je prejelo tri oziroma štiri različne spremljevalne terapije. Za primere, ko je bilo poleg antipsihotika prejeto še eno zdravilo iz spremljevalne terapije, je bil sočasno z antipsihotikom največkrat izdan antidepresiv (70,7 %). Pri kombinaciji treh zdravil pa je bila s 53,7 % največkrat izdana kombinacija antipsihotika, antidepresiva ter anksiolitika.

Analizo časa vztrajanja smo izvedli s pomočjo Kaplan-Meierjevih krivulj preživetja. Primerjavo krivulj tveganja za različne dejavnike vztrajanja (spol, starost, antipsihotik, s katerim so osebe pričele zdravljenje) pa smo izvedli s pomočjo statističnega testa log-rank oziroma Cox-ove regresije. S pomočjo Cox-ove regresije smo izračunali razmerje ogroženosti (*ang. hazard ratio*). Odvisna (napovedana) spremenljivka je bila vztrajanje na terapiji, napovedni dejavniki pa dejavniki vztrajanja. Za osnovno analizo smo upoštevali interval med dvema izdajama 135 dni. Ker v podatkovni bazi ni bilo podatka o predpisanem dnevnem odmerku, smo izvedli občutljivostno analizo z intervalom 180 dni med dvema izdajama. Intervala smo dobili tako, da smo predpostavljenemu času terapije izdane na enem receptu dodali maksimalni dovoljeni čas za prevzem novega zdravila, ki je znašal polovico predpostavljenega časa terapije.

Analizo vztrajanja smo razdelili na dva dela. V prvem delu smo opazovali vztrajanje oseb na antipsihotični terapiji, v drugem delu analize pa smo opazovali vztrajanje pri posameznem antipsihotiku. Za analizo vztrajanja oseb na antipsihotični terapiji smo izhajali iz zbirke »osebe vztrajanja«. Kot dogodek smo označili prekinitve terapije z vsemi antipsihotiki, ne glede na menjavo učinkovine antipsihotika.

Mediana časa vztrajanja na terapiji je za interval do maksimalno 135 dni med dvema izdajama znašala 106 dni (95 % CI 91–121), povprečen čas vztrajanja pa je znašal 254 dni (95 % CI 231–276). Za interval do 180 dni med dvema izdajama je mediana časa vztrajanja znašala 144 dni (95 % CI 125–163), povprečen čas vztrajanja pa je znašal 326 dni (95 % CI 300–351). Glede na smernice bi pričakovali, da so osebe, ki so pričele z zdravljenem

shizofrenije antipsihotik prejemale vsaj 2 leti, vendar iz rezultatov opazimo, da je povprečen čas vztrajanja, ne glede na interval med dvema izdajama, manjši od enega leta. Prekinitev terapije je bila lahko posledica hospitalizacije ali pa je šlo za samovoljno prekinitev terapije s strani bolnika.

Pri analizi razlik povprečnega časa vztrajanja glede na spol smo ugotovili, da so bili v primeru intervala 135 dni med dvema izdajama moški vztrajnejši od žensk, v primeru intervala 180 dni pa so bile ženske vztrajnejše od moških, vendar ti razliki, glede na rezultate log-rank testa, nista bili statistično značilni ($P > 0,05$). Analizirali smo povprečen čas vztrajanja na antipsihotični terapiji glede na učinkovine, s katerimi so osebe pričele zdravljenje. Posebej smo izbrali antipsihotike, s katerimi so opazovane osebe najpogosteje pričele zdravljenje (kvetiapin, sulpirid, olanzapin, risperidon, aripiprazol in promazin,), ostale antipsihotike smo združili in skupino poimenovali ostala zdravila. Najkrajši čas vztrajanja je, pri obeh intervalih dni med dvema izdajama, imel sulpirid, najdaljši pa so imela ostala zdravila.

S pomočjo Cox-ove regresije smo izračunali razmerje ogroženosti za naslednje dejavnike tveganja: spol osebe (glede na moške), dopolnjena starost osebe, učinkovina, s katero je oseba pričela zdravljenje (glede na sulpirid).

Pri spolu osebe ter dopoljnjeni starosti nismo opazili statistično značilnih razlik, ne glede na interval dni med izdajama. Pri primerjanju antipsihotikov, s katerim so osebe pričele zdravljenje, glede na sulpirid, pa smo opazili statistično značilne razlike. In sicer so, pri intervalu 135 dni med izdajama, imele vse osebe, ki so terapijo pričele z antipsihotikom, ki ni bil sulpirid, manjše tveganje za prekinitev terapije. Pri intervalu 180 dni med izdajama so imele vse osebe, ki so terapijo pričele z antipsihotikom, ki ni bil sulpirid, manjše tveganje za prekinitev terapije (tveganje ni bilo statistično značilno le pri promazinu). Pri obeh intervalih dni med izdajama opazimo, da je glede na sulpirid največje tveganje za prekinitev terapije pri osebah, ki so zdravljenje pričele s kvetiapihom, najmanjše pa pri osebah, ki so zdravljenje pričele z ostalimi antipsihotiki.

Za analizo vztrajanja oseb pri posameznem antipsihotiku smo izbrali le osebe, ki so bile celoten čas opazovanja na monoterapiji, brez oseb, ki so kadarkoli prejele kombinacijo antipsihotikov. Kot dogodek smo označili prekinitev terapije z začetnim antipsihotikom ali zamenjavo terapije iz enega na drugi antipsihotik. S pomočjo Kaplan-Meierjeve krivulje časa vztrajanja smo z upoštevanjem intervala do maksimalno 135 dni med dvema izdajama

izračunali mediano časa vztrajanja pri posameznem antipishotiku, ki je znašala 63 dni (95 % CI 51–75), ter povprečen čas vztrajanja, ki je znašal 165 dni (95 % CI 146–183). Za interval do 180 dni med dvema izdajama je mediana časa vztrajanja znašala 78 dni (95 % CI 66–90), povprečen čas pa 209 dni (95 % CI 187–231). Časi vztrajanja pri posameznem antipsihotiku so bili pričakovano krajši od časov vztrajanja na antipsihotični terapiji.

5.7 OMEJITVE NAŠE RAZISKAVE

Glavna omejitev naše raziskave je ta, da smo analizirali bazo, ki vključuje le ambulantno izdana zdravila na recept. Glede na to, da se zdravljenje shizofrenije pogosto začne v bolnišnicah, bi bilo smiselno analizirati še zdravila izdana v bolnišnicah. Prav tako nam je pri analizi predstavljalo oviro to, da v bazi podatkov nismo imeli podatka o indikaciji, za katero je zdravilo izdano, ne podatka o režimu odmerjanja zdravila.

6 SKLEP

V raziskavi zdravljenja z antipsihotiki med bolniki v Sloveniji smo ugotovili naslednje:

- Število izdanih receptov z antipsihotikom se je od leta 2009 do leta 2013 povečalo za 19 %. V letu 2013 je bilo izdanih 251.182 receptov z antipsihotikom, na 85,1 % receptov so bili predpisani atipični antipsihotiki. Z 31,9 % je bil najpogostejše izdan kvetiapin.
- Število oseb prejemnikov antipsihotikov se je v obdobju 2009–2013 povečalo za 5%. V letu 2013 je vsaj en antipsihotik prejelo 55.090 oseb (26 oseb na 1000 prebivalcev). 59,7 % oseb prejemnikov antipsihotika je bilo ženskega spola.
- V obdobju 2009–2013 se je zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki pocenilo za 44 % in je bilo v letu 2013 2,3-krat dražje od zdravljenja s klasičnimi antipsihotiki.
- V obdobju 2009–2013 se je povečala izdaja antipsihotikov v kombinacijah. V letu 2013 je kombinacijo antipsihotikov vsaj enkrat prejelo 11,8 % bolnikov.
- V letu 2013 je z antipsihotikom spremljevalno terapijo prejelo 69,5 % bolnikov. V kombinaciji z antipsihotikom so se najpogostejše predpisovali antidepresivi.
- V letu 2011 je zdravljenje z antipsihotiki pričelo 11.863 oseb, od tega jih je 98,1 % zdravljenje pričelo z monoterapijo.
- V izbrani kohorti 910-ih oseb, pri katerih smo predpostavljali, da so v letu 2011 pričele z zdravljenjem shizofrenije, je bilo 57,3 % oseb moškega spola. 95,9 % bolnikov je za začetek terapije prejelo atipični antipsihotik, največ kvetiapin (42,2 %).
- 794 oseb iz kohorte je, v obdobju 2011–2013, prejelo monoterapijo. Od tega je 32,9 % oseb vsaj enkrat zamenjalo antipsihotik. Najpogostejša je bila menjava kvetiapina z olanzapinom.
- 54,6 % oseb je ob izdaji prvega antipsihotika prejelo spremljevalno terapijo. V kombinaciji z antipsihotikom so se najpogostejše predpisovali antidepresivi.
- Mediana časa vztrajanja na začetni antipsihotični terapiji je znašala 106 dni (95 % CI 91–121), pri čemer smo upoštevali maksimalni dovoljeni interval med dvema izdajama 135 dni, povprečen čas vztrajanja pa je znašal 254 dni (95 % CI 231–276). Mediana časa vztrajanja pri prvem predpisanem antipsihotiku je za interval do 135 dni med izdajama znašala 63 dni (95 % CI 51–75), povprečen čas pa je znašal 165 dni (95 % CI 146–183).
- Spol in starost nista vplivala na čas vztrajanja. Najkrajši čas vztrajanja so imele osebe, ki so zdravljenje pričele s sulpiridom. Najdaljši pa osebe, ki so zdravljenje pričele z antipsihotiki, ki so se predpisovali osebam v deležu manjšem od 3 %.

7 VIRI IN LITERATURA

1. Živin M: Patofiziološki temelji shizofrenije, v Ribarič S: Temelji patološke fiziologije, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, druga izdaja, Ljubljana, 2011: 300–4.
2. Kores Plesničar B: Shizofrenija – patofiziologija, etiologija, epidemiologija. Farmacevtski Vestnik 2015; 66: 145–51.
3. Burton NL: Psychiatry, first edition, Blackwell Publishing, 2006, 41–59.
4. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G: Rang and Dale's Pharmacology seventh edition, Elsevier, 2012: 553–563.
5. Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M, Coyle JT: Neurobiology of Schizophrenia Review. Neuron 2006; 52: 139–53.
6. Locatelli I: Pomen farmakokinetike pri napovedovanju kliničnih učinkov antidepressivov in antipsihotikov. Farmacevtski Vestnik 2005; 65: 24–30.
7. Bačar Bole C. Farmakoterapija shizofrenije. Farmacevtski Vestnik 2015; 66:152–63.
8. Kores Plesničar B: Osnove psihofarmakoterapije, druga izdaja, Medicinska fakulteta, Maribor, 2008: 45–73.
9. Psychosis and Schizophrenia in adults, The NICE Guideline on treatment and management, 2014: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> (dostop: januar 2016).
10. Preston JD, O'Neal JH, Talaga MC: Handbook of Clinical Psychopharmacology for therapists, fourth edition, New Harbinger Publications, Oakland, 2005: 121–128.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (dostop: januar 2016–april 2017).
12. Pečar Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T, Košir P: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2006, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana, 2007: 8–10.
13. ZZZS: Podatki o porabi zdravil - Zdravila OZZ 2001_2016: https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_posebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil!/ut/p/z0/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfIjo8ziTQxdPd2N_Q08LSyCDQ0cjZzMzXz8XQ0sTAz0C7IdFQGdnpEx/ (dostop: maj 2016).
14. CBZ - Centralna baza zdravil - Povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPc)

- [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (dostop: januar 2016–april 2017).
15. Čelofiga A. Farmakoterapija psihotičnih motenj, v Koprivšek J, Čelofiga A: Psihiatrični utrinki Univerzitetni klinični center, Oddelek za psihiatrijo, Maribor, 2012: 31–43.
 16. Novak Grubič V: Uporaba antipsihotikov izven indikacij. Farmacevtski Vestnik 2014; 65: 7–10.
 17. Bačar C: Modra psihofarmakoterapija, PharmaSwiss d.o.o, Ljubljana, 2008: 45–68.
 18. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F: Antipsychotic Prescription in Children and Adolescents. Deutsches Ärzteblatt International 2014; 111(3): 25–34.
 19. Kores Plesničar B: Osnove psihofarmakoterapije, druga izdaja, Medicinska fakulteta, Maribor, 2008: 131-134.
 20. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A: Shizofrenija: priporočila in smernice za zdravljenje z zdravili, Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, Ljubljana, 2000.
 21. Dixon LB, Perkins DO: Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition, American Psychiatric Association, 2010:1–184.
 22. Statistični urad Republike Slovenije - Število prebivalcev glede na starost: http://pxweb.stat.si/pxweb/Dialog/varval.asp?ma=05C1002S&ti=&path=../Database/Dem_soc/05_prebivalstvo/10_stevilo_preb/05_05C10_prebivalstvo_kohez/&lang=2 (dostop: maj 2017).
 23. Statistični urad Republike Slovenije - Število prebivalcev glede na regije: http://pxweb.stat.si/pxweb/Database/Dem_soc/05_prebivalstvo/10_stevilo_preb/10_05C20_prebivalstvo_stat_regije/10_05C20_prebivalstvo_stat_regije.asp (dostop: maj 2017).
 24. JAZMP: <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/podatki-o-zdravilih/atchum-klasifikacija/definirani-dnevni-odmerek-defined-daily-dose-ddd/> (dostop: april 2017).
 25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/ (dostop: april 2017).
 26. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH: Age at onset and cognition in schizophrenia. The British Journal of Psychiatry 2009; 195: 286–293.
 27. Steiner JF: Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research employing Electronic Databases. Medical Care 2013;

- 51(303): S11–S21.
28. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al.: Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value in Health* 2008; 11(1): 44–7.
 29. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M: A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value in Health* 2007; 10(1): 3–12.
 30. Sikka R, Xia F, Aubert RE: Estimating medication persistency using administrative claims data. *The American Journal of Managed Care* 2005; 11(7): 449–57.
 31. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB: Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *The American Journal of Managed Care* 2009; 15(9): 728–40.
 32. Uradni list Republike Slovenije: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/88304> (dostop: maj 2017).
 33. Horacek J, Bubenikova Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al.: Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20(5): 389–409.
 34. Vallianatou K: Antipsychotics. *Medicine (Baltimore)* 2016; 44(12): 748–52.
 35. Thompson W, Quay TAW, Rojas Fernandez C, Farrell B: Atypical antipsychotics for insomnia: A systematic review. *Sleep Medicine* 2016; 22: 13–17.
 36. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al.: Incidence of schizophrenia and other psychoses in England 1950-2009: A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2012; 7(3): 1–21.
 37. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V: Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *European Neuropsychopharmacology* 2014; 24(1): 95–104.
 38. Norwegian Prescription Database: <http://www.norpd.no/> (dostop: april 2017).
 39. Molins C, Roldán A, Corripio I, Isohanni M, Miettunen J, Seppälä J, et al.: Response to antipsychotic drugs in treatment-resistant schizophrenia: Conclusions based on systematic review. *Schizophrenia Research* 2016; 178(1–3): 64–7.
 40. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane M, Corell CU: Prevalence and Correlates of Antipsychotic Polypharmacy: A Systematic Review and Meta-regression of Global and Regional Trends from the 1970s to 2009. *Schizophrenia Research* 2012;

- 138(1):18–28.
41. Mao YM, Zhang MD: Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: Benefit or risk. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 11: 701–13.
 42. Braga RJ, Reynolds GP, Siris SG: Anxiety comorbidity in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2013; 210(1): 1–7.
 43. Waite F, Myers E, Harvey AG, Espie CA, Startup H, Sheaves B, et al.: Treating Sleep Problems in Patients with Schizophrenia. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2016; 44(3): 273–87.
 44. McGrath J, Saha S, Chant D, Joy W. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews* 2008; 30 : 67–76.
- .

