

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NASTJA KOLENC

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA
FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NASTJA KOLENC

**OVREDNOTENJE SEDATIVNEGA IN
ANTIHOLOINERGIČNEGA BREMENA V
SLOVENIJI**

**EVALUATION OF SEDATIVE AND
ANTICHOLINERGIC LOAD IN SLOVENIA**

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA
FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Nanče Čebren Lipovec, mag. farm.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem svojemu mentorju izr. prof. dr. Mitji Kosu, mag. farm., za strokovno pomoč, vodenje in usmerjanje pri izdelavi magistrske naloge. Hvala za vso pomoč in nasvete vsem zaposlenim na Katedri za socialno farmacijo, še posebej asist. dr. Nanči Čebren Lipovec, mag. farm. in asist. Janji Jazbar, mag. farm.

Zahvalila bi se tudi staršem, ki so me podpirali in mi omogočili ta študij.

In hvala mojim fantom za vso podporo in motivacijo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Nastja Kolenc

VSEBINA

POVZETEK	VI
ABSTRACT	VII
Seznam okrajšav	IX
1. UVOD.....	1
1.1 SEDATIVNO BREME.....	2
1.1.1 Zdravila s sedativnim učinkom	2
1.1.2 Modeli, po katerih vrednotimo sedativno breme	3
1.2 ANTIHOLINERGIČNO BREME	10
1.2.2 Zdravila z antiholinergičnim učinkom	10
1.2.2 Vrednotenje antiholinergičnega bremena.....	11
3. METODE	16
3.1 SPLOŠNA ANALIZA IZDANIH RECEPTOV	17
3.2 ANALIZA SEDATIVNEGA BREMENA	18
3.3 ANALIZA ANTIHOLINERGIČNEGA BREMENA	19
4. REZULTATI	20
4.1 ANALIZA OSNOVNIH PODATKOV	20
4.2 SEDATIVNO BREME	23
4.2.1 Splošna izpostavljenost sedativnemu bremenu	23
4.2.2 Najpogosteje predpisane učinkovine s sedativnim učinkom.....	27
4.3 ANTIHOLINERGIČNO BREME	31
4.3.1 Splošna izpostavljenost antiholinergičnemu bremenu	31
4.3.2 Najpogosteje predpisane učinkovine z antiholinergičnim učinkom	35
4.4 NAJPOGOSTEJE PREDPISANE UČINKOVINE S SEDATIVNIM IN ANTIHOLOINERGIČNIM UČINKOM	40
5. RAZPRAVA.....	41
5.1 KOLIČINSKA ANALIZA RECEPTOV.....	41
5.2 ANALIZA SEDATIVNEGA BREMENA.....	42
5.2.1 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin iz 1. skupine Modela sedativnega bremena	44
5.2.2 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin iz 2. skupine Modela sedativnega bremena	44
5.3 ANALIZA ANTIHOLINERGIČNEGA BREMENA.....	45
5.3.1 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin s 3 antiholinergičnimi točkami	46

5.3.2 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin z 2 antiholinergičnima točkama... 48	48
5.3.3 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin z 1 antiholinergično točko..... 48	48
5.4 OMEJITVE RAZISKAVE..... 48	48
6. SKLEPI..... 50	50
7. LITERATURA..... 52	52

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Učinkovine, ki so vključene v posamezne modele, ki vrednotijo sedativno breme.....	4
Preglednica II: Glavne razlike med modeli, ki vrednotijo sedativno breme.....	9
Preglednica III: Glavne razlike med lestvicami in modeli za vrednotenje antiholinergičnega bremena.	14
Preglednica IV: Podatki o številu in deležu izdanih receptov v letu 2015 glede na spol in starostne skupine.....	20
Preglednica V: Povprečno število različnih zdravil na osebo v letu 2015 glede na spol in starostne skupine.....	20
Preglednica VI: Podatki o sedativnemu bremenu oseb glede na spol.....	23
Preglednica VII: Podatki o sedativnem bremenu oseb glede na starostne skupine....	24
Preglednica VIII: Povprečno sedativno breme glede na spol in starostne skupine....	25
Preglednica IX: Najpogosteje predpisane učinkovine iz 1. skupine zdravil Modela sedativnega bremena – primarni sedativi z 2 sedativnima točkama.	27
Preglednica X: Najpogosteje predpisane učinkovine iz 2. skupine zdravil modela sedativnega bremena - zdravila s sedacijo kot pomembnim stranskim učinkom oz. preparati s sedativno komponento z eno sedativno točko.	29
Preglednica XI: Podatki o antiholinergičnem bremenu oseb glede na spol.	31
Preglednica XII: Povprečno antiholinergično breme oseb glede na starostne skupine.	32
Preglednica XIII: Antiholinergično breme glede na spol in starostne skupine.....	33
Preglednica XIV: Najpogosteje predpisane učinkovine s 3 antiholinergičnimi točkami.	35
Preglednica XV: Najpogosteje predpisane učinkovine z 2 antiholinergičnima točkama.	37
Preglednica XVI: Najpogosteje predpisane učinkovine z 1 antiholinergično točko. .	39
Preglednica XVII: Učinkovine s sedativnim in antiholinergičnim učinkom, ki so se ponavljale med najpogosteje predpisanimi učinkovinami pri obeh bremenih.	40

SEZNAM SLIK

Slika 1: Deleži oseb v odvisnosti od števila različnih zdravil.	21
Slika 2: Povprečno število različnih zdravil na osebo v letu 2015 glede na starostne skupine.	22
Slika 3: Povprečno število različnih zdravil na osebo v letu 2015 glede na statistične regije.....	22
Slika 4: Deleži oseb, ki imajo sedativno breme 0, 1, 2 in 3 ali več.	24
Slika 5: Povprečno sedativno breme oseb glede na starostne skupine.....	26
Slika 6: Povprečno sedativno breme oseb glede na statistične regije.	26
Slika 7: Najpogosteje predpisane ZU po ATC klasifikaciji iz 1. skupine Modela sedativnega bremena z dvema sedativnima točkama.	28
Slika 8: Najpogosteje predpisane ZU po ATC klasifikaciji iz 2. skupine Modela sedativnega bremena z eno sedativno točko.	30
Slika 9: Deleži oseb, ki imajo antiholinergično breme 0, 1, 2 in 3 ali več.	32
Slika 10: Povprečno antiholinergično breme oseb glede na starostne skupine.	34
Slika 11: Povprečno antiholinergično breme oseb glede na statistične regije.	34
Slika 12: Najpogosteje predpisane ZU s tremi antiholinergičnimi točkami po ATC klasifikaciji.	36
Slika 13: Najpogosteje predpisane ZU z dvema antiholinergičnima točkama po ATC klasifikaciji.	37
Slika 14: Najpogosteje predpisane ZU z 1 antiholinergično točko po ATC klasifikaciji.	40

POVZETEK

S starostjo narašča multimorbidnost ter posledično število zdravil, ki jih bolniki prejemajo hkrati. S tem so bolniki, zlasti starejši, izpostavljeni tudi večjemu t.i. sedativnemu in antiholinergičnemu bremenu. Sedativno breme je skupni seštevek jemanja več različnih zdravil, ki imajo sedativni učinek. Skupni seštevek zdravil, ki izkazujejo antiholinergične lastnosti, pa imenujemo antiholinergično breme. Obe bremenima povezujejo z upadom fizikalnih in kognitivnih funkcij, zlasti pri starostnikih, ki imajo spremenjeno farmakokinetiko in farmakodinamiko. Ker ta zdravila nimajo skupne farmakologije, veliko zdravil samih po sebi ni prepoznavnih kot sedativna oz. antiholinergična. Prav zaradi tega se velikokrat spregleda tveganje, ki ga povzročajo takšna zdravila in prispevajo k skupnemu bremenu. Namen magistrske naloge je bil ugotovitev sedativnega in antiholinergičnega bremena v Sloveniji v letu 2015. Za vrednotenje sedativnega bremena smo uporabili Model sedativnega bremena, za vrednotenje antiholinergičnega bremena pa ACB lestvico (Anticholinergic Cognitive Burden scale). Podatke smo pridobili iz baze anonimizirane evidence ZZS o izdanih zdravilih na recept iz leta 2015. Sedativnemu bremenu 3 ali več, za katerega se meni, da je klinično pomembno, je bilo izpostavljenih 7% oseb. Enak odstotek oseb je bil izpostavljen antiholinergičnemu bremenu 3 ali večjemu, ki prav tako velja za klinično pomembno. Povprečno sedativno breme pri starostnikih je bilo 3-krat večje kot pri drugih, antiholinergično breme pa je bilo pri starostnikih 2-krat večje kot pri drugih. Med najpogosteje predpisanimi ZU s sedativnim učinkom po ATC skupini so bili psiholeptiki, psihoanaleptiki in analgetiki. Najpogosteje predpisane učinkovine s sedativnim učinkom so bile tramadol v kombinaciji s paracetamolom, zolpidem in alprazolam. Po ATC skupinah je bila med najpogosteje predpisanimi ZU z antiholinergičnim učinkom večja raznolikost, prevladovali pa so antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, psiholeptiki in zdravila za bolezni sečil. Najpogosteje predpisane ZU z antiholinergičnim učinkom so bile loratadin, alprazolam in furosemid. Številne ZU, predpisane otrokom, imajo zelo omejene podatke o učinkovitosti in varnosti in se predpisujejo neodobreno. Nujna je pazljivost pri predpisovanju ZU s sedativnim oz. antiholinergičnim učinkom. Za zmanjšanje teh dveh bremen bi pomagalo, če bi bil v prihodnje razvit nek enoten sistem, ki bi omogočal dober pregled nad ZU, ki imajo sedativni oz. antiholinergični učinek. S tem bi bilo predpisovanje teh zdravil bolj nadzorovano in bolj varno.

ABSTRACT

Multimorbidity is common in advanced age, which in turn increases also the number of drugs a patient is taking. This is why patients, especially the elderly, are also exposed to higher sedative and anticholinergic load. Sedative load is a total sum of consumption of several different drugs with a sedative effect. The total sum of the drugs that show anticholinergic characteristics is called anticholinergic load. Both loads are linked to the decrease of the physical and cognitive functions, in particular in elderly patients, whose pharmacokinetics and pharmacodynamics are altered. Such drugs do not share a common pharmacology, therefore numerous drugs are not recognized as sedative or anticholinergic. Consequently the risk that such drugs represent and that contributes to the total load is often overlooked. The purpose of this master's thesis was to evaluate the sedative and anticholinergic load in Slovenia in the year 2015. To determine the sedative load we used the Sedative load model and to determine the anticholinergic load we used the ACB scale (Anticholinergic Cognitive Burden scale). The data were gathered from the Health claims data on prescription drugs obtained from the Health Insurance Institute of Slovenia from the year 2015. 7 % of people were exposed to the sedative load level 3 which is considered clinically important. The same percentage of people was exposed to the anticholinergic load level 3 or more which is also considered clinically important. The average clinical load of the elderly people was three times higher than the average load of other age groups, whereas the anticholinergic load was twice higher compared to average load of other age groups. The most frequently prescribed drugs with the sedative effect, following the ATC group, were psycholeptics, psychoanaleptics and analgesics. The most often prescribed substances with the sedative effect were tramadol in combination with paracetamol, zolpidem and alprazolam. According to the ATC groups, a large diversity was observed among the most frequently prescribed drugs with the anticholinergic effect. Predominant were antihistamines for systemic use, psycholeptics and medicines for urinary tract diseases. Most frequently prescribed substances with the anticholinergic effect were loratadine, alprazolam and furosemide. There is very limited data on the effectiveness of many drugs prescribed to children. These drugs are also usually prescribed »off-label«. Altogether, prescribing drugs with a sedative or anticholinergic effect should be performed with caution, especially in more vulnerable groups, such as elderly and children. A unified system that enables a good overview of drugs

with the sedative and anticholinergic effects would help to reduce these two loads. In that way the prescribing of such drugs could be safer and more controlled.

Seznam okrajšav

AAS – Anticholinergic Activity Scale

ABC – Anticholinergic Burden Classification

ACB – Anticholinergic Cognitive Burden Scale

ACL – Anticholinergic Loading Scale

ADS – Anticholinergic Drug Scale

ARS – Anticholinergic Risk Scale

ATC klasifikacija – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil

CBZ – centralna baza zdravil

CrAS – Clinician-rated Anticholinergic Scale

CŽS – centralno živčni sistem

DBI – Drug Burden Index

GABA – gama-amino-butirna kislina

SAA - Serum radioreceptor anticholinergic activity assay

SB – sedativno breme

SD – standardna deviacija

SmPC – povzetek glavnih značilnosti zdravila

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

TCA – triciklični antidepresivi

WHO – World Health Organization

ZDA – Združene države Amerike

ZU – zdravilna učinkovina

ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1. UVOD

Starostniki so v večini razvitih držav definirani kot osebe, ki so kronološko stare 65 let ali več (1). Ti so iz leta v leto številčnejša populacija. Pri starostnikih je pogostost predpisovanja zdravil večja kot pri drugih osebah. V letu 2015 je bilo v Sloveniji 12,8% oseb, starejših od 70 let, prejele pa so kar 35,8% od vseh predpisanih receptov (2).

S starostjo narašča tveganje za razvoj več sočasnih kroničnih obolenj. Istočasno prisotnost dveh ali več bolezni pri isti osebi imenujemo **multimorbidnost** (3). Multimorbidnost pripisujejo dobri polovici starostnikov, njene posledice pa se kažejo v zmanjšani funkcionalnosti in kakovosti življenja, večji potrebi po zdravstveni oskrbi ter s tem povezanimi večjimi stroški (4).

Z multimorbidnostjo je povezano tudi jemanje več zdravil hkrati (**polifarmakoterapija**). Za polifarmakoterapijo ni enotne definicije, največkrat pa ta pojem zasledimo v povezavi z jemanjem 5 ali več različnih zdravil hkrati (5). V raziskavi iz leta 2006, v kateri je sodelovalo 2040 oskrbovancev slovenskih domov za starejše občane, so ugotovili, da je več kot polovica oskrbovancev redno prejemale 6 ali več različnih zdravil hkrati (6).

Farmakoterapija starostnikov predstavlja poseben izziv, saj se starostniki razlikujejo od druge populacije. Staranje je fiziološki proces, ki vodi do **sprememb v telesni sestavi in delovanju organov**. Poleg funkcijskega upada je za starostnike značilen tudi **upad kognitivnih sposobnosti**. Zaradi tega se spremeni farmakokinetika in farmakodinamika. Te spremembe pa lahko **spremenijo varnost in učinkovitost zdravil**. Polimorbidnost in posledično jemanje več različnih zdravil hkrati, pa še dodatno oteži farmakoterapijo starostnikov (7). Pri starejših se neželeni stranski učinki pojavljajo 2 do 3-krat pogosteje, možne so interakcije med različnimi zdravili, dodatni problem pa je lahko še v nerazumevanju in izogibanju predpisanemu načinu uporabe zdravil (8).

1.1 SEDATIVNO BREME

Sedativno breme je posledica izpostavljenosti več različnih zdravil s sedativnim učinkom hkrati. Zlasti ogrožena populacija so starostniki, pri katerih je predpisovanje takšnih zdravil pogosto. Zaradi sprememb v farmakodinamiki in farmakokinetiki starostnikov, pa so prav oni še bolj podvrženi neželenim učinkom zdravil s sedativnim učinkom. V 9 kliničnih preiskavah so dokazali povezavo med sedativnim bremenom in neugodnimi izidi. V večini študij se za sedativno breme 3 ali več meni, da je klinično pomembno. Neželeni učinki, ki jih povezujejo s sedativnim bremenom, so upad fizikalnih in kognitivnih funkcij, povečano tveganje za padce in zlome ter večja umrljivost (9, 10).

1.1.1 Zdravila s sedativnim učinkom

Sedacija je definirana kot subjektivni občutek zaspanosti, lahko pa je tudi objektivno izmerjena kot upočasnjeno psihomotorično delovanje (9). Pomembno je tako subjektivno kot objektivno merjenje sedacije, kljub temu da nista vedno med seboj povezana. Tudi, če oseba ne občuti sedativnega učinka, ima lahko zmanjšano psihomotorično delovanje pri objektivnem testu (9, 11). Pri objektivnem merjenju sedacije se uporabljajo psihometrijski testi, ki merijo različne aspekte senzorično-motoričnih procesov, kognitivnih spretnosti, koncentracije, psihomotoričnih in motoričnih sposobnosti (12). Merjenje reakcijskega časa je tipičen primer psihometrijskega testa (9).

Sedacija je učinek mnogih psihotropikov. Včasih je imelo veliko nevroleptikov, anksiolitikov, antidepresivov in antihistaminikov močan sedativni učinek, zato so mislili, da je sedacija ključnega pomena pri učinkovitosti teh zdravil. Vendar so novejša zdravila (atipični antipsihotiki, selektivni zaviralci privzema serotonina), ki imajo mnogo manjši sedativni učinek, dokazala primerljivo učinkovitost. Sedativni učinek se vse bolj šteje za neželeni učinek, ki se ga je treba izogibati in ne kot želen učinek, zlasti pri zdravljenju motenj, kot sta anksioznost in depresija. (9)

Sedacijo sproži mnogo farmakoloških mehanizmov v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Nekateri mehanizmi so dobro poznani, drugi, kompleksnejši pa niso še popolnoma razumljeni. Spodaj so naštet glavni mehanizmi, preko katerih se sproži sedativni učinek.

- Benzodiazepini sprožijo sedacijo preko gabaergičnih receptorjev tipa A. Gama amino butirna kislina (GABA) se sintetizira iz glutamata in je glavni inhibitorni živčni

prenašalec v možganih ter deluje v več kot eni tretjini sinaps v osrednjem živčnem sistemu. GABA deluje preko treh glavnih receptorskih podtipov: GABA-A in GABA-C receptorjev, ki prenašajo hitre učinke preko kloridnega kanala in GABA-B receptorjev, ki so povezani z G-proteinom in prenašajo učinke počasneje. Ob vezavi GABA na GABA-A receptor in istočasno prisotni vezavi benzodiazepina na benzodiazepinsko alosterično vezavno mesto, se sposobnost GABA za povečanje pretoka kloridnih ionov skozi kanal še dodatno poveča. Številne druge psihoaktivne snovi, vključno z barbiturati, anestetiki in alkoholom, delujejo na ta receptorski kompleks na različne načine preko različnih vezavnih mest, vendar z enakim učinkom povečanja nevronske inhibicije (10, 11, 13).

- Sedativni učinek prve generacije antihistaminikov se sproži z antagonizmom histaminskih H₁ receptorjev v CZS, kar povzroči utrujenost in zaspanost. To lahko pojasnimo s tem, da histamin regulira cikle spanja in budnosti. Veliko psihotropnih zdravil (antipsihotiki, triciklični antidepresivi, druga generacija antidepresivov) se tudi veže na H₁ receptorje. (14)
- Opioidi sprožijo sedacijo tako, da se vežejo na μ -opioidne receptorje. Gre za skupino na G-protein vezanih receptorjev, različnih struktur, kjer so μ -receptorji odgovorni za večino analgetičnega učinka ter za večino neželenih učinkov, kot so depresija dihanja, sedacija, euforija in odvisnost. (15)
- Sedativni učinek nekaterih učinkovin je pojasnjen z delovanjem na α 1-adrenergičnih receptorje v CZS (npr. antipsihotiki). (9)
- Blokada muskarinskih receptorjev je tudi povezana s sedativnim učinkom, kljub temu, da je to primarno povezano z antiholinergičnim delovanjem. (9)

1.1.2 Modeli, po katerih vrednotimo sedativno breme

Ker zdravila s sedativnim učinkom nimajo skupne farmakologije, je vrednotenje sedativnega bremena vse prej kot preprosto. V ta namen so bili razviti štiri modeli. Vsak izmed njih ima svoje prednosti in pomanjkljivosti. Ker so bili razviti z različnimi nameni, se razlikujejo tudi učinkovine, ki so vključene v vrednotenje sedativnega bremena. V preglednici 1 so prikazane učinkovine, ki so vključene v posamezne modele. Pri DBI in Modelu zdravil, ki delujejo na CZS niso vključene sedativne točke, ker so pri računanju sedativnega bremena upoštevani samo odmerki zdravila. (10)

Preglednica I: Učinkovine, ki so vključene v posamezne modele, ki vrednotijo sedativno breme.