PRILOGA I

Preglednici z rezultati podrobnejše analize spremljevalne terapije

Število izdanih receptov s spremljevalno terapijo glede na ATC oznako ter delež glede na vse izdaje antipsihotikov v letu 2013:

ATC oznaka	Učinkovina	Farmakoterapevtska skupina	Število Rp	Delež glede na vse izdaje AP (%)
N05CF02	zolpidem	hipnotiki in sedativi	23.420	10,7
N06AB06	sertralin	antidepresivi	19.691	9,0
N04AA02	biperiden	AA	16.610	7,6
N06AB10	escitalopram	antidepresivi	15.320	7,0
N06AX21	duloksetin	antidepresivi	14.132	6,4
N05BA06	lorazepam	anksiolitiki	12.903	5,9
N06AX16	venlafaksin	antidepresivi	12.481	5,7
N05BA01	diazepam	anksiolitiki	12.182	5,6
N05BA12	alprazolam	anksiolitiki	11.430	5,2
N06AX11	mirtazapin	antidepresivi	11.075	5,1
N03AG01	valprojska kislina	antikonvulzivi in SR	9.359	4,3
N06AB05	paroksetin	antidepresivi	8.480	3,9
N03AX09	lamotrigin	antikonvulzivi in SR	7.653	3,5
N05BA08	bromazepam	anksiolitiki	6.872	3,1
N06AX12	bupropion	antidepresivi	5.793	2,6
N05CD01	flurazepam	hipnotiki in sedativi	4.424	2,0
N06AX05	trazodon	antidepresivi	4.222	1,9
N03AF01	karbamazepin	antikonvulzivi in SR	3.215	1,5
N05CD08	midazolam	hipnotiki in sedativi	3.156	1,4
N06AX22	agomelatin	antidepresivi	2.878	1,3
N06AB04	citalopram	antidepresivi	2.597	1,2
N06AB03	fluoksetin	antidepresivi	2.473	1,1
N06AX14	tianeptin	antidepresivi	2.047	0,9
N06AA21	maprotilin	antidepresivi	1.742	0,8
N06AA09	amitriptilin	antidepresivi	1.513	0,7
N05CD02	nitrazepam	hipnotiki in sedativi	1.440	0,7

N05AN01	litij	antikonvulzivi in SR	1.306	0,6
C07AA05	propranolol	zaviralci AR-jev β	1.272	0,6
N06AG02	moklobemid	antidepresivi	653	0,3
N06AX03	mianserin	antidepresivi	614	0,3
N05BA04	oksazepam	anksiolitiki	592	0,3
N05BA03	medazepam	anksiolitiki	288	0,1
N06AX18	reboksetin	antidepresivi	281	0,1
N05BA09	klobazam	anksiolitiki	258	0,1

Legenda: AA = antiholinergični antiparkinsoniki, SR = stabilizatorji razpoloženja AR= adrenergični receptor

Število izdanih receptov s spremljevalno terapijo glede na ATC oznako v kohorti za spremljanje vztrajanja na terapiji:

ATC oznaka	Učinkovina	Farmakoterapevtska skupina	Število Rp	Delež Rp (%)
N06AB10	escitalopram	antidepresivi	104	15,57
N06AB06	sertralin	antidepresivi	78	11,68
N05BA12	alprazolam	anksiolitiki	65	9,73
N06AB05	paroksetin	antidepresivi	60	8,98
N05CF02	zolpidem	hipnotiki in sedativi	48	7,19
N06AX21	duloksetin	antidepresivi	38	5,69
N05BA01	diazepam	anksiolitiki	37	5,54
N05BA06	lorazepam	anksiolitiki	34	5,09
N03AG01	valprojska kislina	antikonvulzivi in SR	29	4,34
N04AA02	biperiden	AA	25	3,74
N06AX11	mirtazapin	antidepresivi	24	3,59
N06AX16	venlafaksin	antidepresivi	24	3,59
N06AX22	agomelatin	antidepresivi	17	2,54
N06AX12	bupropion	antidepresivi	14	2,10
N05BA08	bromazepam	anksiolitiki	13	1,95
N06AX14	tianeptin	antidepresivi	10	1,50
N03AX09	lamotrigin	antikonvulzivi in SR	9	1,35
N03AF01	karbamazepin	antikonvulzivi in SR	6	0,90
N06AX05	trazodon	antidepresivi	5	0,75

Legenda: AA = antiholinergični antiparkinsoniki, SR = stabilizatorji razpoloženja

PRILOGA II

V prilogi II so prikazani celotni postopki (sintakse) za obdelavo podatkov v statističnem programu IBM SPSS Statistics, ki omogočajo ponovljivost analize.

Postopki za količinsko analizo porabe antipsihotikov za leto 2013

Postopek 1: Izbor receptov, na katerih so bili predpisani antipsihotiki brez litija in asenapina

```
GET FILE='E:\Baze\2013.sav'.
```

```
IF
  (ANY(ATCaktual,"N05AA02","N05AA03","N05AB02","N05AD01","N05AE04","N05A01","N05AF05","N05AH02","
  N05AH03","N05AH04","N05AL01","N05AL05","N05AX08","N05AX12","N05AX13")) AP=1.
EXECUTE.
```

```
SORT CASES BY oseba.
AGGREGATE
  /OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
  /PRESORTED
  /BREAK=oseba
  /AP_first=FIRST(AP).
```

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (AP_first = 1).
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_vsi recepti oseb z antipsihotiki_brez asenapina.sav'.
```

Postopek 2: Pregled ATC oznak

```
GET
  FILE='F:\Baze\baza2013_vsi recepti oseb z antipsihotiki_brez asenapina.sav'.
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (AP = 1).
EXECUTE.
```

```
STAR JOIN
  /SELECT t0.oseba, t0.SPOLoseba, t0.LETOoseba, t0.DATUMizdaja, t0.BARVARp, t0.ATCaktual,
  t0.kolicina, t0.kolicina0406, t0.VREDNOSTRp, t0.VREDNOSTOZZ, t0.STtock, t0.VREDNOSTtock, t0.DDD,
  t0.zdravnik, t0.izvaja1prim, t0.VITSTATzdravnik, t0.SPOLzdravnik, t0.LETOzdravnik, t0.lekarna,
  t0.IVZREGoseba, t0.IVZREGizvaja1prim, t0.IVZREGlekarna, t0.ZZZSREGoseba, t0.ZZZSREGizvaja1prim,
  t0.ZZZSREGlekarna, t0.STATREGoseba, t0.STATREGizvaja1prim, t0.STATREGlekarna, t0.spec1, t0.spec2,
  t0.spec3, t0.spec4, t0.cena, t0.ZDRAVILOsifra, t0.ATCizdaja, t0.BLANK, t0.GLAVUCsifra,
  t0.TIPizvaja1, t0.PRAVSTATizvaja1, t0.izvaja1, t0.IVZREGizvaja1, t0.ZZZSREGizvaja1,
  t0.STATREGizvaja1, t0.SLUZBAizvaja1_1, t0.SLUZBAizvaja1_2, t0.SLUZBAizvaja1_3, t0.SLUZBAizvaja1_4,
  t0.TIPizvaja2, t0.PRAVSTATizvaja2, t0.izvaja2, t0.IVZREGizvaja2, t0.ZZZSREGizvaja2,
  t0.STATREGizvaja2, t0.SLUZBAizvaja2_1, t0.SLUZBAizvaja2_2, t0.SLUZBAizvaja2_3, t0.SLUZBAizvaja2_4,
  t0.TIPizvaja3, t0.PRAVSTATizvaja3, t0.izvaja3, t0.IVZREGizvaja3, t0.ZZZSREGizvaja3,
  t0.STATREGizvaja3, t0.SLUZBAizvaja3_1, t0.SLUZBAizvaja3_2, t0.SLUZBAizvaja3_3, t0.SLUZBAizvaja3_4,
  t0.TIPizvaja4, t0.PRAVSTATizvaja4, t0.izvaja4, t0.IVZREGizvaja4, t0.ZZZSREGizvaja4,
  t0.STATREGizvaja4, t0.SLUZBAizvaja4_1, t0.SLUZBAizvaja4_2, t0.SLUZBAizvaja4_3, t0.SLUZBAizvaja4_4,
  t0.IVZSTATos, t0.AP, t0.AP_first, t1.ATCaktual_2, t1.DDD_2
  /FROM * AS t0
  /JOIN 'DataSet3' AS t1
```

```
ON t0.DELSifra=t1.DELSifra  
/OUTFILE FILE=*,
```

```
IF (ATCaktual = ATCaktual_2) Pravilen_ATC=1.  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=Pravilen_ATC  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 3: Število izdanih receptov z antipsihotiki glede na vrsto recepta

Izbor receptov na katerih so predpisani antipsihotiki:

```
GET FILE='E:\Baze\baza2013_vsi recepti oseb z antipsihotiki_brez asenapina.sav'.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (AP = 1).  
EXECUTE.
```

Analiza števila izdanih receptov z antipsihotikom v letu 2013 glede na vrsto recepta:

```
FREQUENCIES VARIABLES=BARVARp  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Iz analize izločimo osebne recepte:

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (BARVARp=1 OR BARVARp=3).  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE= E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez osebnihRp.sav'  
/COMPRESSED.
```

Postopek 4: Število izdanih receptov z dolgo-delujočo obliko antipsihotika

```
GET FILE= 'E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez osebnihRp.sav'.
```

```
IF(ANY(DELSifra,  
"028738","036161","061794","040347","050580","050610","050750","033472","033480",  
"033499","123390","123404","123374","123382")) DEPO=1.  
EXECUTE.
```

```
RECODE DEPO (SYSMIS=0).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=DEPO  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez osebnihRp.sav'.
```

Postopek 5: Število izdanih receptov z antipsihotiki glede na ATC kodo

Število receptov glede na ATC kodo:

```
GET FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez osebnihRp.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Število receptov z dolgo-delujočo obliko antipsihotika glede na ATC kodo:

Custom Tables.

CTABLES

/VLABELS VARIABLES=ATCaktual DEPO DISPLAY=LABEL

/TABLE ATCaktual BY DEPO [COUNT F40.0]

/CATEGORIES VARIABLES=ATCaktual ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE

/CATEGORIES VARIABLES=DEPO ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=INCLUDE.

Postopek 6: Analiza oseb po spoluRazporeditev receptov po prejemnikih zdravila (oseba):

GET FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez osebnihRp.sav'.

SORT CASES BY oseba(A)

DATASET ACTIVATE DataSet1.

* Identify Duplicate Cases.

SORT CASES BY oseba(A).

MATCH FILES

/FILE=*

/BY oseba

/FIRST=oseba_prvi.

VARIABLE LABELS oseba_prvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.

VALUE LABELS oseba_prvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.

VARIABLE LEVEL oseba_prvi (ORDINAL).

EXECUTE.

Število oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik:

FREQUENCIES VARIABLES=oseba_prvi

/ORDER=ANALYSIS.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (oseba_prvi = 1).

EXECUTE.

Število in delež oseb po spolu:

FREQUENCIES VARIABLES=SPOLoseba

/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE= E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.

Postopek 7: Povprečna starost oseb

GET

FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.

COMPUTE STAROSToseba=2012 - LETOoseba.

VARIABLE LABELS STAROSToseba 'Dopolnjena starost osebe [STAROSToseba]'.

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN

/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE= E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.

Postopek 8: Razdelitev oseb v starostne skupine po 5 let

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 4=1) (5 thru 9=2) (10 thru 14=3) (15 thru 19=4)
(20 thru 24=5) (25 thru 29=6) (30 thru 34=7) (35 thru 39=8) (40 thru 44=9) (45 thru 49=10)
(50 thru 54=11) (55 thru 59=12) (60 thru 64=13) (65 thru 69=14) (70 thru 74=15) (75 thru 79=16) (80 thru 84=17) (85
thru 89=18) (90 thru 94=19) (95 thru 99=20) (100 thru Highest=21) INTO
STAROSTskupine2.
VARIABLE LABELS STAROSTskupine2 'Starostne skupine na 5 let'.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSTskupine2
/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE= E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.
```

Postopek 9: Razdelitev oseb v starostne skupine po 10 let

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 9=1) (10 thru 19=2) (20 thru 29=3) (30 thru 39=4)
(40 thru 49=5) (50 thru 59=6) (60 thru 64=7) (65 thru 69=8) (70 thru 79=9) (80 thru 89=10)
(90 thru Highest=11) INTO
STAROSTskupine.
VARIABLE LABELS STAROSTskupine 'Starostne skupine'.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=STAROSTskupine
/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE= E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.
```

Postopek 10: Razdelitev na otroke, odrasle in starostnike

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 17=1) (18 thru 64=2) (65 thru Highest=3) INTO Kohorta.
VARIABLE LABELS Kohorta 'kohorte'.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE= E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.
```

Postopek 11: Število oseb prejemnikov antipsihotikov glede na razdelitev na otroke, odrasle in starostnike ter spol.

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.

FREQUENCIES VARIABLES=Kohorta
/ORDER=ANALYSIS.