Razvrstitev učinkovin	Model sedativnega bremena	Sloan-ov model	DBI	Model zdravil, ki delujejo na ČŽS
Konvencionalni antipsihotiki (N05A)	ST: 2	ST: 3 *	✓	✓
Atipični antipsihotiki (N05AX)	ST: 1	ST: 3	✓	✓
Triciklični antidepresivi in neselektivni inhibitorji MAO (N06AF)	ST: 2	ST: 3 **	✓	✓
SSRI (N06AB)	ST: 1	ST: 3	✓	✓
Druga generacija antidepresivov (N06AX)	ST: 1 ***	ST: 3	✓	✓
Benzodiazepini (N05BA)	ST: 2	ST: 6	✓	✓
Drugi anksiolitiki in hipnotiki N05C in N05AX (klometiazol, korenina zdravilne špajke, barbiturati, prva generacija antihistaminikov, buspiron, kloralhidrat)	ST: 2	ST: 3 ****	✓	✗
Opioidi (N02A)	ST: 1	ST: 3	✓	✓
Antiepileptiki (N03A)	ST: 1	ST: 3	✓	✗
Antiemetiki (A04), metoklopramid (A03AC01), skopolamin (N05CC27)	ST: 1	ST: 3	✓	✗
Antispazmotiki s psihotropiki	ST: 1	✗	✓	✗
Centralno delujoči mišični relaksanti	ST: 1	✗	✓	✗
Antiholinergična antiparkinsonova zdravila (N04A)	ST: 1	ST: 3	✓	✗
Indometacin (z etilmorfinom)	ST: 1	ST: 3	✗	✗
Druge ZU, ki so vključene v model	Ksantini, antitusiki s sedacijsko komponento, antiemetiki in zdravila proti vrtohlavici (vključno s psihotropiki in kapljicami za oči) ST: 1	Donepezil, atenolol, klonidine, levodopa, doksazosin, terazosin, prazosin, ST: 1	Veliko drugih antiholinergičnih učinkovin	✗

ST - pripisane sedativne točke; ✓ - učinkovine so vključene v model; ✗ - učinkovine niso vključene v model; *razen molindon (N05AE02):6; ** (razen fenelzin (N06AF03):6); *** (razen mianserin (N06AC02):2); **** (razen difenhidramin (R06AA02) in kloralhidrat: 6)

1.1.2.1 Model sedativnega bremena

Model sedativnega bremena je bil razvit leta 2003 na podlagi podrobnega pregleda dokumentacije vseh zdravil, ki so se predpisovala na Finskem med leti 1998 in 2001. Model naj bi predstavljal celovito klasifikacijo vseh zdravil na finskem trgu (okoli 900 različnih zdravil). Zdravilne učinkovine so razvrščene v štiri skupine glede na njihov sedativni potencial. Skupina 1 predstavlja primarne sedative (40 ZU), skupina 2 vključuje zdravila s sedacijo kot pomembnim stranskim učinkom oz. preparate s sedativno komponento (80 ZU), skupina 3 vključuje zdravila s sedacijo kot morebitnim stranskim učinkom (220 ZU), v skupino 4 pa so vključena vsa zdravila, za katere nimamo podatkov o sedaciji. Pomanjkljivost metode je, da ta ne vključuje informacij o odmerkih in trajanju terapije. (16)

Klasifikacija temelji na podlagi soglasja med strokovnjaki, ki so vrednotili sedativni učinek učinkovin. Vse ZU iz skupine 1 so bile ovrednotene z dvema sedativnima točkama, ZU iz skupine 2 pa z eno sedativno točko. ZU iz skupine 3 in 4 niso bile dodeljene sedativne točke. Po tem modelu se sedativno breme izračuna s seštevkom sedativnih točk vseh zdravil, ki jih pacient prejema, po naslednji enačbi (enačba 1):

$$\text{Sedativno breme} = \sum_{k=1}^n SR_k$$

kjer je n število zdravil, SR_k (*Sedative rating*) pa predstavljajo sedativne točke za zdravilo k . (16)

Kadar so v skupno sedativno breme vključena tudi zdravila, ki se ne uporabljajo redno, so točkovana z 0,5 sedativnih točk, ne glede na to, ali zdravila sodijo v skupino 1 ali skupino 2. *Redno sedativno breme* se izračuna kot vsota sedativnih točk vseh zdravil, ki jih posameznik redno jemlje. *Skupno sedativno breme* pa se izračuna kot seštevek sedativnih točk tako zdravil, ki jih posameznik redno jemlje, kot tudi zdravil, ki jih posameznik jemlje le takrat ko je to nujno. Računanje rednega in skupnega sedativnega bremena je bilo razvito z namenom, da bi videli katera zdravila najbolj prispevajo k sedativnemu bremenu. (17)

Odkar je bil postavljen originalen model sedativnega bremena, je bilo uvedenih že veliko novih zdravil, ki izkazujejo sedativni učinek. Zato so Model sedativnega bremena leta 2011 posodobili. Za posodobitev so naredili podrobni pregled dokumentacije vseh novih zdravil na Finskem med leti 2001 in 2009. Štirje strokovnjaki so nova zdravila na podlagi pregledane literature samostojno ocenili, nato pa so na podlagi diskutiranja dodelili sedativne točke. Kot rezultat te posodobitve, je bilo v 2. skupino uvrščenih 15 ZU. (18)

V študiji, kjer so proučevali vpliv sedativnega bremena na šibkost populacije, starejše od 65 let, so model sedativnega bremena ponovno modificirali, glede na najnovejša spoznanja o sedativnih zdravilih. 2 izkušena klinična farmacevta sta individualno preučila in nato skupno dodelila sedativne točke originalnemu seznamu učinkovin. Na seznam učinkovin so bile dodane tudi nekatere nove ZU, ki izkazujejo sedativne učinke. (19)

1.1.2.2 Sloan-ov model

Leta 2008 je bil prvič objavljen Sloan-ov model, ki temelji na predhodnem Modelu sedativnega bremena. Razvit je bil z namenom kontrole za morebitno zavajanje, ki bi ga lahko povzročala sedativna in analgetična zdravila v terapevtskih preizkušanjih. Tudi v tem modelu so učinkovine razdeljene v 4 skupine, glede na njihov sedativni učinek, vendar so skupine drugače definirane kot pri modelu sedativnega bremena. Skupina 1 vključuje samo benzodiazepine, difenhidramin, fenelzin, molindon in kloralhidrat in ne vseh primarnih sedativov kot pri modelu sedativnega bremena. Vse druge učinkovine iz skupine primarnih sedativov so dodeljena v skupino 2. V skupini 2 so tudi drugi klasični antipsihotiki, triciklični antidepressivi, anksiolitiki (npr. hidroksizin). V skupino 3 sodijo zdravila s sedacijo kot morebitnim stranskim učinkom, v skupini 4 pa so vsa zdravila, za katere podatki o sedaciji niso poznani. Spremenjeno je tudi sedativno točkovanje, in sicer, učinkovine iz skupine 1 so ovrednotene s 6 sedativnimi točkami, učinkovine iz skupine 2 s 3 sedativnimi točkami ter učinkovine iz skupine 3 z 1 sedativno točko. Prednost Sloan-ovega modela je, da ta vključuje tudi podatke o odmerkih za posamezno zdravilo. Po tej metodi se skupno sedativno breme izračuna po naslednji enačbi (enačba 2):

$$SL_{ij} = \sum_{k=1}^m \frac{D_{ijk} \times SR_k}{ADMD_k}$$

kjer je SL_{ij} sedativno breme (za pacienta i na dan j), D_{ijk} predstavlja dnevni odmerek zdravila k (za pacienta i na dan j), SR_k so sedativne točke zdravila k , $ADMD_k$ pa predstavlja povprečni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila k . (20)

1.1.2.3 DBI (Drug burden index)

Leta 2007 je Hilmer z namenom ocenitve morebitnega bremena zdravila na kognitivne in fizične funkcije pri starostnikih razvil DBI model. Model je zasnovan kot vodnik, ki temelji na navodilih za predpisovanje zdravil pri starostnikih. DBI ocenjuje sedativno in antiholinergično breme. Zdravila, ki izkazujejo tako sedativno kot antiholinergično delovanje, so klasificirana kot antiholinergična zdravila pri računanju DBI. Model je bil

razvit po principu farmakološki odmerok-odzivni efekt in pri računanju vključuje odmerke zdravil. DBI je zajet v mednarodnem patentu. (21)

Na podlagi podatkov iz predhodnih študij o vplivih zdravil na fizične in kognitivne funkcije so zdravila razdelili v 3 kategorije. V 1. kategoriji so zdravila z antiholinergičnimi lastnostmi, v 2. zdravila s sedativnimi lastnostmi in v 3. kategoriji skupno število zdravil. Vse tri skupine so povezane s povečanim tveganjem neželenih učinkov zdravil, s padci in zmedenostjo pri starostnikih. Ti faktorji so upoštevani v naslednji enačbi za računanje celotnega bremena zdravil (enačba 3):

$$TDB = B_{AC} + B_S + B_{NW}$$

kjer TDB predstavlja celotno breme zdravil, B_{AC} predstavlja antiholinergično breme, B_S sedativno breme, B_{NW} pa breme števila zdravil, ki nimajo antiholinergičnih oz. sedativnih lastnosti.

Predpostavili so, da sta B_{AC} in B_S proporcionalna linearno odvisnemu modelu farmakološkega efekta E (enačba 4):

$$\frac{E}{\alpha} = \sum \frac{D}{DR_{50} + D}$$

V enačbi 4 α predstavlja proporcionalno konstanto, D dnevni odmerek in DR_{50} dnevni odmerek, ko je doseženega 50% največjega prispevka učinka zdravila v stacionarnem stanju.

Ker se DR_{50} antiholinergičnega oz. sedativnega vpliva ne da identificirati, so DR_{50} na novo opredelili z minimalnim dnevnim odmerkom δ , ki ga je odobrila FDA (Food and Drug Administration). Za računanje celotnega bremena zdravil se torej uporablja naslednja enačba (enačba 5):

$$\frac{E}{\alpha} = \sum \frac{D}{\delta + D}$$

Ta izraz predstavlja hiperbolično funkcijo in je v območju od 0 do 1 za vsako zdravilo. Z naraščanjem DBI pa upadajo rezultati fizičnih in kognitivnih funkcij (21, 22).

1.1.2.4 Model zdravil, ki delujejo na CZS

Hanlon je z namenom ugotavljanja povezave med zdravili, ki delujejo na centralni živčni sistem in različnimi neugodnimi izidi, leta 2009 razvil model zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem. Po tej metodi pod zdravila, ki delujejo na centralni živčni sistem sodijo

naslednje skupine zdravil: agonisti opioidnih receptorjev, agonisti benzodiazepinskih receptorjev, antidepresivi in antipsihotiki.

Standardiziran dnevni odmerek se izračuna po naslednji enačbi (enačba 6):

$$SDD = \frac{D}{MED}$$

kjer je *SDD* standardiziran dnevni odmerek, *D* dnevni odmerek in *MED* minimalni efektivni odmerek na dan, priporočen za starostnike. Standardiziran dnevni odmerek zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem pa se izračuna kot vsota *SDD*-jev posameznih skupin (23, 24).

Vse zgoraj našteje metode se uporabljajo za vrednotenje sedativnega bremena, vendar se v mnogih aspektih razlikujejo, kar je posledica tega, da so bile metode razvite z različnimi nameni. Metode se razlikujejo po njihovi kompleksnosti, učinkovinah, ki so vključene v vrednotenje, sedativnem točkovanju in vključenosti/izključenosti odmerka zdravila pri vrednotenju sedativnega bremena. (10)

Linjakumpu je razvil Model sedativnega bremena z namenom ustvarjanja celovite klasifikacije učinkovin, ki imajo sedativne učinke, vključno z učinkovinami za somatske bolezni. Sloan je Model sedativnega bremena prilagodil za uporabo sedativnih in analgetičnih zdravil pri analizah v kliničnih preizkušanjih. Hilmer je razvil DBI kot orodje za vrednotenje bremena (sedativnega, antiholinergičnega in bremena števila zdravil) zdravil. (10)

Kot je razvidno iz preglednice 1, Model sedativnega bremena vključuje največ razredov učinkovin, Model zdravil, ki delujejo na CŽS pa jih pokriva najmanj. DBI vključuje tudi antiholinergične učinkovine, zato moramo pri primerjanju rezultatov po različnih metodah upoštevati tudi ta faktor, saj so zdravila, ki imajo tako sedativne kot antiholinergične učinke, v DBI modelu klasificirana kot antiholinergična. To pomeni, da je zelo težko interpretirati ali so neželeni izidi posledica antiholinergičnega ali sedativnega učinka. (10)

Modeli se razlikujejo tudi po sedativnem točkovanju učinkovin, glede na njihov sedativni potencial. Sedativno točkovanje vključujeta samo Model sedativnega bremena in Sloan-ov model. (10)

Izmed vseh štirih metod, samo Model sedativnega bremena pri vrednotenju ne vključuje odmerka zdravila. Vključitev odmerka v vrednotenje sedativnega bremena pa je pomemben faktor. Pri razvijanju DBI modela, so avtorji testirali model z in brez vključitve odmerka. Ugotovili so, da je povezava med rezultati DBI in fizičnimi in kognitivnimi motnjami močnejša, kadar je v vrednotenje vključen tudi odmerek. Po drugi strani pa vključitev odmerka v vrednotenje sedativnega bremena lahko omejuje farmakoepidemiološko raziskavo, saj veliko registrov in baz predpisanih receptov ne vključuje podatkov o odmerkih zdravil. (10)

Do danes nobeden izmed modelov za vrednotenje sedativnega bremena ni bil preizkušen v klinični praksi. Da bi te metode služile kot pomoč pri predpisovanju zdravil v vsakdanji praksi, so nujne še mnoge izboljšave in raziskave o zdravilih s sedativnimi učinki ter njihovimi vplivi. (10)

V preglednici 2 so predstavljene glavne razlike med modeli za vrednotenje sedativnega bremena.

Preglednica II: Glavne razlike med modeli, ki vrednotijo sedativno breme.

	Model sedativnega bremena (2003)	Sloan-ov model (2008)	DBI (2007)	Model zdravil, ki delujejo na ČŽS (2009)
Država	Finska	ZDA	Avstralija	ZDA
Sedativno točkovanje	da	da	ne	ne
Vključitev odmerka	ne	da	da	da
Število vključenih ZU s sedativnim učinkom	340	106	128	53

1.2 ANTIHOLINERGIČNO BREME

Veliko zdravil, ki se pogosto predpisujejo starostnikom, sama po sebi niso prepoznana kot antiholinergična, zato se tudi predpisujejo glede na njihove terapevtske koristi. Prav zaradi tega se velikokrat spregleda tveganje, ki ga povzročajo zdravila, ki imajo antiholinergične učinke in prispevajo k skupnemu antiholinergičnemu bremenu. Antiholinergično breme je močno povezano z upadom fizičnih in kognitivnih funkcij, zlasti pri starostnikih (25, 26).

1.2.2 Zdravila z antiholinergičnim učinkom

Antiholinergik ali holinergični antagonist je učinkovina, ki z vezavo na holinergične (muskarinske ali nikotinske) receptorje zavira delovanje neurotransmitterja acetilholina v osrednjem in obkrajnem živčevju (27). Antiholinergiki selektivno zavrejo vezavo živčnega prenašalca acetilholina na receptorje v živčnih celicah in s tem zavrejo proženje parasimpatičnih živčnih impulzov, ki so sicer odgovorni za nehotene gibe gladkega mišičja v prebavilih, sečilih, pljučih ...

Glede na specifičnost zaviranja acetilholinskih receptorjev, antiholinergike razdelimo v 3 skupine (28):

- **antimuskariniki** zavirajo muskarinske receptorje, ki so zlasti v osrednjem živčevju,
- **ganglijski zaviralci** preprečujejo prenos dražljajev v ganglijih avtonomnega živčevja in delujejo kot antagonisti na nikotinskih receptorjih,
- **zaviralci živčno-mišičnega stika** prav tako zavirajo nikotinske receptorje, a na stiku živcev z mišicami.

Znano je, da imajo antiholinergični učinek antiholinergiki, TCA, antiparkinsoniki, antispazmotiki, antipsihotiki, antiparkinsoniki, antiaritmiki in 1. generacija agonistov histaminskih receptorjev. Vendar pa ni povsem znano, katera zdravila tudi prispevajo k antiholinergičnemu bremenu. V študiji, kjer so testirali in vitro antiholinergično delovanje 25 najbolj pogosto predpisanih zdravil (za katere same po sebi ne velja, da so antiholinergična zdravila) za starejšo populacijo, so ugotovili, da je 14 zdravil izkazovalo in vitro antiholinergično delovanje, 10 izmed teh 14 je imelo velik prispevek k antiholinergičnemu bremenu. (26)

Z omejevanjem predpisovanja zdravil z antiholinergičnim učinkom se zmanjšajo tveganja za upad fizikalnih in kognitivnih funkcij ter zmanjša se verjetnost za demenco. Izboljša se lahko kratkoročni spomin, zmedenost, delirij ter kakovost življenja. Zato mora biti predpisovanje teh zdravil dobro premišljeno in utemeljeno, še zlasti pri starostnikih in osebah, ki imajo genetsko povečano tveganje za kognitivne motnje (29, 30).

1.2.2 Vrednotenje antiholinergičnega bremena

Ugotavljanje antiholinergičnih učinkov raznim učinkovinam je mogoče na tri načine:

- 1) Merjenje antiholinergične aktivnosti radioreceptorjev s sredstvom – »*Serum radioreceptor anticholinergic activity assay*« (SAA);
- 2) *In vitro* merjenje afinitete učinkovin do muskarinskih receptorjev;
- 3) Klasifikacije učinkovin z antiholinergičnimi lastnostmi, ki temeljijo na dokazih in mnenjih strokovnjakov.

Prva metoda SAA vrednoti celotno antiholinergično breme posameznika, ki je posledica vseh zdravil in njihovih metabolitov. Kot sredstvo, ki ima veliko specifično afiniteto do muskarinskih receptorjev in tekmuje z antiholinergičnimi učinkovinami, se uporablja 3-kinuklidinil benzilat. V študijah, ki so bile opravljene, pa ni prave povezave med SAA in kognitivnimi motnjami. V nekaterih študijah so poročali o kognitivnih motnjah kljub normalnim koncentracijam sredstva, v več epidemioloških študijah pa s tem testom niso ugotovili slabšanja kognitivnih funkcij kot posledico antiholinergičnega bremena. (31)

Pri drugi metodi gre tudi za merjenje koncentracij SAA, vendar na *in vitro* vzorcih – raziskave *in vitro* na možganskih receptorjih pri podganah. Posledično lahko sklepamo na potencialne antiholinergične učinke v človeških možganih. Ker je SAA lahko posledica zdravil, endogenih snovi in stresa, pa ne moremo točno opredeliti antiholinergičnega bremena, ki ga povzročajo zdravila. (32)

Za vrednotenje skupnega antiholinergičnega bremena je klinično najbolj pomembna tretja metoda, vendar ni standardizirana. Uporabljajo se različne lestvice, ki opredeljujejo katere učinkovine imajo antiholinergičen učinek in kako močen je le-ta. Najpomembnejše lestvice, ki temeljijo na predhodnih študijah in mnenju strokovnjakov so **ADS** (Anticholinergic Drug Scale), **ABC** (Anticholinergic Burden Classification), **CrAS** (Clinician-rated Anticholinergic Score), **ARS** (Anticholinergic Risk Scale), **ACB** (Anticholinergic Cognitive

Burden Scale), **AAS** (Anticholinergic Activity Scale) in **ACL** (Anticholinergic Loading Scale). (25)

1.2.2.1 Anticholinergic drug scale (ADS)

Lestvico ADS je leta 2006 razvil Carnahan in temelji na mnenju strokovnjakov. Učinkovine razporeja v 4 kategorije in dodeljuje antiholinergične točke (0-3) glede na antiholinergični potencial učinkovin, kjer 0 točk pomeni brez antiholinergičnega učinka, 3 točke pa močen antiholinergičen učinek. Vključuje 117 učinkovin z antiholinergičnim učinkom. V študijah, ki so bile opravljene, so ugotovili povezavo med antiholinergičnim bremenom (vrednotenem po ADS) in slabšanjem kognitivnih in fizičnih funkcij, tveganjem za hospitalizacijo in večjo umrljivostjo pri starostnikih. (25)

1.2.2.2 Anticholinergic burden classification (ABC)

Ancelin je leta 2006 razvil ABC lestvico, ki temelji na koncentracijah SAA in mnenju strokovnjakov. Učinkovine razporeja v 4 kategorije in dodeljuje antiholinergične točke (0-3) glede na antiholinergični potencial učinkovin, kjer 0 točk pomeni brez antiholinergičnega učinka, 3 točke pa močen antiholinergičen učinek. Vključuje 27 učinkovin z antiholinergičnim učinkom. (25)

1.2.2.3 Clinician-rated anticholinergic score (CrAS)

Leta 2008 je Han modificiral že obstoječo antiholinergično lestvico ADS in objavil CrAS lestvico. Lestvica učinkovine razporeja v 4 kategorije in dodeljuje antiholinergične točke (0-3) glede na antiholinergični potencial učinkovin, kjer 0 točk pomeni brez antiholinergičnega učinka, 3 točke pa močen antiholinergičen učinek. Vključuje 60 učinkovin z antiholinergičnim učinkom in temelji na predhodno objavljenih lestvicah in mnenju strokovnjakov. V kliničnih raziskavah so dokazali povezavo med antiholinergičnim bremenom (vrednotenem po CrAS) in slabšanjem kognitivnih in fizičnih funkcij. (25)

1.2.2.4 Anticholinergic risk scale (ARS)

Rudolf je leta 2008 razvil nov sistem točkovanja antiholinergičnih učinkovin na podlagi podrobnega pregleda literature za 500 učinkovin, ki naj bi imele antiholinergični potencial. Lestvica učinkovine razporeja v 4 kategorije in dodeljuje antiholinergične točke (0-3) glede na antiholinergični potencial učinkovin, kjer 0 točk pomeni brez antiholinergičnega učinka, 3 točke pa močen antiholinergičen učinek. Vključuje 49 učinkovin z antiholinergičnim učinkom. Z uporabo ARS so v kliničnih raziskavah ugotovili povezavo med antiholinergičnim bremenom in slabšanjem kognitivnih in fizičnih funkcij, slabšo kakovost življenja, daljše obdobje hospitaliziranosti in večjo umrljivost. (25)