DATASET DECLARE Kohorta_Spol.
SORT CASES BY Kohorta SPOLoseba.
AGGREGATE
/OUTFILE='Kohorta_Spol'
/PRESORTED
/BREAK=Kohorta SPOLoseba
```

```
/OSEBAkohorta_spol=N.
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kohorte_spol.sav'  
/COMPRESSED.
```

Postopek 12: Analiza oseb po statistični regiji

```
GET  
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=STATREGoseba  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 13: Povprečno število receptov z antipsihotikom izdanih eni osebi

```
GET FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez_osebniRp.sav'.
```

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.  
DATASET DECLARE Št_Rp_Oseba.  
AGGREGATE  
/OUTFILE='Št_Rp_Oseba'  
/BREAK=oseba  
/Št_Rp_Oseba=N.
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_Št_Rr_z_AP_Oseba.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
GET  
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_Št_Rr_z_AP_Oseba.sav'.
```

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.  
FREQUENCIES VARIABLES=Št_Rp_Oseba  
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 14: Povprečno število različnih antipsihotikov, glede na ATC oznako, predpisanih eni osebi

```
GET FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez_osebniRp.sav'.
```

```
SORT CASES BY oseba(A) ATCaktual(A).  
MATCH FILES /FILE=*/by oseba  
/FIRST=prvi1  
/LAST=zadnji1.  
EXECUTE.  
COMPUTE drugau=0.  
EXECUTE.  
IF prvi1=1 drugau=1.  
IF (oseba=LAG(oseba) & ATCaktual<>LAG(ATCaktual)) drugau=1.  
EXECUTE.  
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/stevaloZU=SUM(drugaU)  
/stevaloRECEPTOV=N.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_Št_ZU_Oseba.sav'  
/BREAK=oseba  
/stevaloZU_first=FIRST(stevaloZU).
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=steviloZU_first
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_Št_ZU_Oseba.sav'
/COMPRESSED.
```

Postopek 15: Povprečno število receptov z antipsihotikom na osebo ter povprečno število različnih antipsihotikov na osebo znotraj posameznih starostnih skupin po 10 let

Povprečno število izdanih receptov z antipsihotikom na osebo v določeni starostni skupini:

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_Št_Rr_z_AP_Oseba.sav'.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.

GET
FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.
DATASET NAME DataSet5 WINDOW=FRONT.

DATASET ACTIVATE DataSet5.
STAR JOIN
/SELECT t0.SPOLoseba, t0.LETOoseba, t0.DATUMizdaja, t0.BARVARp, t0.ATCaktual, t0.DELSifra,
t0.kolicina, t0.kolicina0406, t0.VREDNOSTRp, t0.VREDNOSTOZZ, t0.STtock, t0.VREDNOSTtock, t0.DDD,
t0.zdravnik, t0.izvaja1prim, t0.VITSTATzdravnik, t0.SPOLzdravnik, t0.LETOzdravnik, t0.lekarna,
t0.IVZREGoseba, t0.IVZREGizvaja1prim, t0.IVZREGlekarna, t0.ZZZSREGoseba, t0.ZZZSREGizvaja1prim,
t0.ZZZSREGlekarna, t0.STATREGoseba, t0.STATREGizvaja1prim, t0.STATREGlekarna, t0.spec1, t0.spec2,
t0.spec3, t0.spec4, t0.cena, t0.ZDRAVILOsifra, t0.ATCizdaja, t0.BLANK, t0.GLAVUCsifra,
t0.TIPizvaja1, t0.PRAVSTATizvaja1, t0.izvaja1, t0.IVZREGizvaja1, t0.ZZZSREGizvaja1,
t0.STATREGizvaja1, t0.SLUZBAizvaja1_1, t0.SLUZBAizvaja1_2, t0.SLUZBAizvaja1_3, t0.SLUZBAizvaja1_4,
t0.TIPizvaja2, t0.PRAVSTATizvaja2, t0.izvaja2, t0.IVZREGizvaja2, t0.ZZZSREGizvaja2,
t0.STATREGizvaja2, t0.SLUZBAizvaja2_1, t0.SLUZBAizvaja2_2, t0.SLUZBAizvaja2_3, t0.SLUZBAizvaja2_4,
t0.TIPizvaja3, t0.PRAVSTATizvaja3, t0.izvaja3, t0.IVZREGizvaja3, t0.ZZZSREGizvaja3,
t0.STATREGizvaja3, t0.SLUZBAizvaja3_1, t0.SLUZBAizvaja3_2, t0.SLUZBAizvaja3_3, t0.SLUZBAizvaja3_4,
t0.TIPizvaja4, t0.PRAVSTATizvaja4, t0.izvaja4, t0.IVZREGizvaja4, t0.ZZZSREGizvaja4,
t0.STATREGizvaja4, t0.SLUZBAizvaja4_1, t0.SLUZBAizvaja4_2, t0.SLUZBAizvaja4_3, t0.SLUZBAizvaja4_4,
t0.IVZSTATos, t0.AP, t0.AP_first, t0.DEPO, t0.oseba_prvi, t0.STAROSToseba, t0.STAROSTskupine,
t1.Št_Rp_Oseba
/FROM * AS t0
/JOIN 'DataSet1' AS t1
ON t0.oseba=t1.oseba
/OUTFILE FILE=*.

DATASET DECLARE Št_Rp_naOsebo_starostne_skupine.
AGGREGATE
/OUTFILE='Št_Rp_naOsebo_starostne_skupine'
/BREAK=STAROSTskupine
/Št_Rp_Oseba_mean_1=MEAN(Št_Rp_Oseba).
```

Povprečno število izdanih različnih antipsihotikov na osebo v določeni starostni skupini:

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_Št_ZU_Oseba.sav'.
DATASET NAME DataSet3 WINDOW=FRONT.
GET
FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.

DATASET ACTIVATE DataSet1.
STAR JOIN
/SELECT t0.SPOLoseba, t0.LETOoseba, t0.DATUMizdaja, t0.BARVARp, t0.ATCaktual, t0.DELSifra,
```

```

t0.kolicina, t0.kolicina0406, t0.VREDNOSTRp, t0.VREDNOSTOZZ, t0.STtock, t0.VREDNOSTtock, t0.DDD,
t0.zdravnik, t0.izvaja1prim, t0.VITSTATzdravnik, t0.SPOLzdravnik, t0.LETOzdravnik, t0.lekarna,
t0.IVZREGoseba, t0.IVZREGizvaja1prim, t0.IVZREGlekarna, t0.ZZZSREGoseba, t0.ZZZSREGizvaja1prim,
t0.ZZZSREGlekarna, t0.STATREGoseba, t0.STATREGizvaja1prim, t0.STATREGlekarna, t0.spec1, t0.spec2,
t0.spec3, t0.spec4, t0.cena, t0.ZDRAVILOsifra, t0.ATCizdaja, t0.BLANK, t0.GLAVUCsifra,
t0.TIPizvaja1, t0.PRAVSTATizvaja1, t0.izvaja1, t0.IVZREGizvaja1, t0.ZZZSREGizvaja1,
t0.STATREGizvaja1, t0.SLUZBAizvaja1_1, t0.SLUZBAizvaja1_2, t0.SLUZBAizvaja1_3, t0.SLUZBAizvaja1_4,
t0.TIPizvaja2, t0.PRAVSTATizvaja2, t0.izvaja2, t0.IVZREGizvaja2, t0.ZZZSREGizvaja2,
t0.STATREGizvaja2, t0.SLUZBAizvaja2_1, t0.SLUZBAizvaja2_2, t0.SLUZBAizvaja2_3, t0.SLUZBAizvaja2_4,
t0.TIPizvaja3, t0.PRAVSTATizvaja3, t0.izvaja3, t0.IVZREGizvaja3, t0.ZZZSREGizvaja3,
t0.STATREGizvaja3, t0.SLUZBAizvaja3_1, t0.SLUZBAizvaja3_2, t0.SLUZBAizvaja3_3, t0.SLUZBAizvaja3_4,
t0.TIPizvaja4, t0.PRAVSTATizvaja4, t0.izvaja4, t0.IVZREGizvaja4, t0.ZZZSREGizvaja4,
t0.STATREGizvaja4, t0.SLUZBAizvaja4_1, t0.SLUZBAizvaja4_2, t0.SLUZBAizvaja4_3, t0.SLUZBAizvaja4_4,
t0.IVZSTATos, t0.AP, t0.AP_first, t0.DEPO, t0.oseba_prvi, t0.STAROSToseba, t0.STAROSTskupine,
t0.Št_Rp_Oseba, t1.steviloZU_first
/FROM * AS t0
/JOIN 'DataSet3' AS t1
  ON t0.oseba=t1.oseba
/OUTFILE FILE=*.

```

```

DATASET DECLARE Št_ZU_naOsebo_starostne_sk.
AGGREGATE
/OUTFILE='Št_ZU_naOsebo_starostne_sk'
/BREAK=STAROSTskupine
/steviloZU_first_mean_1=MEAN(steviloZU_first).

```

Postopek 16: Povprečno število receptov z antipsihotikom na osebo ter povprečno število različnih antipsihotikov na osebo pri osebah mlajših od 65 let ter osebah starih 65 let ali več

Razdelitev oseb na dve starostni skupini (otroci in odrasli, starostniki):

```

GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_po_osebah.sav'.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 64=1) (65 thru Highest=2) INTO Kohorta.
VARIABLE LABELS Kohorta 'kohorti'.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kohorte.sav'
/COMPRESSED.

```

Povprečno število izdanih receptov z antipsihotikom na osebo v posamezni starosti skupini:

```

GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kohorte.sav'.

DATASET DECLARE Št_RpOSEBA_kohorta.
SORT CASES BY Kohorta.
AGGREGATE
/OUTFILE='Št_RpOSEBA_kohorta'
/PRESORTED
/BREAK=Kohorta
/Št_Rp_Oseba_mean=MEAN(Št_Rp_Oseba).

SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_Št_Rp_naOsebo_kohorte.sav'
/COMPRESSED.

```

Povprečno število različnih AP na osebo znotraj v posamezni starosti skupini:

```

GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kohorte.sav'.

```

```
DATASET NAME DataSet3 WINDOW=FRONT.
```

```
DATASET ACTIVATE DataSet3.  
DATASET DECLARE Št_ZUoseba_kohorte.  
SORT CASES BY Kohorta.  
AGGREGATE  
  /OUTFILE='Št_ZUoseba_kohorte'  
  /PRESORTED  
  /BREAK=Kohorta  
  /Št_ZU_Oseba_mean=MEAN(Št_ZU_Oseba).
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_Št_ZU_Oseba_kohorte.sav'  
/COMPRESSED.
```

Postopek 17: Število izdanih receptov z antipsihotikom v posamezni starostni skupini po 10 let ter pri osebah mlajših od 65 let ter osebah starih 65 let ali več.

Število izdanih receptov z antipsihotikom v posamezni starostni skupini po 10 let:

```
GET  
  FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_osebe.sav'.  
  
COMPUTE STAROSToseba=2012 - LETOoseba.  
VARIABLE LABELS STAROSToseba 'Dopolnjena starost osebe [STAROSToseba]'.  
EXECUTE.  
  
RECODE STAROSToseba (Lowest thru 9=1) (10 thru 19=2) (20 thru 29=3) (30 thru 39=4) (40 thru 49=5)  
  (50 thru 59=6) (60 thru 69=7) (70 thru 79=8) (80 thru 89=9) (90 thru Highest=10) INTO  
  STAROSTskupine.  
VARIABLE LABELS STAROSTskupine 'Starostne skupine'.  
EXECUTE.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=STAROSTskupine  
  /ORDER=ANALYSIS.
```

Število izdanih receptov z antipsihotikom pri osebah mlajših od 65 let ter starih 65 let ali več:

```
GET  
  FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_osebe.sav'.  
DATASET NAME DataSet2 WINDOW=FRONT.  
  
RECODE STAROSToseba (Lowest thru 64=1) (65 thru Highest=2) INTO Kohorta.  
VARIABLE LABELS Kohorta 'kohorti'.  
EXECUTE.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=Kohorta  
  /STATISTICS=SUM  
  /ORDER=ANALYSIS.  
  
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kohorte_recepti.sav'  
/COMPRESSED.
```

Postopek 18: Uvedba nove spremenljivke DDD na recept ('DD Drecept')

Iz agregirane baze prenesemo spremenljivko DDD na pakiranje ('DD Dpakiranje'):

```
GET  
  FILE='F:\Diploma\Količinska_analiza\DDD_agregirana_baza.sav'.  
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
```

```
GET
```

FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez osebnihRp.sav'.

STAR JOIN

```
/SELECT t0.oseba, t0.SPOLoseba, t0.LETOoseba, t0.DATUMizdaja, t0.BARVARp, t0.ATCaktual,
t0.kolicina, t0.kolicina0406, t0.VREDNOSTRp, t0.VREDNOSTOZZ, t0.STtock, t0.VREDNOSTtock, t0.DDD,
t0.zdravnik, t0.izvaja1prim, t0.VITSTATzdravnik, t0.SPOLzdravnik, t0.LETOzdravnik, t0.lekarna,
t0.IVZREGoseba, t0.IVZREGizvaja1prim, t0.IVZREGlekarna, t0.ZZZSREGoseba, t0.ZZZSREGizvaja1prim,
t0.ZZZSREGlekarna, t0.STATREGoseba, t0.STATREGizvaja1prim, t0.STATREGlekarna, t0.spec1, t0.spec2,
t0.spec3, t0.spec4, t0.cena, t0.ZDRAVILOsifra, t0.ATCizdaja, t0.BLANK, t0.GLAVUCsifra,
t0.TIPizvaja1, t0.PRAVSTATizvaja1, t0.izvaja1, t0.IVZREGizvaja1, t0.ZZZSREGizvaja1,
t0.STATREGizvaja1, t0.SLUZBAizvaja1_1, t0.SLUZBAizvaja1_2, t0.SLUZBAizvaja1_3, t0.SLUZBAizvaja1_4,
t0.TIPizvaja2, t0.PRAVSTATizvaja2, t0.izvaja2, t0.IVZREGizvaja2, t0.ZZZSREGizvaja2,
t0.STATREGizvaja2, t0.SLUZBAizvaja2_1, t0.SLUZBAizvaja2_2, t0.SLUZBAizvaja2_3, t0.SLUZBAizvaja2_4,
t0.TIPizvaja3, t0.PRAVSTATizvaja3, t0.izvaja3, t0.IVZREGizvaja3, t0.ZZZSREGizvaja3,
t0.STATREGizvaja3, t0.SLUZBAizvaja3_1, t0.SLUZBAizvaja3_2, t0.SLUZBAizvaja3_3, t0.SLUZBAizvaja3_4,
t0.TIPizvaja4, t0.PRAVSTATizvaja4, t0.izvaja4, t0.IVZREGizvaja4, t0.ZZZSREGizvaja4,
t0.STATREGizvaja4, t0.SLUZBAizvaja4_1, t0.SLUZBAizvaja4_2, t0.SLUZBAizvaja4_3, t0.SLUZBAizvaja4_4,
t0.IVZSTATos, t0.AP, t0.AP_first, t0.DEPO, t1.DDDpakiranje
/FROM * AS t0
/JOIN 'DataSet1' AS t1
ON t0.DELSifra=t1.DELSifra
/OUTFILE FILE=*
```

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'
/COMPRESSED.

Uvedba nove spremenljivke število DDD na recept ('DDDrecept'):

GET

FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.

COMPUTE DDDrecept=DDDPakiranje * kolicina0406.
VARIABLE LABELS DDDrecept 'Število DDD na recept'.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'
/COMPRESSED.

Postopek 19: Uvedba nove spremenljivke število DDD na 1000 prebivalcev na dan ('DID')

GET

FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.

COMPUTE DID=(DDDrecept)* 1000 / (2059114 * 365).
VARIABLE LABELS DID 'DID'.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'
/COMPRESSED.

Postopek 20: Povprečno število DDD na recept ter vsota DDD na recept za izdane recepte z antipsihotiki med vsemi prejemniki

GET

FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.

FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/ORDER=ANALYSIS.

Postopek 21: Povprečno število DDD na recept ter vsota DDD na recept za izdane recepte z antipsihotiki glede na spol prejemnika

```
GET
FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.

SORT CASES BY SPOLoseba.
SPLIT FILE LAYERED BY SPOLoseba.

FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept
/STATISTICS=STDDEV VARIANCE MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 22: Povprečno število DDD na recept, vsota DDD na recept za izdane recepte ter DDD na 1000 prebivalcev na dan (DID)**Postopek 22a: Za posamezen antipsihotik glede na ATC oznako**

```
GET
FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.

SORT CASES BY ATCaktual.
SPLIT FILE LAYERED BY ATCaktual.

FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=DID
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 22b: Za posamezen razred antipsihotikovUvedba nove spremenljivke ('ZU_razred'):

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.

IF(ANY(ATCaktual, "N05AA02", "N05AA03", "N05AB02", "N05AD01", "N05AF01", "N05AF05")) ZU_razred=1.
execute.

recode ZU_razred (sysmis=2).
execute.

SORT CASES BY ZU_razred.
SPLIT FILE LAYERED BY ZU_razred.

FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=DID
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'
/COMPRESSED.
```

Postopek 23: Število DDD na recept ter vsota DDD vseh izdanih receptov z antipsihotikom**Postopek 23a: V starostnih skupinah po 10 let**

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.

COMPUTE STAROSToseba=2012 - LETOoseba.
VARIABLE LABELS STAROSToseba 'Dopolnjena starost osebe [STAROSToseba]'.
EXECUTE.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 9=1) (10 thru 19=2) (20 thru 29=3) (30 thru 39=4)
(40 thru 49=5) (50 thru 59=6) (60 thru 69=7) (70 thru 79=8) (80 thru 89=9) (90 thru Highest=10) INTO
STAROSTskupine.
VARIABLE LABELS STAROSTskupine 'Starostne skupine'.
EXECUTE.

SORT CASES BY STAROSTskupine.
SPLIT FILE LAYERED BY STAROSTskupine.

FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 23b: V starostnih skupinah pod 65 let ter 65 let ali več

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.
DATASET NAME DataSet3 WINDOW=FRONT.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 64=1) (65 thru Highest=2) INTO Kohorta.
VARIABLE LABELS Kohorta 'kohorti'.
EXECUTE.

SORT CASES BY Kohorta.
SPLIT FILE LAYERED BY Kohorta.

FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'
/COMPRESSED.
```

Postopki za analizo porabe antipsihotikov izraženo v denarnih enotah za leto 2013**Postopek 24: Vsota DDD vseh izdanih receptov in vsota vrednosti vseh receptov****Postopek 24a: Z določeno učinkovino glede na ATC kodo**

```
GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.

SORT CASES BY ATCaktual.
SPLIT FILE LAYERED BY ATCaktual.

FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept
/STATISTICS=SUM
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
DATASET DECLARE vrednostRp_ATC.  
SORT CASES BY ATCaktual.  
AGGREGATE  
  /OUTFILE='vrednostRp_ATC'  
  /PRESORTED  
  /BREAK=ATCaktual  
  /VREDNOSTRp_sum=SUM(VREDNOSTRp).  
  
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_vsotaVREDNOSTRp_ATC.sav'  
  /COMPRESSED.
```

Postopek 24b: Z določeno učinkovino dolgo-delujoče oblike antipsihotika

```
GET  
  FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (DEPO = 1).  
EXECUTE.
```

```
SORT CASES BY ATCaktual.  
SPLIT FILE LAYERED BY ATCaktual.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept  
  /STATISTICS= SUM  
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
DATASET DECLARE vrednostRp_DEPO.  
SORT CASES BY ATCaktual.  
AGGREGATE  
  /OUTFILE='vrednostRp_DEPO'  
  /PRESORTED  
  /BREAK=ATCaktual  
  /VREDNOSTRp_sum=SUM(VREDNOSTRp).
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_vsotaVREDNOSTRp_DEPO.sav'  
  /COMPRESSED.
```

Postopek 24c: Za posamezno skupino antipsihotikov glede na razred antipsihotika

```
GET  
  FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_DDD.sav'.
```

```
SORT CASES BY ZU_razred.  
SPLIT FILE LAYERED BY ZU_razred.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept  
  /STATISTICS= SUM  
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
DATASET DECLARE VREDNOSTRp_naDDD_razred.  
SORT CASES BY ZU_razred.  
AGGREGATE  
  /OUTFILE='VREDNOSTRp_naDDD_razred'  
  /BREAK=ZU_razred  
  /VREDNOSTRp_sum=SUM(VREDNOSTRp).
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_vsotaVREDNOSTRp_razred.sav'  
  /COMPRESSED.
```

Postopki za analizo kombinacij antipsihotikov v letu 2013

Priprava baze za analizo kombinacij antipsihotikov

```
GET
FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_brez_osebniRp.sav'.

SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).
EXECUTE.

COMPUTE stZU=1.
IF (oseba = LAG(oseba) & DATUMizdaja = LAG(DATUMizdaja) & ATCaktual= LAG(ATCaktual)) stZU=0.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba DATUMizdaja
/stZU_sum=SUM(stZU).

COMPUTE novDATUM=1.
IF (oseba = LAG(oseba) & DATUMizdaja = LAG(DATUMizdaja)) novDATUM=0.
EXECUTE.

COMPUTE stZUizdaja=0.
EXECUTE.
IF novDATUM=1 stZUizdaja=stZU_sum.
EXECUTE.

IF(ANY(ATCaktual, "N05AA02", "N05AA03", "N05AB02", "N05AD01", "N05AF01", "N05AF05")) ZU_razred=1.
execute.

recode ZU_razred (sysmis=2).
execute.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav'
/COMPRESSED.

FREQUENCIES VARIABLES=stZUizdaja
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 25: Število izdaj različnega števila antipsihotikov, ki so bili na isti dan izdani isti osebi

```
GET
FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav'.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (novDATUM = 1).
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=stZUizdaja
/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_2.sav'
/COMPRESSED.
```

Postopek 26: Število oseb glede na največje število različnih antipsihotikov prejetih na isti dan

```
GET
FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav'.

SORT CASES BY oseba.
```

```

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/PRESORTED
/BREAK=oseba
/stZUizdaja_max=MAX(stZUizdaja).

* Identify Duplicate Cases.
SORT CASES BY oseba(A).
MATCH FILES
/FILE=*
/BY oseba
/FIRST=Oseba_prvi
/LAST=PrimaryLast.
DO IF (Oseba_prvi).
  COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.
ELSE.
  COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.
END IF.
LEAVE MatchSequence.
FORMATS MatchSequence (f7).
COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.
SORT CASES InDupGrp(D).
MATCH FILES
/FILE=*
/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.
VARIABLE LABELS Oseba_prvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS Oseba_prvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL Oseba_prvi (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=Oseba_prvi.
EXECUTE.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (Oseba_prvi = 1).
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_OSEBE_kombinacije_AP.sav'
/COMPRESSED.

FREQUENCIES VARIABLES=stZUizdaja_max
/ORDER=ANALYSIS.

```

Postopek 27: Število oseb glede na največje prejeto število antipsihotikov ob posamezni izdaji glede na starostno obdobje

```

GET
FILE='F:\Baze\baza2013_antipsihotiki_OSEBE_kombinacije_AP.sav'

COMPUTE STAROSToseba=2012-LETOoseba.
EXECUTE.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 17=1) (18 thru 64=2) (65 thru Highest=3) INTO STAROSTskupina.
VARIABLE LABELS STAROSTskupina 'STAROSTskupina'.
EXECUTE.

* Custom Tables.
CTABLES
/VLABELS VARIABLES=stZUizdaja_max STAROSTskupina DISPLAY=LABEL
/TABLE stZUizdaja_max [COUNT F40.0] BY STAROSTskupina
/CATEGORIES VARIABLES=stZUizdaja_max STAROSTskupina ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE.

```

Postopek 28: Pregled izdaj z monoterapijo

```
GET
```

```
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav'.
```

```
SELECT IF (stZU_sum = 1).  
EXECUTE.
```

```
SELECT IF NOT stZU=0.  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_mono.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=stZUizdaja  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Število izdaj antipsihotikov v monoterapiji glede na ATC oznako:

```
GET  
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_mono.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Število izdaj antipsihotikov v monoterapiji glede na razred antipsihotika:

```
GET  
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_mono.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ZU_razred  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_mono.sav'  
/COMPRESSED.
```

Postopek 29: Pregled izdaj s kombinacijo natanko dveh antipsihotikov

Kombinacije dveh antipsihotikov glede na ATC oznako:

```
GET  
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav'.  
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
```

```
SELECT IF (stZU_sum = 2).  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_2_ZU.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
GET  
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_2_ZU.sav'.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (stZU = 1).  
EXECUTE.
```

```
STRING ATCpredhoden (A8).  
IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ATCpredhoden=LAG(ATCaktual).  
EXECUTE.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (novDATUM = 0).  
EXECUTE.
```

CROSSTABS

/TABLES=ATCpredhoden BY ATCaktual

/CELLS=COUNT

/COUNT ROUND CELL.

SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_2_ZU_najpogostejše.sav'

/COMPRESSED.

Kombinacije dveh antipsihotikov glede na razred antipsihotika:

GET

FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_2_ZU_najpogostejše.sav'.

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) Razred_predhoden=LAG(ZU_razred).

EXECUTE.

CROSSTABS

/TABLES=Razred_predhoden BY ZU_razred

/FORMAT=AVALUE TABLES

/CELLS=COUNT

/COUNT ROUND CELL.

SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_2_ZU_najpogostejše.sav'

/COMPRESSED.

Postopek 30: Pregled izdaj s kombinacijo natanko treh antipsihotikov

Kombinacije treh antipsihotikov glede na ATC oznako:

GET

FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav'.

DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.

SELECT IF (stZU_sum = 3).

EXECUTE.

SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_3_ZU.sav'

/COMPRESSED.

GET

FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_3_ZU.sav'.

DATASET ACTIVATE DataSet1.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (stZU = 1).

EXECUTE.

STRING ATC1 (A8).

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ATC1=LAG(ATCaktual).

EXECUTE.

STRING ATC2 (A8).

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ATC2=LAG(ATC1).

EXECUTE.

DATASET ACTIVATE DataSet1.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual ATC1 ATC2

/ORDER=ANALYSIS.

DO IF (novDATUM=1).

COMPUTE novDATUM2=novDATUM.

```

ELSE.
COMPUTE novDATUM2=novDATUM2+1.
END IF.
LEAVE novDATUM2.
EXECUTE.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (novDATUM2 = 3).
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=ATCaktual BY ATC1 BY ATC2
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_3_ZU.sav'
/COMPRESSED.

```

Kombinacije treh antipsihotikov glede na razred antipsihotika:

```

GET
FILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_3_ZU.sav'.

IF(ANY(ATC1,
"N05AA02", "N05AA03", "N05AB02", "N05AD01", "N05AF01", "N05AF05")) ZU_razred_1=1.
execute.

recode ZU_razred_1 (sysmis=2).
execute.

IF(ANY(ATC2,
"N05AA02", "N05AA03", "N05AB02", "N05AD01", "N05AF01", "N05AF05")) ZU_razred_2=1.
execute.

recode ZU_razred_2 (sysmis=2).
execute.

CROSSTABS
/TABLES=ZU_razred BY ZU_razred_1 BY ZU_razred_2
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

SAVE OUTFILE='E:\Baze\baza2013_antipsihotiki_kombinacije_AP_3_ZU_najpogostejše.sav'
/COMPRESS.

```

Postopki za analizo spremljevalne terapije v letu 2013

Postopek 31: Priprava baze za analizo spremljevalne terapije

```

GET
FILE='I:\Baze\baza2013_vsi_recepti_oseb_z_antipsihotiki_brez_asenapina.sav'.

SELECT IF NOT (BARVARp=2).
EXECUTE.

```

Uvedemo novo spremenljivko spremljevalna terapija ('Spremljevalna terapija');

```

IF (ANY(ATCaktual,"N05CD01", "N05CD02", "N05CD08", "N05CF02", "N05BA01", "N05BA03", "N05BA04",
"N05BA05", "N05BA06", "N05BA08", "N05BA09", "N05BA11", "N05BA12", "N03AF01", "N03AG01", "N03AX09",
"N05AN01", "N06AA04", "N06AA09", "N06AA12", "N06AA21", "N06AB03", "N06AB04", "N06AB05", "N06AB06",
"N06AB08", "N06AB10", "N06AG02", "N06AW50", "N06AX03", "N06AX05", "N06AX09", "N06AX11",

```

"N06AX12", "N06AX14", "N06AX16", "N06AX18", "N06AX21", "N06AX22", "N04AA02", "N04AA01",
 "C07AA05")) Spremljevalna_terapija=1.
 EXECUTE.

SELECT IF (AP=1 OR Spremljevalna_terapija = 1).
 EXECUTE.

RECODE AP (SYSMIS=2).
 EXECUTE.

SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A) AP(A).

IF (AP = 1) DATUMizdajaAP=DATUMizdaja.
 EXECUTE.

COMPUTE istiDATUM=0.
 IF (oseba = LAG(oseba) & DATUMizdaja = LAG(DATUMizdaja) & Spremljevalna_terapija = 1) istiDATUM=1.
 EXECUTE.

Razdelitev učinkovin v skupine glede na farmakoterapevtsko skupino:

RECODE ATCaktual
 ("N05CD01", "N05CD02", "N05CD08", "N05CF02"=1)
 ("N05BA01", "N05BA03", "N05BA04", "N05BA05", "N05BA06", "N05BA08", "N05BA09", "N05BA11", "N05BA12"
 =2)
 ("N03AF01", "N03AG01", "N03AX09", "N05AN01"=3)
 ("N06AA04", "N06AA09", "N06AA12", "N06AA21", "N06AB03", "N06AB04", "N06AB05",
 "N06AB06", "N06AB08", "N06AB10", "N06AG02", "N06AW50", "N06AX03", "N06AX05",
 "N06AX09", "N06AX11", "N06AX12", "N06AX14", "N06AX16", "N06AX18", "N06AX21", "N06AX22"=4)
 ("N04AA02", "N04AA01"=5)
 ("C07AA05"=6)
 INTO VRSTA_ZU.
 EXECUTE.

Izberemo recepte s spremljevalno terapijo, ki so bili izdani isti dan kot antipsihotik:

FILTER OFF.
 USE ALL.
 SELECT IF (istiDATUM = 1).
 EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza2013_spremljevalna_terapija.sav'
 /COMPRESSED.

Postopek 32: Analiza spremljevalne terapije prejete na isti dan ter števila oseb, ki so prejele spremljevalno terapijo

GET
 FILE='F:\Baze\baza2013_spremljevalna_terapija.sav'.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual
 /ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=VRSTA_ZU
 /ORDER=ANALYSIS.

* Identify Duplicate Cases.
 SORT CASES BY oseba(A).
 MATCH FILES
 /FILE=*
 /BY oseba
 /FIRST=PrimaryFirst
 /LAST=PrimaryLast.

```

DO IF (PrimaryFirst).
COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.
ELSE.
COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.
END IF.
LEAVE MatchSequence.
FORMATS MatchSequence (f7).
COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.
SORT CASES InDupGrp(D).
MATCH FILES
/FILE=*
/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.
VARIABLE LABELS PrimaryFirst 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS PrimaryFirst 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL PrimaryFirst (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=PrimaryFirst.
EXECUTE.