1.2.2.5 Anticholinergic Cognitive burden scale (ACB)

Boustani je leta 2008 razvil ACB lestvico, ki temelji na sistematskem pregledu literature vseh učinkovin z znanim antiholinergičnim potencialom. Lestvica ACB vključuje 88 učinkovin z antiholinergičnim učinkom, ki imajo dokazan negativni vpliv na kognitivne funkcije. Učinkovine so razdeljene v 4 kategorije, antiholinergični učinek pa se točkuje (0-3), kjer 0 točk pomeni brez antiholinergičnega učinka, 3 točke pa močen antiholinergičen učinek. S kliničnim raziskavami, ki antiholinergično breme vrednotijo po ACB lestvici, so dokazali povezavo s slabšanjem fizičnih funkcij. (25)

1.2.2.6 Anticholinergic activity scale (AAS)

Leta 2010 je Ehrt razvil lestvico AAS. Lestvica temelji na že obstoječih dokazih o učinkovinah z antiholinergičnim učinkom in na mnenju strokovnjakov. Učinkovine razporeja v 5 kategorij in dodeljuje antiholinergične točke (0-4) glede na antiholinergični potencial učinkovin, kjer 0 točk pomeni brez antiholinergičnega učinka, 4 točke pa močen antiholinergičen učinek. Vključuje 99 učinkovin z antiholinergičnim učinkom. S to lestvico so dokazali povezavo med antiholinergičnim bremenom in slabšanjem kognitivnih funkcij. (25)

1.2.2.7 Anticholinergic loading scale (ACL)

ACL je leta 2011 razvil Sittironnarit in temelji na že obstoječih antiholinergičnih lestvicah in mnenju strokovnjakov. Učinkovine so razdeljene v 4 kategorije, antiholinergični učinek pa se točkuje (0-3), kjer 0 točk pomeni brez antiholinergičnega učinka, 3 točke pa močen antiholinergičen učinek. Lestvica vključuje 49 učinkovin z antiholinergičnim učinkom. Tako kot pri AAS, je tudi pri tej lestvici dokazana le povezava med antiholinergičnim bremenom in slabšanjem kognitivnih funkcij. (25)

Izmed vseh naštetih antiholinergičnih lestvic, je lestvica ACB največkrat validirana s kliničnimi študijami (25). Antiholinergično breme se pri njej izračuna kot vsota antiholinergičnih točk vseh zdravil, ki jih posameznik prejema. Kadar je rezultat 3 ali več, se za antiholinergično breme meni, da je klinično pomembno (33). Glede na to, da se lestvice za vrednotenje med seboj razlikujejo, je težko primerjati rezultate, ki jih dobimo po različnih lestvicah ter po modelu DBI. Za bolj točen rezultat bi morali izračunati antiholinergično breme po različnih metodah in to primerjati s kliničnimi izidi posameznika (34).

Za vrednotenje antiholinergičnega bremena se uporablja tudi DBI (Drug Burden Index) model, ki je opisan v predhodnem poglavju pri vrednotenju sedativnega bremena.

V naslednji preglednici 3 so predstavljene glavne razlike med različnimi antiholinergičnimi lestvicami in DBI modelom za vrednotenje antiholinergičnega bremena.

Preglednica III: Glavne razlike med lestvicami in modeli za vrednotenje antiholinergičnega bremena.

	ADS (2006)	ABC (2006)	CrAS (2008)	ARS (2008)	ACB (2008)	AAS (2010)	ACL (2011)	DBI (2007)
Država	ZDA	Francija	ZDA	ZDA	ZDA	Norveška	Avstralija	Avstralija
Antiholi- nergično točkovanje	da	da	da	da	da	da	da	ne
Vključitev odmerka	da	ne	ne	ne	ne	ne	ne	da
Št. vključenih ZU z antiholi- nergičnim učinkom	117	27	60	49	88	99	49	128

2. NAMEN DELA

Namen naloge je ugotovitev sedativnega in antiholinergičnega bremena v letu 2015 v Sloveniji. Naš cilj je analizirati število bolnikov s sedativnim in antiholinergičnim bremenom po starostnih skupinah in geografskih regijah ter ugotoviti, katere so najpogosteje predpisane učinkovine s sedativnim in katere z antiholinergičnim učinkom. Poleg učinkovin bomo predstavili tudi najpogosteje predpisane učinkovine glede na ATC skupine.

Bremeni bomo vrednotili s pomočjo uveljavljenih modelov in lestvic (Model sedativnega bremena, »Anticholinergic Cognitive Burden scale«), ugotovili pa ju bomo na bazi anonimizirane evidence ZZZS o izdanih zdravilih na recept iz leta 2015.

3. METODE

Osnovni vir podatkov za izvedbo magistrske naloge je predstavljala anonimizirana evidenca Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdanih zdravilih na recept iz leta 2015 v elektronski obliki. Analizo smo opravili s pomočjo računalniškega statističnega programa IBM SPSS, uporabili smo verzijo 22. Za pridobivanje podatkov iz zbirke smo v SPSS-u v vrsticah pisali ukaze oziroma sintakse (ang. »syntax«), ki so nam zagotovili ponovljivost ter nadzor napak pri analizi. S temi postopki lahko kasneje izvedemo enake analize tudi na novejših zbirkah podatkov. Zaradi obsežnosti in boljše preglednosti so ti postopki navedeni v PRILOGI III. Za izdelavo grafov smo uporabili program Microsoft Excel.

Zbirka podatkov je sestavljena iz stolpcev in vrstic, kjer vsaka vrstica predstavljala enkratno izdajo zdravila na recept, stolpci pa različne spremenljivke. Spodaj so navedene spremenljivke, ki smo jih uporabili za našo analizo:

- Oseba – oseba, kateri je bil predpisan recept (anonimna šifra, ki je bila za posameznika skozi celo leto enaka)
- SPOLoseba – spol osebe
- LETOoseba – leto rojstva osebe
- DATUMizdaja – datum izdaje recepta
- BARVARp – vrsta recepta
- ATCaktual – 7-mestna oznaka zdravilne učinkovine, določena po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji
- STATREGoseba – statistična regija osebe (Pomurska, Podravska, Koroška, Savinjska, Zasavska, Spodnje posavska, Jugovzhodna Slovenija, Osrednjeslovenska, Gorenjska, Notranjsko-kraška, Goriška, Obalno-kraška)

Analizo smo izvedli v treh delih. V prvem delu smo naredili splošno analizo vseh izdanih receptov, v drugem delu analizo sedativnega bremena, v tretjem delu pa analizo antiholinergičnega bremena. Vse analize zdravil smo delali z ATC-oznaki.

3.1 SPLOŠNA ANALIZA IZDANIH RECEPTOV

Najprej smo naredili količinsko analizo vseh izdanih receptov (**POSTOPEK 1.1**). Zanimalo nas je, koliko je bilo izdanih receptov v Sloveniji v letu 2015. Pri vrsti recepta so poleg zelenih receptov opisani tudi osebni recepti zdravnika in zeleni recepti, katerih zdravila se izdajo iz depoja. Zaradi minimalnega vpliva na končne rezultate smo se odločili, da v nadaljevanju vrednotimo vse tipe receptov skupaj.

Osebe smo opredelili preko spola, starosti in statistične regije in primerjali podatke o izdanih receptih.

Iz podatka o spolu oseb smo izračunali, kakšen je delež moških in žensk (**POSTOPEK 1.2**) in ugotovili število ter delež števila izdanih receptov (**POSTOPEK 1.4 in 1.4.1**) in povprečno število različnih zdravil na osebo (**POSTOPEK 1.5 in POSTOPEK 1.5.1**) za vsak spol posebej.

Starost oseb smo izračunali s pomočjo podatka o letnici rojstva tako, da smo od leta 2015 odšteli letnico rojstva. Nato smo izračunali še številčno porazdelitev oseb po starosti (**POSTOPEK 1.3**). Vpeljali smo tudi nove spremenljivke (»starostnirazred1«, »starostnirazred2« in »starostnirazred3«) in osebe razdelili v različne starostne skupine:

- Starostni razred 1 (**POSTOPEK 1.3.1**) - otroci (0-18 let), odrasli (19-64 let), starostniki (65 let in več)
- Starostni razred 2 (**POSTOPEK 1.3.2**) - 1 (0-9 let), 2 (10-19 let), 3 (20-29 let), 4 (30-39 let), 5 (40-49 let), 6 (50-59 let), 7 (60-69 let), 8 (70-79 let), 9 (80-89 let), 10 (90 let in več)
- Starostni razred 3 (**POSTOPEK 1.3.3**) - drugi (0-64 let), starostniki (65 let in več)

Ugotovili smo število in delež izdanih receptov (**POSTOPEK 1.4.2**) ter povprečno število različnih zdravil na osebo za vsako starostno skupino (**POSTOPEK 1.5.2**).

Za posamezno regijo smo izračunali število in delež izdanih receptov (**POSTOPEK 1.4.3**) ter povprečno število različnih zdravil na osebo (**POSTOPEK 1.5.3**).

3.2 ANALIZA SEDATIVNEGA BREMENA

Sedativno breme smo ovrednotili po Modelu sedativnega bremena. Zdravila so pri tem modelu razvrščena v štiri skupine glede na njihov sedativni potencial. Skupina 1 predstavlja primarne sedative, skupina 2 vključuje zdravila s sedacijo kot pomembnim stranskim učinkom oz. preparate s sedativno komponento, skupina 3 vključuje zdravila s sedacijo kot morebitnim stranskim učinkom, v skupino 4 pa so vključena vsa zdravila, za katere nimamo podatkov o sedaciji. Zdravila iz skupine 1 so ovrednotena z dvema sedativnima točkama, zdravila iz skupine 2 pa z eno sedativno točko. Zdravila iz skupine 3 in 4 nimajo dodeljenih sedativnih točk. Po tem modelu se sedativno breme izračuna s seštevkom sedativnih točk vseh zdravil, ki jih pacient prejema. Kadar je rezultat seštevka sedativnega bremena 3 ali več, velja mnenje, da je to klinično pomembno.

Izdane recepte smo kategorizirali glede na četrti in peti nivo ATC klasifikacije. Vse ATC kode za učinkovine s sedativnim učinkom smo poiskali v CBZ (Centralni bazi zdravil) in v SPSS-u ustvarili novo spremenljivko (»SEDATIVNIMODEL«), kjer smo vsem učinkovinom pripisali ustrezne sedativne točke na podlagi Modela sedativnega bremena (**POSTOPEK 2.1**). Nato smo osebam izračunali sedativno breme (**POSTOPEK 2.2**). Osebe smo tako kot pri splošni analizi opredelili preko spola, starostnih skupin in statističnih regij ter primerjali rezultate.

Izračunali smo povprečno sedativno breme in ga primerjali glede na spol (**POSTOPEK 2.2.1**), starost (**POSTOPEK 2.2.2**) in statistične regije (**POSTOPEK 2.2.3**).

Zanimalo nas je tudi število in delež oseb, ki so imele izdano vsaj eno zdravilo s sedativnim učinkom (iz skupine 1 ali 2 Modela sedativnega bremena) in število in delež oseb, ki je imelo sedativno breme 3 ali več (**POSTOPEK 2.3**).

Ugotavljali smo še, katere učinkovine so najpogosteje predpisane iz skupine 1 (**POSTOPEK 2.4**) in iz skupine 2 (**POSTOPEK 2.5**) po Modelu sedativnega bremena. Za vsako skupino smo ustvarili novo bazo in izračunali število ter delež receptov glede na celoto. Pogledali smo tudi, v katere skupine zdravil po ATC je sodilo 10 najpogosteje predpisanih učinkovin iz skupine 1 in skupine 2. Opisane analize smo ponovili še na različnih starostnih skupinah.

3.3 ANALIZA ANTIHOLINERGIČNEGA BREMENA

Antiholinergično breme smo ovrednotili po lestvici ACB («Anticholinergic Cognitive Burden scale»). Zdravila so pri ACB ovrednotena z 0-3 točkami, glede na to kakšen antiholinergični učinek imajo. Antiholinergično breme se izračuna kot vsota antiholinergičnih točk vseh zdravil, ki jih posameznik prejema. Kadar je rezultat 3 ali več, se za antiholinergično breme meni, da je klinično pomembno.

Izdane recepte smo kategorizirali glede na peti nivo ATC klasifikacije. ATC kode za učinkovine z antiholinergičnim učinkom smo poiskali v CBZ in v SPSS-u ustvarili novo spremenljivko («TOCKEACB»), kjer smo vsem učinkovinam pripisali ustrezne antiholinergične točke na podlagi ACB lestvice (**POSTOPEK 3.1**). Vsaki osebi smo izračunali antiholinergično breme (**POSTOPEK 3.2**) in ustvarili novo bazo («bazaOSEB»), kjer je bila vsaka oseba definirana samo enkrat, s podatki o spolu, starosti, starostni skupini, statistični regiji, sedativnem in antiholinergičnem bremenu. V tej bazi smo primerjali, kako se antiholinergično breme razlikuje med spoloma, starostnimi skupinami in statističnimi regijami.

Nato smo izračunali še povprečno antiholinergično breme in ga primerjali glede na spol (**POSTOPEK 3.2.1**), starost (**POSTOPEK 3.2.2**) in statistične regije (**POSTOPEK 3.2.3**).

Pogledali smo še, katere učinkovine s 3 antiholinergičnimi točkami so bile najpogosteje predpisane in kako so se te razlikovale pri otrocih, odraslih in starostnikih. Ustvarili smo novo bazo, v kateri so bile samo učinkovine s 3 antiholinergičnimi točkami in pogledali, katere so bile najpogosteje predpisane (**POSTOPEK 3.3**). Pri vsaki osebi smo posamezno učinkovino šteli samo enkrat. Enak postopek smo ponovili še za učinkovine z 2 antiholinergičnima točkama (**POSTOPEK 3.4**) in učinkovine z 1 antiholinergično točko (**POSTOPEK 3.5**).

4. REZULTATI

4.1 ANALIZA OSNOVNIH PODATKOV

Naredili smo količinsko analizo izdanih receptov v Sloveniji v letu 2015. Vse skupaj je bilo v letu 2015 izdanih 16.361.172 receptov. Večina receptov, 16.278.356 (99,5%) je bilo ZZZS navadnih zelenih receptov, 347.120 (0,3%) ZZZS osebnih receptov zdravnika (210. člen) in 35.696 (0,2%) ZZZS navadnih zelenih receptov-zdravil, izdanih iz depoja.

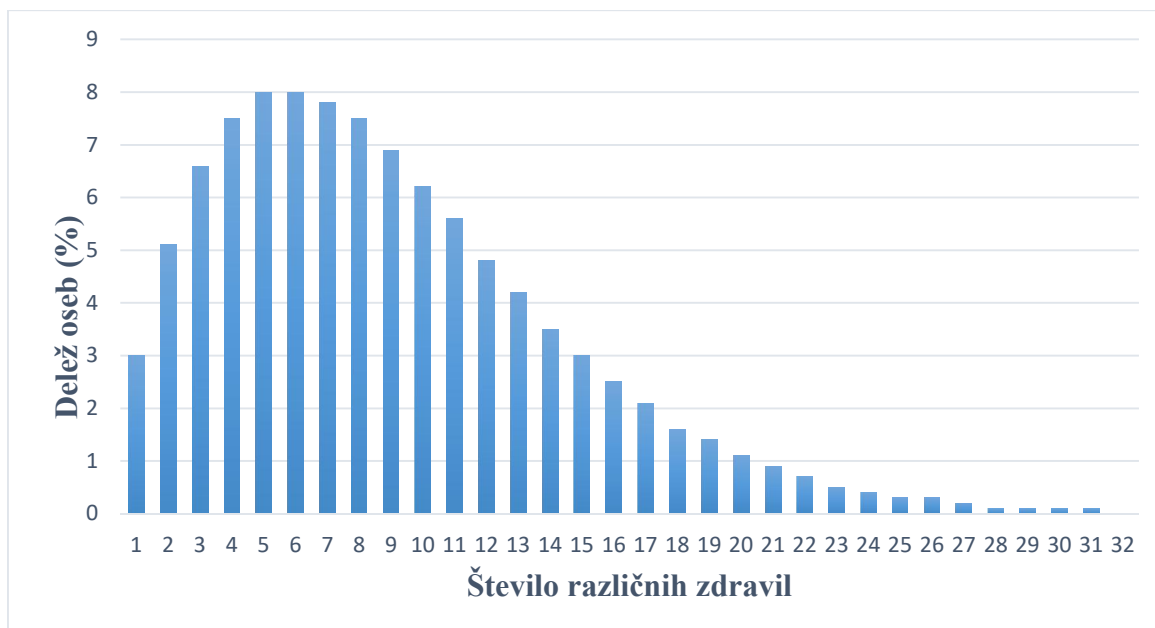
Med prejemniki receptov je bilo 1.480.061 bolnikov, od tega 557.643 (44,4%) moških in 822.418 (55,6%) žensk. Povprečna starost bolnikov je bila 45,8 let s standardno deviacijo 23,985, mediano 48, v razponu od 0 do 108 let.

Preglednica IV: Podatki o številu in deležu izdanih receptov v letu 2015 glede na spol in starostne skupine.

	OSEBE		RECEPTI	
	N	%	N	%
SPOL				
Moški	657.643	44,4	6.867.065	42,0
Ženski	822.418	55,6	9.494.107	58,0
STAROSTNI RAZRED 1				
otroci	247.942	16,7	1.054.459	6,4
odrasli	866.951	58,6	7.403.569	45,3
starostniki	365.168	24,7	7.903.144	48,3
SKUPAJ	1.480.061	100	16.361.172	100

Preglednica V: Povprečno število različnih zdravil na osebo v letu 2015 glede na spol in starostne skupine.

	ŠTEVILO RAZLIČNIH ZDRAVIL NA OSEBO				
	Povprečje	SD	Mediana	Min	Max
SPOL					
Moški	4,487	3,910	3	1	41
Ženski	5,119	4,245	4	1	49
STAROSTNI RAZRED 1					
otroci	2,976	2,145	2	1	27
odrasli	4,084	3,449	3	1	49
starostniki	7,893	4,911	7	1	46
VSE OSEBE	4,838	4,112	4	1	49



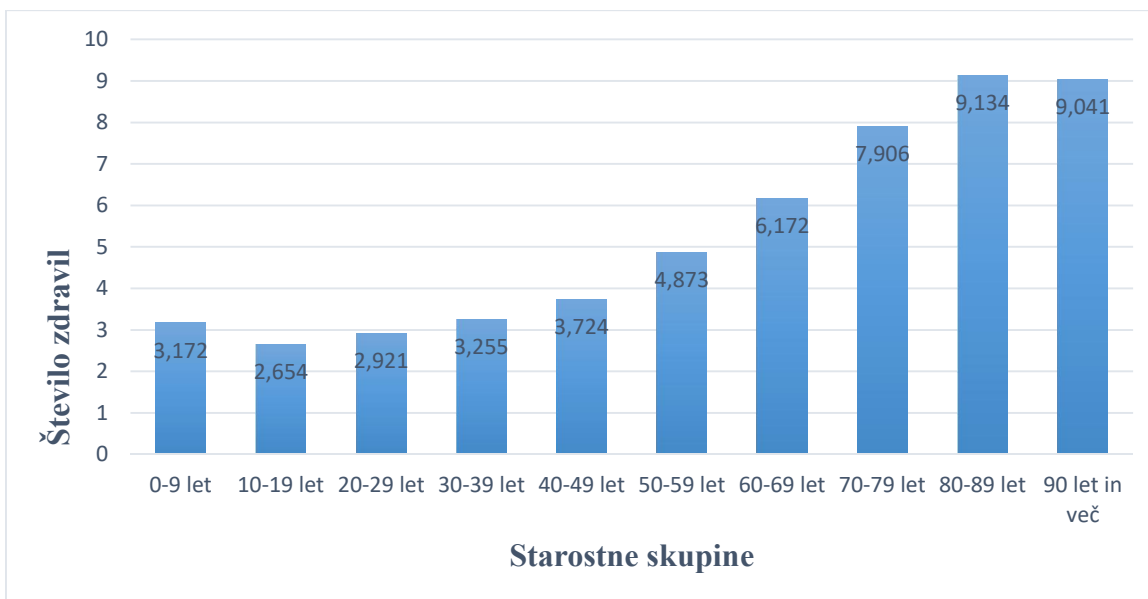
Slika 1: Deleži oseb v odvisnosti od števila različnih zdravil.

Povprečno število različnih zdravil na osebo je bilo pri moških 4, v razponu od 1 do 31. Pri ženskah je bilo povprečno število različnih zdravil 5, v razponu od 1 do 49.