```

Postopki za analizo trendov predpisovanja antipsihotikov v obdobju med letoma 2009 in 2013

Prikazani so postopki za izvedbo analize v bazi za leto 2009, za analizo v bazah za ostala leta je v postopkih potrebno spremeniti številko 2009 v 2010, 2011 oziroma 2012. Podatke o predpisovanju antipsihotikov v letu 2013 smo pridobili že v prejšnjih poglavjih.

Postopek 33: Priprava baze za posamezno leto

```
GET FILE='E:\Baze\2009.sav'.
```

```

IF
(ANY(ATCaktual,"N05AA02","N05AA03","N05AB02","N05AD01","N05AE04","N05A01","N05AF05","N05AH02","N05AH03","N05AH04","N05AL01","N05AL05","N05AX08","N05AX12","N05AX13")) AP=1.
EXECUTE.

```

```

SELECT IF AP=1.
EXECUTE.

```

```
SAVE OUTFILE = 'C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_vsi recepti z antipsihotiki.sav'.
```

```

GET
FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_vsi recepti z antipsihotiki.sav'.

```

```

SELECT IF NOT (BARVARp=2).
EXECUTE.

```

```
SORT CASES BY oseba(A).
```

```

* Identify Duplicate Cases.
SORT CASES BY oseba(A).
MATCH FILES
/FILE=*
/BY oseba
/FIRST=Oseba_prvi
/LAST=PrimaryLast.
DO IF (Oseba_prvi).
COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.
ELSE.
COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.
END IF.
LEAVE MatchSequence.

```

```

FORMATS MatchSequence (f7).
COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.
SORT CASES InDupGrp(D).
MATCH FILES
/FILE=*
/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.
VARIABLE LABELS Oseba_prvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS Oseba_prvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL Oseba_prvi (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=Oseba_prvi.
EXECUTE.

COMPUTE STAROSToseba= (2009-1) - LETOoseba.
VARIABLE LABELS STAROSToseba 'Dopolnjena starost osebe [STAROSToseba]'.
EXECUTE.

IF(ANY(ATCaktual,
"N05AA02", "N05AA03", "N05AB02", "N05AD01", "N05AF01", "N05AF05")) ZU_razred=1.
execute.

recode ZU_razred (sysmis=2).
execute.

SAVE OUTFILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_brez_osebnihRp.sav'
/COMPRESSED.

```

Iz agregirane baze prenesemo spremenljivko DDD na pakiranje ('DDDpakiranje'):

```

GET FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_brez_osebnihRp.sav'.

DATASET ACTIVATE DataSet1.
STAR JOIN
/SELECT t0.oseba, t0.SPOLoseba, t0.LETOoseba, t0.DATUMizdaja, t0.BARVARp, t0.ATCaktual,
t0.kolicina, t0.kolicina0406, t0.VREDNOSTRp, t0.VREDNOSTOZZ, t0.STtock, t0.VREDNOSTtocka, t0.DDD,
t0.zdravnik, t0.izvaja1prim, t0.VITSTATzdravnik, t0.SPOLzdravnik, t0.LETOzdravnik, t0.lekarna,
t0.IVZREGoseba, t0.IVZREGizvaja1prim, t0.IVZREGlekarna, t0.ZZZSREGoseba, t0.ZZZSREGizvaja1prim,
t0.ZZZSREGlekarna, t0.STATREGoseba, t0.STATREGizvaja1prim, t0.STATREGlekarna, t0.spec1, t0.spec2,
t0.spec3, t0.spec4, t0.cena, t0.ZDRAVILOsifra, t0.ATCizdaja, t0.BLANK, t0.GLAVUCsifra,
t0.TIPizvaja1, t0.PRAVSTATizvaja1, t0.izvaja1, t0.IVZREGizvaja1, t0.ZZZSREGizvaja1,
t0.STATREGizvaja1, t0.SLUZBAizvaja1_1, t0.SLUZBAizvaja1_2, t0.SLUZBAizvaja1_3, t0.SLUZBAizvaja1_4,
t0.TIPizvaja2, t0.PRAVSTATizvaja2, t0.izvaja2, t0.IVZREGizvaja2, t0.ZZZSREGizvaja2,
t0.STATREGizvaja2, t0.SLUZBAizvaja2_1, t0.SLUZBAizvaja2_2, t0.SLUZBAizvaja2_3, t0.SLUZBAizvaja2_4,
t0.TIPizvaja3, t0.PRAVSTATizvaja3, t0.izvaja3, t0.IVZREGizvaja3, t0.ZZZSREGizvaja3,
t0.STATREGizvaja3, t0.SLUZBAizvaja3_1, t0.SLUZBAizvaja3_2, t0.SLUZBAizvaja3_3, t0.SLUZBAizvaja3_4,
t0.TIPizvaja4, t0.PRAVSTATizvaja4, t0.izvaja4, t0.IVZREGizvaja4, t0.ZZZSREGizvaja4,
t0.STATREGizvaja4, t0.SLUZBAizvaja4_1, t0.SLUZBAizvaja4_2, t0.SLUZBAizvaja4_3, t0.SLUZBAizvaja4_4,
t0.AP, t1.DDDpakiranje
/FROM * AS t0
/JOIN 'C:\Users\Vesna\Diploma\Količinska_analiza\DDD_agregirana_baza.sav' AS t1
ON t0.DELSifra=t1.DELSifra
/OUTFILE FILE=*.

COMPUTE DDDrecept=DDDpakiranje * kolicina0406.
VARIABLE LABELS DDDrecept 'Število DDD na recept'.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_DDD.sav'
/COMPRESSED.

```

Postopek 34: Število izdanih receptov z antipsihotikom

```

GET
FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_brez_osebnihRp.sav'.

```

```
FREQUENCIES VARIABLES=BARVARp  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 35: Število oseb prejemnikov antipsihotikov razdeljenih v dve starostni skupini na mlajše in starejše od 65 let

```
GET  
FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_brez_osebnihRp.sav'.
```

```
RECODE STAROSToseba (Lowest thru 64=1) (65 thru Highest=2) INTO Kohorta.  
VARIABLE LABELS Kohorta 'kohorti'.  
EXECUTE.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (Oseba_prvi = 1).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=Kohorta  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_po_osebah.sav'  
/COMPRESSED.
```

Postopek 36: Analiza trendov porabe antipsihotikov izražena v DDD

Postopek 36a: Povprečno število DDD na recept in vsota DDD za izdane recepte z antipsihotikom

```
GET  
FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_DDD.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept  
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 36b: Vsota DDD za posamezen antipsihotik ter razred antipsihotikov

```
GET  
FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_DDD.sav'.
```

```
SORT CASES BY ATCaktual.  
SPLIT FILE LAYERED BY ATCaktual.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept  
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SORT CASES BY ZU_razred.  
SPLIT FILE LAYERED BY ZU_razred.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=DDDrecept  
/STATISTICS=SUM  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 36c: Število DDD v posamezni starostni skupini

S pomočjo števila DDD in podatka o številu prebivalcev v posamezni starostni skupini izračunamo DID:

```
GET
FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_DDD.sav'.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 64=1) (65 thru Highest=2) INTO Kohorta.
VARIABLE LABELS Kohorta 'kohorti'.
EXECUTE.

* Custom Tables.
CTABLES
/VLABELS VARIABLES=Kohorta DDDrecept DISPLAY=LABEL
/TABLE Kohorta BY DDDrecept [SUM]
/CATEGORIES VARIABLES=Kohorta ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE.
```

Postopek 37: Analiza trendov porabe antipsihotikov izražena v denarnih enotah

Postopek 37a: Vsota vrednosti vseh izdanih receptov s posameznim antipsihotikom glede na ATC oznako

Vrednost/DDD smo dobili tako, da smo vsoto vrednosti vseh izdanih receptov z določeno učinkovino delili z vsoto DDD vseh izdanih receptov z isto učinkovino, izračunano po Postopku 36b.

```
GET
FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_DDD.sav'.

DATASET DECLARE vrednostRp_ATC.
SORT CASES BY ATCaktual.
AGGREGATE
/OUTFILE='vrednostRp_ATC'
/PRESORTED
/BREAK=ATCaktual
/VREDNOSTRp_sum=SUM(VREDNOSTRp).

SAVE OUTFILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_vsotaVREDNOSTIRp_ATC.sav'
/COMPRESSED.
```

Postopek 37b: Vsota vrednosti vseh izdanih receptov za posamezen razred antipsihotikov

Vrednost/DDD smo dobili tako, da smo vsoto vrednosti vseh izdanih receptov za posamezen razred antipsihotikov delili z vsoto DDD vseh izdanih receptov z istim razredom, izračunano po Postopku 36b.

```
GET
FILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_DDD.sav'.

DATASET DECLARE VREDNOSTRp_naDDD_razred.
SORT CASES BY ZU_razred.
AGGREGATE
/OUTFILE='VREDNOSTRp_naDDD_razred'
/BREAK=ZU_razred
/VREDNOSTRp_sum=SUM(VREDNOSTRp).

SAVE OUTFILE='C:\Users\Vesna\Diploma\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_vsotaVREDNOSTIRp_razred.sav'
/COMPRESSED.
```

Postopek 38: Analiza trendov kombinacij antipsihotikov**Postopek 38a: Delež izdaj s kombinacijo antipsihotikov**

```
GET
FILE='F:\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_brez_osebniRp.sav'.

SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).
EXECUTE.

COMPUTE stZU=1.
IF (oseba = LAG(oseba) & DATUMizdaja = LAG(DATUMizdaja) & ATCaktual= LAG(ATCaktual)) stZU=0.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba DATUMizdaja
/stZU_sum=SUM(stZU).

COMPUTE novDATUM=1.
IF (oseba = LAG(oseba) & DATUMizdaja = LAG(DATUMizdaja)) novDATUM=0.
EXECUTE.

COMPUTE stZUizdaja=0.
EXECUTE.
IF novDATUM=1 stZUizdaja=stZU_sum.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav'
/COMPRESSED.

GET
FILE='F:\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav',.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (novDATUM = 1).
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=stZUizdaja
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 38b: Delež oseb glede na največje število različnih učinkovin antipsihotikov izdanih posamezni osebi na isti dan

```
GET
FILE='F:\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_kombinacije_AP.sav',.

SORT CASES BY oseba.
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/PRESORTED
/BREAK=oseba
/stZUizdaja_max=MAX(stZUizdaja).

* Identify Duplicate Cases.
SORT CASES BY oseba(A).
MATCH FILES
/FILE=*
/BY oseba
/FIRST=Oseba_prvi
```

```
/LAST=PrimaryLast.  
DO IF (Oseba_prvi).  
  COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.  
ELSE.  
  COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.  
END IF.  
LEAVE MatchSequence.  
FORMATS MatchSequence (f7).  
COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.  
SORT CASES InDupGrp(D).  
MATCH FILES  
  /FILE=*  
  /DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.  
VARIABLE LABELS Oseba_prvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.  
VALUE LABELS Oseba_prvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.  
VARIABLE LEVEL Oseba_prvi (ORDINAL).  
FREQUENCIES VARIABLES=Oseba_prvi.  
EXECUTE.  
  
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (Oseba_prvi = 1).  
EXECUTE.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=stZUizdaja_max  
  /ORDER=ANALYSIS.  
  
SAVE OUTFILE='F:\Baze\baza_2009\baza2009_antipsihotiki_kombinacije_AP_OSEBE.sav'  
  /COMPRESSED.
```

Postopki za spremljanje poteka zdravljenja z antipsihotiki

Postopek 39: Priprava osnovne baze za spremljanje poteka zdravljenja z antipsihotiki

Najprej smo vsako posamezno bazo od leta 2003 do leta 2012 obdelali po Postopku 1, tako da smo spremenili številko 2013 v številko 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 oziroma 2012.

Nato smo kot osnovno bazo vzeli bazo 2011 ter iz te baze izbrisali osebe, ki so kadarkoli v letih 2003–2010 prejele antipsihotik. Prikazano je, kako smo izbrisali osebe, ki so antipsihotik prejele v letu 2010 ter v letu 2009, za ostala leta smo število 2010 v postopku spremenili v 2008, 2007, 2006, 2005, 2004 oziroma 2003.

Priprava baze oseb, ki so antipsihotik prejele v 2011, brez oseb, ki so antipsihotik prejele v letu 2010:

```
GET  
  FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2010_vsi_recepti_oseb_z_antipsihotiki.sav'.  
  
SORT CASES BY oseba(A).  
  
SAVE OUTFILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2010_vsi_recepti_oseb_z_antipsihotiki.sav'.  
  
GET  
  FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011_vsi_recepti_oseb_z_antipsihotiki.sav'.  
DATASET NAME DataSet3 WINDOW=FRONT.
```

`SORT CASES BY oseba(A).`

`DATASET ACTIVATE DataSet3.`

`MATCH FILES /FILE=*`

`/FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2010_vsi recepti oseb z '+'`
`'antipsihotiki.sav'`

`/RENAME (AP AP_first ATCaktual ATCizdaja ATC3 BARVARp DATUMizdaja DELSifra IVZREGizvaja1`
`IVZREGizvaja1prim IVZREGizvaja2 IVZREGizvaja3 IVZREGizvaja4 IVZREGlekarna IVZREGoseba izvaja1`
`izvaja1prim izvaja2 izvaja3 izvaja4 kolicina kolicina0406 lekarna LETOoseba LETOzdravnik cena`
`PRAVSTATizvaja1 PRAVSTATizvaja2 PRAVSTATizvaja3 PRAVSTATizvaja4 BLANK SLUZBAizvaja1_1`
`SLUZBAizvaja2_1 SLUZBAizvaja3_1 SLUZBAizvaja4_1 SLUZBAizvaja1_2 SLUZBAizvaja2_2`

`SLUZBAizvaja3_2`

`SLUZBAizvaja4_2 SLUZBAizvaja1_3 SLUZBAizvaja2_3 SLUZBAizvaja3_3 SLUZBAizvaja4_3`

`SLUZBAizvaja1_4`

`SLUZBAizvaja2_4 SLUZBAizvaja3_4 SLUZBAizvaja4_4 spec1 spec2 spec3 spec4 SPOLoseba SPOLzdravnik`
`STATREGizvaja1 STATREGizvaja1prim STATREGizvaja2 STATREGizvaja3 STATREGizvaja4 STATREGlekarna`
`STATREGoseba TIPizvaja1 TIPizvaja2 TIPizvaja3 TIPizvaja4 VITSTATzdravnik DDD VREDNOSTRp`
`VREDNOSTtocka VREDNOSTOZZ zdravnik ZZZSREGizvaja1 ZZZSREGizvaja1prim ZZZSREGizvaja2`

`ZZZSREGizvaja3`

`ZZZSREGizvaja4 ZZZSREGlekarna ZZZSREGoseba GLAVUCsifra ZDRAVILOsifra STtock = d0 d1 d2 d3 d4 d5 d6`
`d7 d8 d9 d10 d11 d12 d13 d14 d15 d16 d17 d18 d19 d20 d21 d22 d23 d24 d25 d26 d27 d28 d29 d30 d31`
`d32 d33 d34 d35 d36 d37 d38 d39 d40 d41 d42 d43 d44 d45 d46 d47 d48 d49 d50 d51 d52 d53 d54 d55 d56`
`d57 d58 d59 d60 d61 d62 d63 d64 d65 d66 d67 d68 d69 d70 d71 d72 d73 d74 d75 d76 d77 d78 d79)`

`/IN izbrani`

`/BY oseba`

`/DROP= d0 d1 d2 d3 d4 d5 d6 d7 d8 d9 d10 d11 d12 d13 d14 d15 d16 d17 d18 d19 d20 d21 d22 d23 d24`
`d25 d26 d27 d28 d29 d30 d31 d32 d33 d34 d35 d36 d37 d38 d39 d40 d41 d42 d43 d44 d45 d46 d47 d48 d49`
`d50 d51 d52 d53 d54 d55 d56 d57 d58 d59 d60 d61 d62 d63 d64 d65 d66 d67 d68 d69 d70 d71 d72 d73 d74`
`d75 d76 d77 d78 d79.`

`VARIABLE LABELS izbrani 'Case source is '+'`

`'C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2010_vsi recepti oseb z antipsihotiki.sav'.`

`EXECUTE.`

`AGGREGATE`

`/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES`

`/BREAK=oseba`

`/izbrani_max=MAX(izbrani).`

`FILTER OFF.`

`USE ALL.`

`SELECT IF (izbrani_max = 0).`

`EXECUTE.`

`SAVE OUTFILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011_brez oseb, ki so v letu 2010 prejele Rp`
`za AP.sav'`

`/COMPRESSED.`

Priprava baze oseb, ki so antipsihotik prejele v 2011, brez oseb, ki so antipsihotik prejele v letu 2010 in 2009:

`DATASET ACTIVATE DataSet1.`

`SORT CASES BY oseba(A)`

`/OUTFILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2009_vsi recepti oseb z antipsihotiki.sav'.`

`GET`

`FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011_brez oseb, ki so v letu 2010 prejele Rp za AP.sav'.`

`DATASET NAME DataSet2 WINDOW=FRONT.`

`DATASET ACTIVATE DataSet2.`

`SORT CASES BY oseba(A).`

`DATASET ACTIVATE DataSet1.`

`MATCH FILES /FILE=*`

`/FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2009_vsi recepti oseb z '+'`
`'antipsihotiki.sav'`

```

/RENAME (AP AP_first ATCaktual ATCizdaja BARVARp DATUMizdaja DELsifra IVZREGizvaja1
IVZREGizvaja1prim IVZREGizvaja2 IVZREGizvaja3 IVZREGizvaja4 IVZREGlekarna IVZREGoseba izvaja1
izvaja1prim izvaja2 izvaja3 izvaja4 kolicina kolicina0406 lekarna LETOoseba LETOzdravnik cena
PRAVSTATizvaja1 PRAVSTATizvaja2 PRAVSTATizvaja3 PRAVSTATizvaja4 BLANK SLUZBAizvaja1_1
SLUZBAizvaja2_1 SLUZBAizvaja3_1 SLUZBAizvaja4_1 SLUZBAizvaja1_2 SLUZBAizvaja2_2
SLUZBAizvaja3_2
SLUZBAizvaja4_2 SLUZBAizvaja1_3 SLUZBAizvaja2_3 SLUZBAizvaja3_3 SLUZBAizvaja4_3
SLUZBAizvaja1_4
SLUZBAizvaja2_4 SLUZBAizvaja3_4 SLUZBAizvaja4_4 spec1 spec2 spec3 spec4 SPOLoseba SPOLzdravnik
STATREGizvaja1 STATREGizvaja1prim STATREGizvaja2 STATREGizvaja3 STATREGizvaja4 STATREGlekarna
STATREGoseba TIPizvaja1 TIPizvaja2 TIPizvaja3 TIPizvaja4 VITSTATzdravnik DDD VREDNOSTRp
VREDNOSTtocka VREDNOSTOZZ zdravnik ZZZSREGizvaja1 ZZZSREGizvaja1prim ZZZSREGizvaja2
ZZZSREGizvaja3
ZZZSREGizvaja4 ZZZSREGlekarna ZZZSREGoseba GLAVUCsifra ZDRAVILOsifra STock = d0 d1 d2 d3 d4 d5 d6
d7 d8 d9 d10 d11 d12 d13 d14 d15 d16 d17 d18 d19 d20 d21 d22 d23 d24 d25 d26 d27 d28 d29 d30 d31
d32 d33 d34 d35 d36 d37 d38 d39 d40 d41 d42 d43 d44 d45 d46 d47 d48 d49 d50 d51 d52 d53 d54 d55 d56
d57 d58 d59 d60 d61 d62 d63 d64 d65 d66 d67 d68 d69 d70 d71 d72 d73 d74 d75 d76 d77 d78)
/IN izbrani
/BY oseba
/DROP= d0 d1 d2 d3 d4 d5 d6 d7 d8 d9 d10 d11 d12 d13 d14 d15 d16 d17 d18 d19 d20 d21 d22 d23 d24
d25 d26 d27 d28 d29 d30 d31 d32 d33 d34 d35 d36 d37 d38 d39 d40 d41 d42 d43 d44 d45 d46 d47 d48 d49
d50 d51 d52 d53 d54 d55 d56 d57 d58 d59 d60 d61 d62 d63 d64 d65 d66 d67 d68 d69 d70 d71 d72 d73 d74
d75 d76 d77 d78.
VARIABLE LABELS izbrani 'Case source is '+'
'C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2009_vsi recepti oseb z antipsihotiki.sav'.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/izbrani_max=MAX(izbrani).

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (izbrani_max = 0).
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011_brez oseb, ki so od leta 2009 prejele Rp
za AP.sav'
/COMPRESSED.

```

Nato smo končni bazi receptov oseb, ki so antipsihotik prejele v 2011 in ga 8 let prej niso prejele, dodali vse recepte, ki so jih prejeli v letu 2012 in 2013:

```

GET
FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011_brez oseb, ki so od leta 2003 prejele Rp za
AP.sav'.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.

DATASET ACTIVATE DataSet1.
ADD FILES /FILE=*
/RENAME (EUROzz EURrecept izbrani izbrani_max lekstor PrimaryFirst=d0 d1 d2 d3 d4 d5)
/FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2012_vsi recepti oseb z antipsihotiki.sav'
/IN=izbrani
/DROP=d0 d1 d2 d3 d4 d5.
VARIABLE LABELS izbrani
'Case source is C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2012_vsi recepti oseb z '+'
'antipsihotiki.sav'.
EXECUTE.

SORT CASES BY oseba(A).

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES

```

```
/BREAK=oseba  
/izbrani_min=MIN(izbrani).
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (izbrani_min = 0).  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011+2012_brez oseb, ki so pred letom 2011  
prejele Rp za AP.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
GET  
FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011+2012_brez oseb, ki so od leta 2003 prejele Rp za  
AP.sav'.
```

```
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
```

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.  
ADD FILES /FILE=*  
/RENAME (EURozz EURrecept izbrani izbrani_max lekstor PrimaryFirst=d0 d1 d2 d3 d4 d5)  
/FILE='F:\Baze\baza2013_vsi recepti oseb z antipsihotiki_brez asenapina.sav'  
/IN=izbrani  
/DROP=d0 d1 d2 d3 d4 d5.  
VARIABLE LABELS izbrani  
'Case source is 'F:\Baze\baza2013_vsi recepti oseb z antipsihotiki_brez asenapina.sav'  
EXECUTE.
```

```
SORT CASES BY oseba(A).
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/izbrani_min=MIN(izbrani).
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (izbrani_min = 0).  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011+2012+2013_brez oseb, ki so pred letom  
2011 prejele Rp za AP.sav'  
/COMPRESSED.
```

Priprava baze receptov oseb, ki so prvi antipsihotik prejele v letu 2011, za nadaljnjo analizo

```
GET  
FILE='C:\Users\sflab1\Desktop\Vesna_baze_antipsihotiki\baza2011+2012+2013_brez oseb, ki so pred letom 2011  
prejele Rp za AP.sav'
```

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.  
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (AP = 1).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=BARVARp  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (BARVARp=1 OR BARVARp=3).  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP.sav'
/COMPRESSED.

GET
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP.sav'.

IF(ANY(ATCaktual,
"N05AA02", "N05AA03", "N05AB02", "N05AD01", "N05AF01", "N05AF05")) ZU_razred=1.
execute.

recode ZU_razred (sysmis=2).
execute.

IF(ANY(DELsifra,
"028738", "036161", "061794", "040347", "050580", "050610", "050750", "033472", "033480",
"033499", "123390", "123404", "123374", "123382")) DEPO=1.
execute.

recode DEPO (sysmis=0).
execute.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP.sav'
/COMPRESSED.

GET
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP.sav'.

SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A).

DATASET ACTIVATE DataSet1.
* Identify Duplicate Cases.
SORT CASES BY oseba(A).
MATCH FILES
/FILE=*
/BY oseba
/DROP = OSEBA_prvi /FIRST=OSEBA_prvi
/LAST=PrimaryLast.
DO IF (OSEBA_prvi).
COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.
ELSE.
COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.
END IF.
LEAVE MatchSequence.
FORMATS MatchSequence (f7).
COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.
SORT CASES InDupGrp(D).
MATCH FILES
/FILE=*
/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.
VARIABLE LABELS OSEBA_prvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS OSEBA_prvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL OSEBA_prvi (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=OSEBA_prvi.
EXECUTE.

COMPUTE STAROSToseba=2010 - LETOoseba.
VARIABLE LABELS STAROSToseba 'Dopolnjena starost osebe [STAROSToseba]'.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba
/ORDER=ANALYSIS.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 5=1) (6 thru 11=2) (12 thru 17=3) (18 thru 34=4) (35 thru 49=5) (50 thru 64=6)
(65 thru 80=7) (80 thru Highest=8) INTO
```

```
STAROSTskupine.
VARIABLE LABELS STAROSTskupine 'Starostne skupine'.
EXECUTE.

SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).

COMPUTE istaZU=0.
IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja) & ATCaktual=LAG(ATCaktual))
istaZU=1.
EXECUTE.

SELECT IF istaZU=0.
EXECUTE.

MATCH FILES
/FILE=*/by oseba
/FIRST=prvi
/LAST=zadnji.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.

IF (oseba=LAG(oseba))
stDNI=DATEDIF(DATUMizdaja, LAG(DATUMizdaja), "days").
EXECUTE.

IF (prvi=1)
stDNI=0.
EXECUTE .

DO IF (prvi=0).
RECODE stDNI (0=0.1).
END IF.
EXECUTE.

DO IF (prvi=1).
COMPUTE stRp=1.
ELSE.
COMPUTE StRp=StRp+1.
END IF.
LEAVE StRp.
EXECUTE.

COMPUTE začetek_terapije=1.
IF (stRp=2 & stDNI=0.1)
začetek_terapije=2.
IF (stRp=3 & stDNI=0.1 & LAG(začetek_terapije)=2)
začetek_terapije=3.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/začetek_max=MAX(začetek_terapije).

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_2.sav'
/COMPRESSED.
```

Postopek 40: Število izdanih receptov za posamezen antipsihotik in razred antipsihotika

```
GET
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ZU_razred  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=DEPO  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 41: Analiza oseb, ki so prvi antipsihotik prejele v letu 2011 glede na pričetek zdravljenja

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_2.sav'.  
  
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/DATUMizdaja_first=FIRST(DATUMizdaja).  
  
SELECT IF (DATUMizdaja=DATUMizdaja_first).  
EXECUTE.  
  
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_terapije.sav'  
/COMPRESSED.  
  
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_terapije.sav'.  
  
SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).  
  
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (prvi = 1).  
EXECUTE.  
  
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_terapije_OSEBE.sav'  
/COMPRESSED.
```

Osebe, ki so zdravljenje začele z monoterapijo:

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_terapije.sav'.  
  
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (zacetek_max = 1).  
EXECUTE.  
  
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_monoterapija.sav'  
/COMPRESSED.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=STAROSTskupine  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Osebe, ki so zdravljenje začele z dvema antipsihotikoma:

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_terapije.sav'.  
  
FILTER OFF.  
USE ALL.
```

```
SELECT IF (začetek_max = 2).  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_začetek_2AP.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_začetek_2AP.sav'
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (prvi = 1).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=STAROSTskupine  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_začetek_2AP_OSEBE.sav'  
/COMPRESSED.
```

Osebe, ki so zdravljenje začele s tremi antipsihotiki:

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_začetek_terapije.sav'.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (začetek_max = 3).  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_začetek_3AP.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_začetek_3AP.sav'
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (prvi = 1).  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=STAROSTskupine  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_začetek_3AP_OSEBE.sav'  
/COMPRESSED.
```

Osebe, ki so zdravljenje pričele z dolgo-delujočo obliko antipsihotika:

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_začetek_terapije.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=DEPO  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (DEPO = 1).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=začetek_max  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 42: Izbor oseb, ki so zdravljenje pričele z enim antipsihotikom, ki ni bil dolgo-delujoča oblika antipsihotika

```
GET
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_monoterapija.sav'.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (DEPO = 0).
EXECUTE.

* Custom Tables.
CTABLES
/VLABELS VARIABLES=STAROSTskupine SPOLoseba DISPLAY=LABEL
/TABLE STAROSTskupine [COUNT F40.0] BY SPOLoseba
/CATEGORIES VARIABLES=STAROSTskupine ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=INCLUDE
/CATEGORIES VARIABLES=SPOLoseba ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_monoterapija_osebe_brez_DEPO.sav'
/COMPRESSED.
```

Postopek 43: Število oseb prejemnikov prvega antipsihotika v obliki monoterapije v letu 2011, glede na to ali so v opazovanem obdobju antipsihotik prejele enkrat ali večkrat razdeljene glede na spol ter starostne skupinePriprava baze:

```
GET
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP.sav'.

STAR JOIN
/SELECT t0.SPOLoseba, t0.LETOoseba, t0.DATUMizdaja, t0.BARVARp, t0.ATCaktual, t0.DELSifra,
t0.kolicina, t0.kolicina0406, t0.VREDNOSTRp, t0.VREDNOSTOZZ, t0.STtock, t0.VREDNOSTtock, t0.DDD,
t0.zdravnik, t0.izvaja1prim, t0.cena, t0.GLAVUCsifra, t0.TIPizvaja1, t0.AP, t0.AP_first,
t0.ZU_razred, t0.DEPO, t0.OSEBA_prvi, t1.zacetek_max
/FROM * AS t0
/JOIN 'F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_terapije_OSEBE.sav' AS t1
ON t0.oseba=t1.oseba
/OUTFILE FILE=*.

SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (zacetek_max = 1).
EXECUTE.

MATCH FILES
/FILE=*/by oseba
/FIRST=prvi
/LAST=zadnji.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.

COMPUTE stZU=1.
IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja) & ATCaktual=LAG(ATCaktual))
stZU=0.
EXECUTE.

AGGREGATE
```

```
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/stZU_sum=SUM(stZU).

COMPUTE kombinacija=1.
IF (oseba=LAG(oseba) & ATCaktual=LAG(ATCaktual)) kombinacija=0.
EXECUTE .

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/kombinacija_sum=SUM(kombinacija).

IF (oseba=LAG(oseba))
stDNI=DATEDIF(DATUMizdaja, LAG(DATUMizdaja), "days").
EXECUTE.

IF (prvi=1)
stDNI=0.
EXECUTE .

DO IF (prvi=0).
RECODE stDNI (0=0.1).
END IF.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/stDNI_sum=SUM(stDNI).

COMPUTE novaZU=0.
IF ((stDNI=0.1)&(ATCaktual<>LAG(ATCaktual))) novaZU=1.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/novaZU_sum=SUM(novaZU).

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_monoterapija_2.sav'
/COMPRESSED.

GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_monoterapija_2.sav'.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/DATUMizdaja_first=FIRST(DATUMizdaja).

COMPUTE zacetekDEPO=0.
IF (DATUMizdaja=DATUMizdaja_first & DEPO =1) zacetekDEPO=1.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/zacetekDEPO_max=MAX(zacetekDEPO).

SELECT IF zacetekDEPO_max=0.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
FREQUENCIES VARIABLES=OSEBA_prvi
```

```
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_monoterapija_2.sav'  
/COMPRESSED.
```