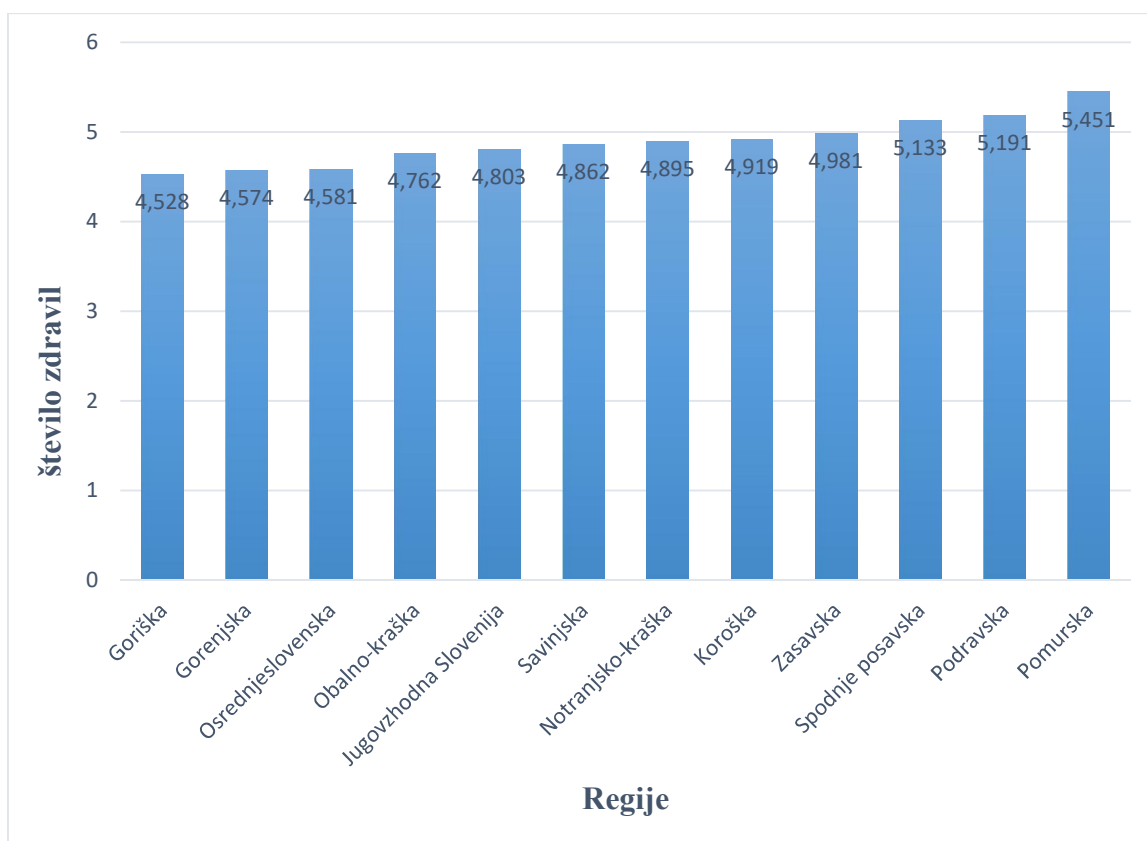
Pri otrocih je bilo povprečno število različnih zdravil na osebo 3, v razponu od 1 do 27, pri odraslih 4, v razponu od 1 do 49, pri starostnikih pa 8, v razponu od 1 do 46.

Povprečno število predpisanih zdravil narašča s starostjo. Osebe, starejše od 60 let, so imele povprečno predpisano 6 in več zdravil (slika 2).

Povprečje predpisanih zdravil med statističnimi regijami se ni bistveno razlikovalo. Najmanjše je bilo v Goriški regiji (5 s standardno deviacijo 3,932), največje pa v Pomurski regiji (4 s standardno deviacijo 4,415) (Slika 3).



Slika 2: Povprečno število različnih zdravil na osebo v letu 2015 glede na starostne skupine.



Slika 3: Povprečno število različnih zdravil na osebo v letu 2015 glede na statistične regije.

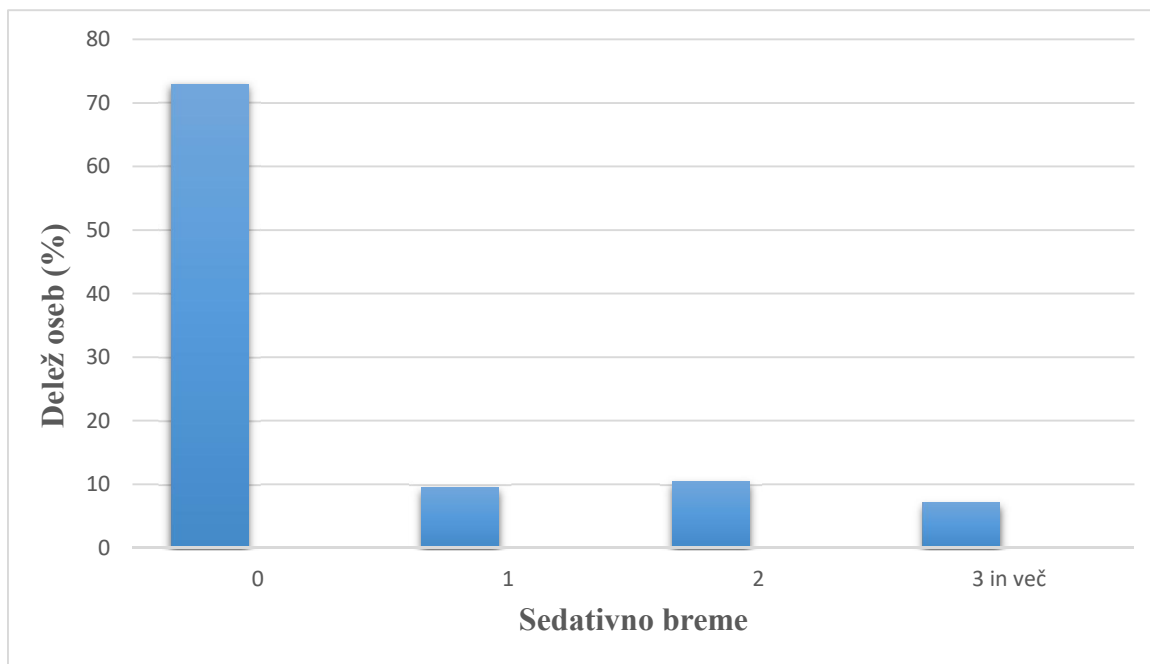
4.2 SEDATIVNO BREME

4.2.1 Splošna izpostavljenost sedativnemu bremenu

Od vseh oseb, ki so v letu 2015 prejele zdravilo na recept, 72,9% ni bilo izpostavljenih sedativnemu bremenu. Takih je bilo 77,2% moških in 69,5% žensk. Slaba desetina (9,5%) bolnikov je bila izpostavljena sedativnemu bremenu 1. 10,4% bolnikov je bilo izpostavljenih sedativnem bremenu 2, 7,1% bolnikov pa je bilo izpostavljenih sedativnemu bremenu 3 ali večjemu.

Preglednica VI: Podatki o sedativnemu bremenu oseb glede na spol.

SEDATIVNO BREME	Moški		Ženske		Vse osebe	
	N	%	N	%	N	%
0	507953	77,2	571266	69,5	1079219	72,9
1	60650	9,2	80084	9,7	140734	9,5
2	52627	8,0	101932	12,4	154559	10,4
3	15824	2,4	32497	4,0	48321	3,3
4	10102	1,5	18980	2,3	29082	2,0
5	4407	0,7	8330	1,0	12737	0,9
6	2739	0,4	4490	0,5	7229	0,5
7	1367	0,2	2245	0,3	3612	0,2
8	856	0,1	1265	0,2	2121	0,1
9	440	0,1	639	0,1	1079	0,1
10 in več	678	0,0	690	0,0	1368	0,1
3 in več	36413	5,5	69136	8,4	105549	7,1
Skupaj	657643	100	822418	100	1480061	100



Slika 4: Deleži oseb, ki imajo sedativno breme 0, 1, 2 in 3 ali več.

Velika večina otrok je imela sedativno breme manj kot 1, v nasprotju s starostniki, pri katerih je bila skoraj polovica oseb izpostavljena sedativnemu bremenu. Skoraj 15% starostnikov je bilo izpostavljenih sedativnem bremenu 3 ali več.

Preglednica VII: Podatki o sedativnem bremenu oseb glede na starostne skupine.

SEDATIVNO BREME	STAROSTNE SKUPINE					
	Otroci		Odrasli		Starostniki	
	N	%	N	%	N	%
0	242481	97,9	650447	75,0	186291	51,0
1	2521	1,0	85692	9,9	52521	14,4
2	2234	0,9	78873	9,1	73452	20,1
3	421	0,2	22842	2,6	25058	6,9
4	163	0,1	13819	1,6	15100	4,1
5	74	0	6166	0,7	6497	1,8
6	24	0	3923	0,5	3282	0,9
7	10	0	2134	0,2	1468	0,4
8	8	0	1310	0,2	803	0,2
9	3	0	704	0,1	372	0,1
10 in več	3	0	1041	0,1	324	0,1
3 in več	706	0,3	51939	6,0	52904	14,5
Skupaj	147942	100	866951	100	365168	100

Preglednica VIII: Povprečno sedativno breme glede na spol in starostne skupine.

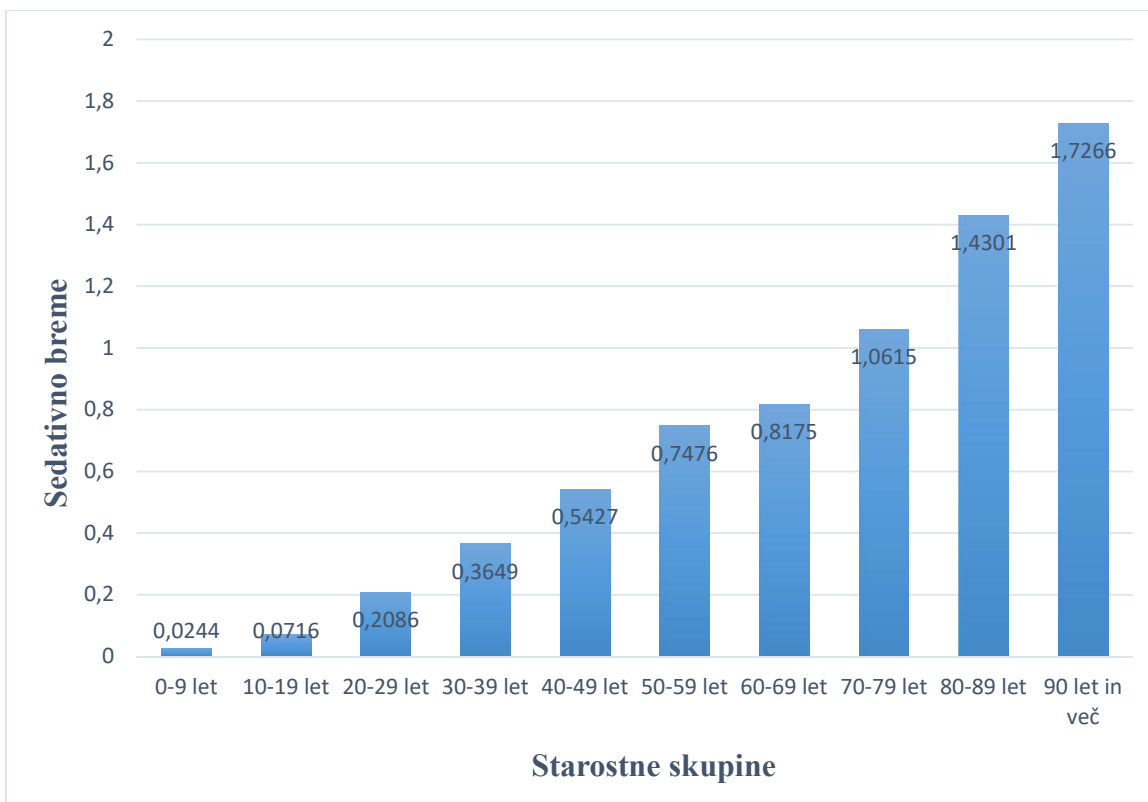
	SEDATIVNO BREME			
	povprečje	SD	min	max
SPOL				
m	0,487	1,153	0	20
ž	0,687	1,302	0	20
STAROSTNI RAZRED 1				
otroci	0,0388	0,297	0	13
odrasli	0,537	1,204	0	20
starostniki	1,125	1,501	0	18
VSE OSEBE	0,598	1,242	0	20