Osebe z enkratno izdajo antipsihotika:

```
GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_monoterapija_2.sav'.
```

```
SELECT IF (stDNI_sum < 0.5).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_enkrat.sav'.
```

```
GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_enkrat.sav'.
```

```
COMPUTE STAROSToseba=2010 - LETOoseba.  
VARIABLE LABELS STAROSToseba 'Dopolnjena starost osebe [STAROSToseba]'.  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
RECODE STAROSToseba (Lowest thru 5=1) (6 thru 11=2) (12 thru 17=3) (18 thru 34=4) (35 thru 49=5) (50 thru 64=6)  
(65 thru 80=7) (80 thru Highest=8) INTO STAROSTskupine.  
VARIABLE LABELS STAROSTskupine 'Starostne skupine'.  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_enkrat.sav'.
```

```
GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_enkrat.sav'.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (prvi = 1).  
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS  
/TABLES=STAROSTskupine BY SPOLoseba  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/CELLS=COUNT  
/COUNT ROUND CELL.
```

Osebe z večkratno izdajo antipsihotika:

```
GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_monoterapija_2.sav'.
```

```
SELECT IF (stDNI_sum > 0.5).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.  
FREQUENCIES VARIABLES=OSEBA_prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_veckrat.sav'.
```

```
GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_veckrat.sav'.
```

```
COMPUTE STAROSToseba=2010 - LETOoseba.  
VARIABLE LABELS STAROSToseba 'Dopolnjena starost osebe [STAROSToseba]'.
```

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba
/ORDER=ANALYSIS.

RECODE STAROSToseba (Lowest thru 5=1) (6 thru 11=2) (12 thru 17=3) (18 thru 34=4) (35 thru 49=5) (50 thru 64=6)
(65 thru 80=7) (80 thru Highest=8) INTO STAROSTskupine.
VARIABLE LABELS STAROSTskupine 'Starostne skupine'.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_veckrat.sav'.

GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_veckrat.sav'.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (prvi = 1).
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=STAROSTskupine BY SPOLoseba
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

Postopek 44: Število receptov, ki so bili izdani osebam, ki so antipsihotik prejele enkrat oziroma večkrat, glede na ATC oznako ter razred antipsihotika

GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_enkrat.sav'.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual
/ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=ZU_razred
/ORDER=ANALYSIS.

GET FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_veckrat.sav'.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual
/ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=ZU_razred
/ORDER=ANALYSIS.

Postopek 45: Priprava baze z recepti kohorte za spremljanje vztrajanja na terapiji (»osebe vztrajanje«) ter analiza oseb iz kohorte glede na spol starost in statistično regijo

Priprava baze:

GET
FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_AP_zacetek_mono_veckrat.sav'.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (STAROSTskupine = 4).
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba
/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna.sav'
/COMPRESSED.

GET

FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna.sav'.

STAR JOIN

```
/SELECT t0.SPOLoseba, t0.LETOoseba, t0.DATUMizdaja, t0.stDNI, t0.stDNI_sum, t0.BARVARp,
t0.ATCaktual, t0.stZU, t0.novaZU, t0.novaZU_sum, t0.stZU_sum, t0.kombinacija, t0.kombinacija_sum,
t0.DELSifra, t0.kolicina, t0.kolicina0406, t0.VREDNOSTRp, t0.VREDNOSTOZZ, t0.STtock,
t0.VREDNOSTtock, t0.DDD, t0.zdravnik, t0.izvaja1prim, t0.cena, t0.GLAVUCsifra, t0.TIPizvaja1,
t0.AP, t0.AP_first, t0.ZU_razred, t0.DEPO, t0.OSEBA_prvi, t0.zacetek_max, t0.prvi, t0.zadnji,
t0.DATUMizdaja_first, t0.STAROSToseba, t0.STAROSTskupine, t0.STAROSTskupine2, t1.STATREGoseba
/FROM * AS t0
/JOIN 'F:\Baze\Kohorta\baza_po_osebah_VSE.sav' AS t1
ON t0.oseba=t1.oseba
/OUTFILE FILE=*
```

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna.sav'

/COMPRESSED.

GET

FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna.sav'.

SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).

* Identify Duplicate Cases.

SORT CASES BY oseba(A).

MATCH FILES

/FILE=*

/BY oseba

/DROP = OSEBA_prvi /FIRST=OSEBA_prvi

/LAST=PrimaryLast.

DO IF (OSEBA_prvi).

COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.

ELSE.

COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.

END IF.

LEAVE MatchSequence.

FORMATS MatchSequence (f7).

COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.

SORT CASES InDupGrp(D).

MATCH FILES

/FILE=*

/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.

VARIABLE LABELS OSEBA_prvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.

VALUE LABELS OSEBA_prvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.

VARIABLE LEVEL OSEBA_prvi (ORDINAL).

FREQUENCIES VARIABLES=OSEBA_prvi.

EXECUTE.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (OSEBA_prvi = 1).

EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_OSEBE.sav'

/COMPRESSED.

Analiza povprečne starosti in števila oseb glede na spol:

GET

FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_OSEBE.sav'.

* Custom Tables.

CTABLES

/VLABELS VARIABLES=SPOLoseba oseba STAROSToseba DISPLAY=LABEL

```
/TABLE SPOLoseba BY oseba [COUNT F40.0] + STAROSToseba [MEAN, STDDEV]  
/CATEGORIES VARIABLES=SPOLoseba ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba  
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
CROSSTABS  
/TABLES=STAROSToseba BY SPOLoseba  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/CELLS=COUNT  
/COUNT ROUND CELL.
```

Analiza števila oseb glede na statistično regijo

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_OSEBE.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=STATREGoseba  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 46: Število oseb glede na antipsihotik oziroma razred antipsihotika s katerim so pričeli terapijo.

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_OSEBE.sav'.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual ZU_razred  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 47: Število oseb, ki so bile celotno opazovano obdobje na monoterapiji

```
GET FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna.sav'.
```

```
SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).
```

```
COMPUTE combo=0.  
IF ((stDNI=0.1)&(ATCaktual<>LAG(ATCaktual))) combo=1.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/combo_sum=SUM(combo).
```

```
SAVE OUTFILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_nadaljevanje_terapije.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
GET FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_nadaljevanje_terapije.sav'.
```

```
SELECT IF (prvi=1).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=combo_sum  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 48: Analiza menjav antipsihotikov

Postopek 48a: Menjava učinkovine, pri osebah, ki so celotno opazovano obdobje prejemale monoterapijo

```
GET FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_nadaljevanje_terapije.sav'.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (combo_sum = 0 ).  
EXECUTE.
```

```
SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(D) ATCaktual(A).
```

```
STRING ATCaktual_2 (A8).  
IF (oseba=LAG(oseba)) ATCaktual_2=LAG(ATCaktual).  
EXECUTE.
```

```
SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).
```

```
COMPUTE Razlicna=0.  
IF (ATCaktual<>ATCaktual_2) Razlicna=1.  
IF zadnji=1 Razlicna=0.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/Razlicna_sum=SUM(Razlicna).
```

```
SAVE OUTFILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_stevilo_zamenjav.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
GET FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_stevilo_zamenjav.sav'.
```

```
SELECT IF (prvi=1).  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=Razlicna_sum  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 48b: Najpogostejše menjave učinkovine

```
GET FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_stevilo_zamenjav.sav'.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (Razlicna = 1).  
EXECUTE.
```

```
* Custom Tables.  
CTABLES  
/VLABELS VARIABLES=ATCaktual_2 ATCaktual DISPLAY=LABEL  
/TABLE ATCaktual_2 BY ATCaktual [COUNT F40.0]  
/CATEGORIES VARIABLES=ATCaktual_2 ATCaktual ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE.
```

Postopek 49: Analiza spremljevalne terapije pri kohorti za vztrajanje na terapiji

Priprava baze za analizo:

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna.sav'.
```

```
ADD FILES /FILE=*  
/RENAME (DEPO kombinacija kombinacija_sum novaZU novaZU_sum prvi STAROSToseba STAROSTskupine  
STAROSTskupine2 STATREGoseba stDNI stDNI_sum stZU stZU_sum zadnji začetek_max ZU_razred=d0 d1 d2 d3  
d4 d5 d6 d7 d8 d9 d10 d11 d12 d13 d14 d15 d16)  
/FILE='F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_delovna.sav'
```

```
/IN=Novi
/DROP=d0 d1 d2 d3 d4 d5 d6 d7 d8 d9 d10 d11 d12 d13 d14 d15 d16.
VARIABLE LABELS Novi
'Case source is F:\Baze\Kohorta\baza_kohorta_delovna.sav'.
EXECUTE.

SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A).

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/Novi_min=MIN(Novi).

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (Novi_min = 0).
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna terapija.sav'
/COMPRESSED.

* Identify Duplicate Cases.
SORT CASES BY oseba(A).
MATCH FILES
/FILE=*
/BY oseba
/DROP = OSEBA_prvi /FIRST=OSEBA_prvi
/LAST=PrimaryLast.
DO IF (OSEBA_prvi).
COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.
ELSE.
COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.
END IF.
LEAVE MatchSequence.
FORMATS MatchSequence (f7).
COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.
SORT CASES InDupGrp(D).
MATCH FILES
/FILE=*
/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.
VARIABLE LABELS OSEBA_prvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS OSEBA_prvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL OSEBA_prvi (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=OSEBA_prvi.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/DATUMizdaja_first_first=FIRST(DATUMizdaja_first).

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spreljevalna terapija.sav'
/COMPRESSED.

GET
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spreljevalna terapija.sav'.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (DATUMizdaja = DATUMizdaja_first_first).
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spreljevalna terapija.sav'
/COMPRESSED.

GET
```

FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'.

IF (ANY(ATCaktual,"N05CD01", "N05CD02", "N05CD08", "N05CF02", "N05BA01", "N05BA03", "N05BA04",
"N05BA05", "N05BA06", "N05BA08", "N05BA09", "N05BA11", "N05BA12", "N03AF01", "N03AG01", "N03AX09",
"N05AN01", "N06AA04", "N06AA09", "N06AA12", "N06AA21", "N06AB03", "N06AB04", "N06AB05", "N06AB06",
"N06AB08", "N06AB10", "N06AG02", "N06AW50", "N06AX03", "N06AX05", "N06AX09", "N06AX11",
"N06AX12", "N06AX14", "N06AX16", "N06AX18", "N06AX21", "N06AX22", "N04AA02", "N04AA01",
"C07AA05")) Spremljevalna_terapija=1.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'
/COMPRESSED.

GET

FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (Novi=0 OR Spremljevalna_terapija = 1).

EXECUTE.

RECODE ATCaktual

("N05CD01", "N05CD02", "N05CD08", "N05CF02")=1)

("N05BA01", "N05BA03", "N05BA04", "N05BA05", "N05BA06", "N05BA08", "N05BA09", "N05BA11", "N05BA12"
=2)

("N03AF01", "N03AG01", "N03AX09", "N05AN01")=3)

("N06AA04", "N06AA09", "N06AA12", "N06AA21", "N06AB03", "N06AB04", "N06AB05", "N06AB06",
"N06AB08", "N06AB10", "N06AG02", "N06AW50", "N06AX03", "N06AX05",
"N06AX09", "N06AX11", "N06AX12", "N06AX14", "N06AX16", "N06AX18", "N06AX21",
"N06AX22")=4)

("N04AA02", "N04AA01")=5)

("C07AA05")=6)

INTO VRSTA_ZU.

EXECUTE.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'

/COMPRESSED.

Število oseb, ki so prejele spremljevalno terapijo ob izdaji prvega antipishotika:

GET

FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (Spremljevalna_terapija = 1).

EXECUTE.

* Identify Duplicate Cases.

SORT CASES BY oseba(A).

MATCH FILES

/FILE=*

/BY oseba

/DROP = OSEBA_prvi /FIRST=OSEBA_prvi

/LAST=PrimaryLast.

DO IF (OSEBA_prvi).

COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.

ELSE.

COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.

END IF.

LEAVE MatchSequence.

FORMATS MatchSequence (f7).

COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.

SORT CASES InDupGrp(D).

MATCH FILES

```
/FILE=*  
/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.  
VARIABLE LABELS OSEBA_prvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.  
VALUE LABELS OSEBA_prvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.  
VARIABLE LEVEL OSEBA_prvi (ORDINAL).  
FREQUENCIES VARIABLES=OSEBA_prvi.  
EXECUTE.
```

Število receptov s spremljevalno terapijo glede na ATC kodo učinkovine ter farmakoterapevtsko skupino učinkovine:

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=VRSTA_ZU  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Število oseb, glede na število receptov iz različnih farmakoterapevtskih skupin spremljevalne terapije, ki so jih prejeli ob izdaji prvega antispilhotika:

```
GET  
FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'.  
  
RECODE VRSTA_ZU (SYSMIS=0).  
EXECUTE.  
  
SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A) VRSTA_ZU(A).  
  
COMPUTE stZU=1.  
IF (oseba = LAG(oseba) & DATUMizdaja = LAG(DATUMizdaja) & ATCaktual= LAG(ATCaktual)) stZU=0.  
EXECUTE.  
  
COMPUTE stVRSTA_ZU=1.  
IF (oseba = LAG(oseba) & DATUMizdaja = LAG(DATUMizdaja) & VRSTA_ZU= LAG(VRSTA_ZU))  
stVRSTA_ZU=0.  
EXECUTE.  
  
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/stVRSTA_ZU_sum=SUM(stVRSTA_ZU).  
  
COMPUTE novDATUM=1.  
IF (oseba = LAG(oseba) & DATUMizdaja = LAG(DATUMizdaja)) novDATUM=0.  
EXECUTE.  
  
COMPUTE stZUizdaja=0.  
EXECUTE.  
IF novDATUM=1 stZUizdaja=stVRSTA_ZU_sum.  
EXECUTE.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=stZUizdaja  
/ORDER=ANALYSIS.  
  
SAVE OUTFILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'  
/COMPRESSED.  
  
GET  
FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'.  
  
SELECT IF stZU=1.
```

EXECUTE.

SELECT IF stVRSTA_ZU=1.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija_kombinacije.sav'
/COMPRESSED.

GET
FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija_kombinacije.sav'.

* Identify Duplicate Cases.
SORT CASES BY oseba(A).
MATCH FILES
/FILE=*
/BY oseba
/FIRST=OSEBAprvi
/LAST=PrimaryLast.
DO IF (OSEBAprvi).
COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.
ELSE.
COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.
END IF.
LEAVE MatchSequence.
FORMATS MatchSequence (f7).
COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.
SORT CASES InDupGrp(D).
MATCH FILES
/FILE=*
/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.
VARIABLE LABELS OSEBAprvi 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS OSEBAprvi 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL OSEBAprvi (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=OSEBAprvi.
EXECUTE.

* Custom Tables.
CTABLES
/VLABELS VARIABLES=OSEBAprvi stZUizdaja DISPLAY=LABEL
/TABLE OSEBAprvi [COUNT F40.0] BY stZUizdaja
/CATEGORIES VARIABLES=OSEBAprvi ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=INCLUDE
/CATEGORIES VARIABLES=stZUizdaja ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE.

SAVE OUTFILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija_kombinacije.sav'
/COMPRESSED.

Postopek 50: Najpogostejše kombinacije antipsihotika z enim oziroma dvema zdraviloma iz spremljevalne terapije

GET
FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija_kombinacije.sav'.

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ZU1=LAG(VRSTA_ZU).
EXECUTE.

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ZU2=LAG(ZU1).
EXECUTE.

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ZU3=LAG(ZU2).
EXECUTE.

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ZU4=LAG(ZU3).
EXECUTE.

```
SAVE OUTFILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija_kombinacije.sav'  
/COMPRESSED.
```

Kombinacija dveh farmakoterapevtskih skupin spremljevalne terapije:

```
GET  
FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'.  
  
SELECT IF stVRSTA_ZU_sum=2.  
EXECUTE.  
  
SELECT IF ZU1=0.  
EXECUTE.  
  
* Custom Tables.  
CTABLES  
/VLABELS VARIABLES=ZU1 ZU2 DISPLAY=LABEL  
/TABLE ZU1 [COUNT F40.0] BY ZU2  
/CATEGORIES VARIABLES=ZU1 ZU2 ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE.  
  
SAVE OUTFILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija_kombinacije_DVEH.sav'  
/COMPRESSED.
```

Kombinacija treh farmakoterapevtskih skupin spremljevalne terapije:

```
GET  
FILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija.sav'.  
  
SELECT IF stVRSTA_ZU_sum=3.  
EXECUTE.  
  
SELECT IF ZU2=0.  
EXECUTE.  
  
* Custom Tables.  
CTABLES  
/VLABELS VARIABLES=ZU2 VRSTA_ZU ZU1 DISPLAY=LABEL  
/TABLE ZU2 > VRSTA_ZU [COUNT F40.0] BY ZU1  
/CATEGORIES VARIABLES=ZU2 VRSTA_ZU ZU1 ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=EXCLUDE.  
  
SAVE OUTFILE='I:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna_spremljevalna_terapija_kombinacije_TREH.sav'  
/COMPRESSED.
```

Postopek 51: Analiza vztrajanja na antipsihotični terapiji

Postopek 51a: Analiza vztrajanja na antipsihotični terapiji za interval med dvema izdajama 135 dni

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_zacetna.sav'.  
  
SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(D).  
  
DO IF oseba = LAG(oseba).  
COMPUTE DATUMnaslednji = LAG(DATUMizdaja).  
END IF.  
EXECUTE.  
  
FORMATS DATUMnaslednji(DDMMYY).  
  
SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(A).  
  
COMPUTE days = DATEDIFF(DATUMnaslednji, DATUMizdaja, "days").
```

EXECUTE.

RECODE days (SYSMIS=0).
EXECUTE.

IF (days > 135) last=1.
EXECUTE.

RECODE last (SYSMIS=0).
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/DATUMizdaja_last=LAST(DATUMizdaja).

IF last=1 DATUMizdaja_last=DATUMizdaja.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/DATUMvztrajanja 'DATUMvztrajanja'=MIN(DATUMizdaja_last).

IF (DATUMvztrajanja > (date.dmy(18,8,2013))) STATUS=1.
EXECUTE.
RECODE STATUS (SYSMIS=0).
EXECUTE.

COMPUTE Čas_vztrajanja_NOVO=DATEDIFF(DATUMvztrajanja, DATUMizdaja_first, "days").
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES OVERWRITE=YES
/BREAK=oseba
/ATCaktual_first=FIRST(ATCaktual).

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_1_NOVO.sav'
/COMPRESSED.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (OSEBA_prvi = 1).
EXECUTE.

MATCH FILES
FILE = * /
KEEP =oseba SPOLoseba STAROSToseba STATREGoseba STATUS Čas_vztrajanja_NOVO ATCaktual_first .

RECODE SPOLoseba ('M'='0') ('Z'='1').
EXECUTE.

VALUE LABELS
SPOLoseba
0 "moški"
1 "ženske".

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_skrčena_135_katerikoli.sav'.

GET FILE= 'F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_skrčena_135_katerikoli.sav'.

EXAMINE VARIABLES=Čas_vztrajanja_NOVO
/PLOT BOXPLOT HISTOGRAM
/COMPARE GROUPS
/STATISTICS DESCRIPTIVES

```
/CINTERVAL 95  
/MISSING LISTWISE  
/NOTOTAL.
```

```
KM Čas_vztrajanja_NOVO  
/STATUS=STATUS(0)  
/PRINT MEAN  
/PLOT SURVIVAL.
```

```
KM Čas_vztrajanja_NOVO BY SPOLoseba  
/STATUS=STATUS(0)  
/PRINT MEAN  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
RECODE ATCaktual_first ('N05AL01'=-3) ('N05AH04'=4) ('N05AH03'=2) ('N05AX08'=1) ('N05AX12'=5)  
('N05AA03'=6) (ELSE=0) INTO  
  zdravila.  
EXECUTE.
```

```
VALUE LABELS  
zdravila  
1 "risperidon"  
2 "olanzapin"  
-3 "sulpirid"  
4 "kvetiapin"  
5 "aripiprazol"  
6 "promazin"  
0 "ostala zdravila".
```

```
KM Čas_vztrajanja_NOVO BY zdravila  
/STATUS=STATUS(0)  
/PRINT MEAN  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
COXREG Čas_vztrajanja_NOVO  
/STATUS=STATUS(0)  
/PATTERN BY zdravila  
/CONTRAST (SPOLoseba)=Indicator(1)  
/CONTRAST (zdravila)=Indicator(1)  
/METHOD=ENTER SPOLoseba STAROSToseba zdravila  
/PLOT SURVIVAL LML  
/PRINT=CI(95)  
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20).
```

Postopek 51a: Analiza vztrajanja na antipsihotični terapiji za interval med dvema izdajama 180 dni

```
GET  
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_začetna.sav'.
```

```
SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(D).
```

```
DO IF oseba = LAG(oseba).  
COMPUTE DATUMnaslednji = LAG(DATUMizdaja).  
END IF.  
EXECUTE.
```

```
FORMATS DATUMnaslednji(DDMMYY).
```

```
SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(A).
```

```
COMPUTE days = DATEDIFF(DATUMNaslednji, DATUMMizdaja, "days").
EXECUTE.

RECODE days (SYSMIS=0).
EXECUTE.

IF (days > 180) last=1.
EXECUTE.

RECODE last (SYSMIS=0).
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/DATUMMizdaja_last=LAST(DATUMMizdaja).

IF last=1 DATUMMizdaja_last=DATUMMizdaja.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/DATUMvztrajanja 'DATUMvztrajanja'=MIN(DATUMMizdaja_last).

IF (DATUMvztrajanja > (date.dmy(4,7,2013))) STATUS=1.
EXECUTE.
RECODE STATUS (SYSMIS=0).
EXECUTE.

COMPUTE Čas_vztrajanja_NOVO=DATEDIFF(DATUMvztrajanja, DATUMMizdaja_first, "days").
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES OVERWRITE=YES
/BREAK=oseba
/ATCaktual_first=FIRST(ATCaktual).

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_180_katerikoli.sav'
/COMPRESSED.

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (OSEBA_prvi = 1).
EXECUTE.

MATCH FILES
FILE = * /
KEEP =oseba SPOLoseba STAROSToseba STATREGoseba STATUS Čas_vztrajanja_NOVO ATCaktual_first .

RECODE SPOLoseba ('M'='0') ('Z'='1').
EXECUTE.

VALUE LABELS
SPOLoseba
0 "moški"
1 "ženske".

RECODE ATCaktual_first ('N05AL01'=-3) ('N05AH04'=4) ('N05AH03'=2) ('N05AX08'=1) ('N05AX12'=5)
('N05AA03'=6) (ELSE=0) INTO
    zdravila.
EXECUTE.

VALUE LABELS
zdravila
```

```

1 "risperidon"
2 "olanzapin"
-3 "sulpirid"
4 "kvetiapin"
5 "aripiprazol"
6 "promazin"
0 "ostala zdravila".

```

```

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_skrčena_180_katerikoli.sav'
/COMPRESSED.

```

```

GET FILE= 'F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_skrčena_180_katerikoli.sav'.

```

```

EXAMINE VARIABLES=Čas_vztrajanja_NOVO
/PLOT BOXPLOT HISTOGRAM
/COMPARE GROUPS
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

```

```

KM Čas_vztrajanja_NOVO
/STATUS=STATUS(0)
/PRINT MEAN
/PLOT SURVIVAL.

```

```

KM Čas_vztrajanja_NOVO BY SPOLoseba
/STATUS=STATUS(0)
/PRINT MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.

```

```

KM Čas_vztrajanja_NOVO BY zdravila
/STATUS=STATUS(0)
/PRINT MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.

```

```

COXREG Čas_vztrajanja_NOVO
/STATUS=STATUS(0)
/PATTERN BY zdravila
/CONTRAST (SPOLoseba)=Indicator(1)
/CONTRAST (zdravila)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER SPOLoseba STAROSToseba zdravila
/PLOT SURVIVAL LML
/PRINT=CI(95)
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20).

```

Postopek 52: Analiza vztrajanja na posameznem antipsihotiku

Postopek 52a: Analiza vztrajanja na posameznem antipsihotiku za interval med dvema izdajama 135 dni

```

GET
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_stevilo_zamenjav.sav'.

SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(D).

DO IF oseba = LAG(oseba).
COMPUTE DATUMnaslednji = LAG(DATUMizdaja).
END IF.
EXECUTE.

```

```
FORMATS DATUMMnaslednji(DATE).
```

```
SORT CASES by oseba(A) DATUMMizdaja(A).
```

```
COMPUTE days = DATEDIFF(DATUMMnaslednji, DATUMMizdaja, "days").  
EXECUTE.
```

```
RECODE days (SYSMIS=0).  
EXECUTE.
```

```
IF (days > 135) last=1.  
EXECUTE.  
IF (razlicna = 1) last =1.  
EXECUTE.
```

```
RECODE last (SYSMIS=0).  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/DATUMMizdaja_last=LAST(DATUMMizdaja).
```

```
IF last=1 DATUMMizdaja_last=DATUMMizdaja.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/DATUMMvztrajanja 'DATUMMvztrajanja'=MIN(DATUMMizdaja_last).
```

```
IF (DATUMMvztrajanja >(date.dmy(18,8,2013))) STATUS=1.  
EXECUTE.  
RECODE STATUS (SYSMIS=0).  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE Čas_vztrajanja_NOVO=DATEDIFF(DATUMMvztrajanja, DATUMMizdaja_first, "days").  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES OVERWRITE=YES  
/BREAK=oseba  
/ATCaktual_first=FIRST(ATCaktual).
```

```
IF (razlicna=1 AND Datumizdaja=Datumvztrajanja AND days<=135 ) MenjavaZU=1.  
execute.
```

```
RECODE MenjavaZU (SYSMIS=0).  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/MenjavaZU_max=MAX(MenjavaZU).
```

```
SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_135_učinkovina.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
GET FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_135_učinkovina.sav'.
```

```
SELECT IF (OSEBA_prvi = 1).  
EXECUTE.
```

```
MATCH FILES
```

```
FILE = * /
KEEP =oseba SPOloseba STAROSToseba STATREGoseba STATUS Čas_vztrajanja_NOVO ATCaktual_first,
MenjavaZU_max.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_skrčena_135_učinkovina.sav'
/COMPRESSED.

GET FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_skrčena_135_učinkovina.sav'.

EXAMINE VARIABLES=Čas_vztrajanja_NOVO
/PLOT BOXPLOT HISTOGRAM
/COMPARE GROUPS
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

KM Čas_vztrajanja_NOVO
/STATUS=STATUS(0)
/PRINT MEAN
/PLOT SURVIVAL.
```

Postopek 52b: Analiza vztrajanja na posameznem antipsihotiku za interval med dvema izdajama 180 dni

```
GET
FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_stevilo_zamenjav.sav'.

SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(D).

DO IF oseba = LAG(oseba).
COMPUTE DATUMnaslednji = LAG(DATUMizdaja).
END IF.
EXECUTE.

FORMATS DATUMnaslednji(DATE).

SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(A).

COMPUTE days = DATEDIFF(DATUMnaslednji, DATUMizdaja, "days").
EXECUTE.

RECODE days (SYSMIS=0).
EXECUTE.

IF (days > 180) last=1.
EXECUTE.
IF (razlicna = 1) last =1.
EXECUTE.

RECODE last (SYSMIS=0).
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/DATUMizdaja_last=LAST(DATUMizdaja).

IF last=1 DATUMizdaja_last=DATUMizdaja.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
```

```
/DATUMvztrajanja 'DATUMvztrajanja'=MIN(DATUMizdaja_last).

IF (DATUMvztrajanja >(date.dmy(4,7,2013))) STATUS=1.
EXECUTE.
RECODE STATUS (SYSMIS=0).
EXECUTE.

COMPUTE Čas_vztrajanja_NOVO=DATEDIFF(DATUMvztrajanja, DATUMizdaja_first, "days").
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES OVERWRITE=YES
/BREAK=oseba
/ATCaktual_first=FIRST(ATCaktual).

IF (razlicna=1 AND Datumizdaja=Datumvztrajanja AND days<=180 ) MenjavaZU=1.
execute.

RECODE MenjavaZU (SYSMIS=0).
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/MenjavaZU_max=MAX(MenjavaZU).

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_180_učinkovina.sav'
/COMPRESSED.

GET FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_180_učinkovina.sav'.

SELECT IF (OSEBA_prvi = 1).
EXECUTE.

MATCH FILES
FILE = * /
KEEP =oseba SPOloseba STAROSToseba STATREGoseba STATUS Čas_vztrajanja_NOVO ATCaktual_first,
MenjavaZU_max.

SAVE OUTFILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_skrčena_180_učinkovina.sav'
/COMPRESSED.

GET FILE='F:\Baze\Kohorta_vztrajanje\baza_vztrajanje_skrčena_180_učinkovina.sav'.

EXAMINE VARIABLES=Čas_vztrajanja_NOVO
/PLOT BOXPLOT HISTOGRAM
/COMPARE GROUPS
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

KM Čas_vztrajanja_NOVO
/STATUS=STATUS(0)
/PRINT MEAN
/PLOT SURVIVAL.
```