Povprečno sedativno breme v letu 2015 je bilo pri moških 0,487, s standardno deviacijo 1,153, pri ženskah pa 0,687, s standardno deviacijo 1,302. Tako pri moških kot pri ženskah, je bil razpon od 0 do 20.

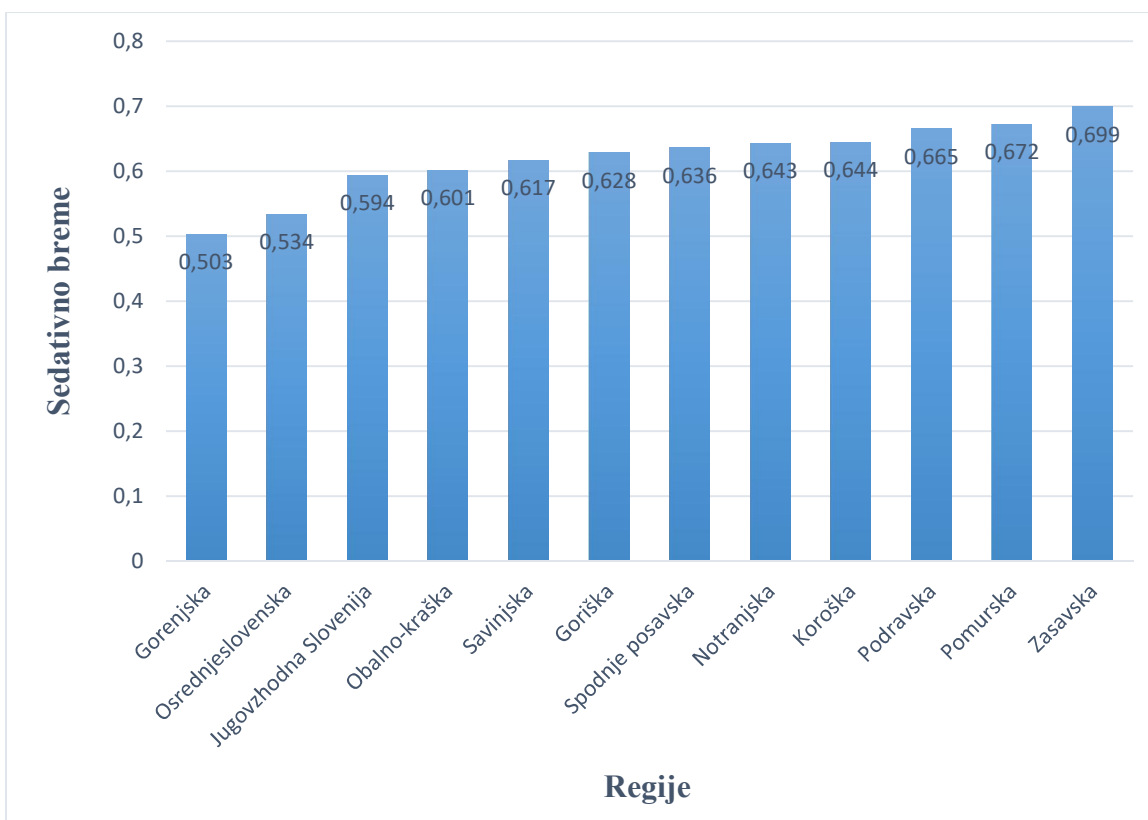
Pri otrocih je bilo povprečno sedativno breme 0,0388, s standardno deviacijo 0,297, pri odraslih 0,537, s standardno deviacijo 1,204, pri starostnikih pa 1,125, s standardno deviacijo 1,501. Razpon se je pri otrocih gibal med 0 in 13, pri odraslih med 0 in 20 in pri starostnikih med 0 in 18.

Kot je razvidno iz slike 5, je sedativno breme linearno naraščalo po starostnih skupinah.

Povprečno sedativno breme se med statističnimi regijami ni dosti razlikovalo. Najmanjše je bilo v Gorenjski regiji (0,503 s standardno deviacijo 1,158 v razponu od 0 do 20), največje pa v Zasavski regiji (0,699 s standardno deviacijo 1,371 v razponu od 0 do 16) (Slika 6).



Slika 5: Povprečno sedativno breme oseb glede na starostne skupine.



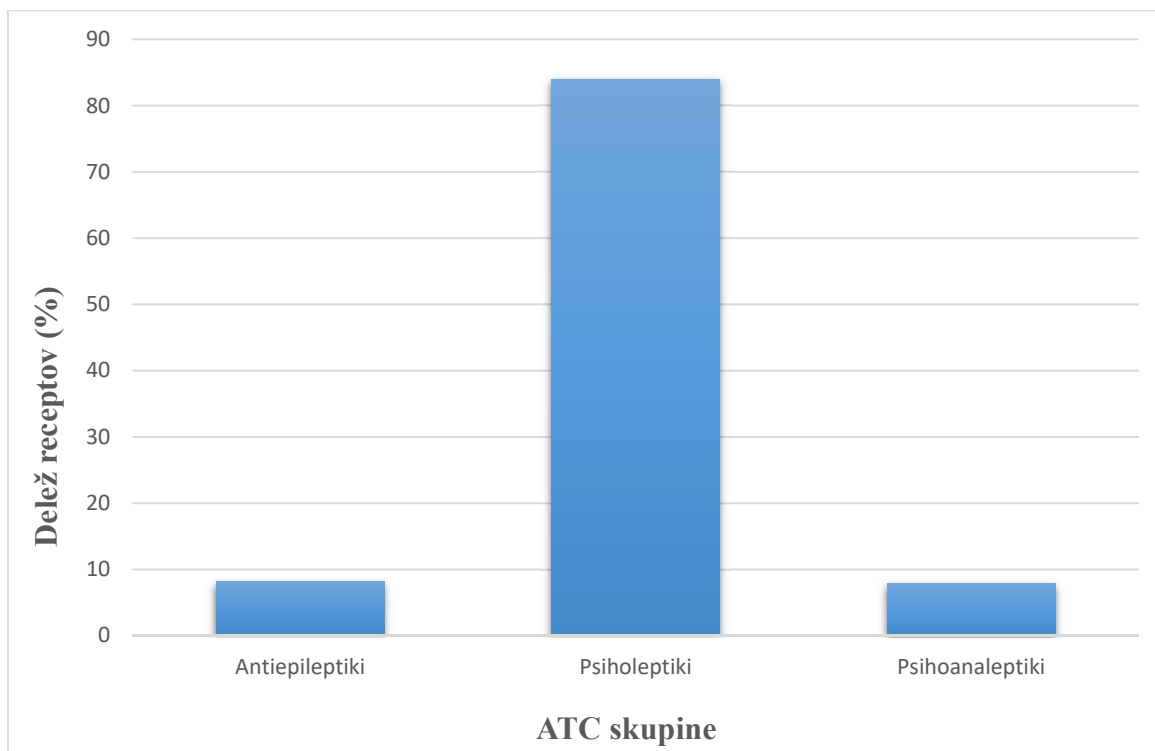
Slika 6: Povprečno sedativno breme oseb glede na statistične regije.

4.2.2 Najpogosteje predpisane učinkovine s sedativnim učinkom

V preglednici 9 so predstavljene najpogosteje predpisane učinkovine iz 1. skupine Modela sedativnega bremena. Glede na ATC skupino so bili to v veliki večini psiholeptiki. Med tremi najpogosteje predpisanimi so bile ZU alprazolam, zolpidem in bromazepam. Pri otrocih je bil pri skoraj polovici predpisan diazepam, pri odraslih in starostnikih pa so bile učinkovine bolj porazdeljene.

Preglednica IX: Najpogosteje predpisane učinkovine iz 1. skupine zdravil Modela sedativnega bremena – primarni sedativi z 2 sedativnima točkama.

	Zdravilna učinkovina	ATC skupina		Št. receptov	Delež receptov (%)
OTROCI					
1.	Diazepam	N05BA01	Psiholeptiki	1480	47,3
2.	Midazolam	N05CD08	Psiholeptiki	672	21,5
3.	Alprazolam	N05BA12	Psiholeptiki	176	5,6
4.	Klobazam	N05BA09	Psiholeptiki	169	5,4
5.	Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	128	4,1
ODRASLI					
1.	Alprazolam	N05BA12	Psiholeptiki	39303	22,9
2.	Zolpidem	N05CF02	Psiholeptiki	23768	13,9
3.	Bromazepam	N05BA08	Psiholeptiki	23427	13,7
4.	Diazepam	N05BA01	Psiholeptiki	18752	10,9
5.	Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	13142	7,7
STAROSTNIKI					
1.	Zolpidem	N05CF02	Psiholeptiki	38148	22,6
2.	Alprazolam	N05BA12	Psiholeptiki	28916	17,1
3.	Bromazepam	N05BA08	Psiholeptiki	27113	16,0
4.	Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	13170	7,8
5.	Diazepam	N05BA01	Psiholeptiki	11973	7,1
VSI SKUPAJ					
1.	Alprazolam	N05BA12	Psiholeptiki	68395	19,9
2.	Zolpidem	N05CF02	Psiholeptiki	61938	18,0
3.	Bromazepam	N05BA08	Psiholeptiki	50574	14,7
4.	Diazepam	N05BA01	Psiholeptiki	32205	9,4
5.	Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	26440	7,7

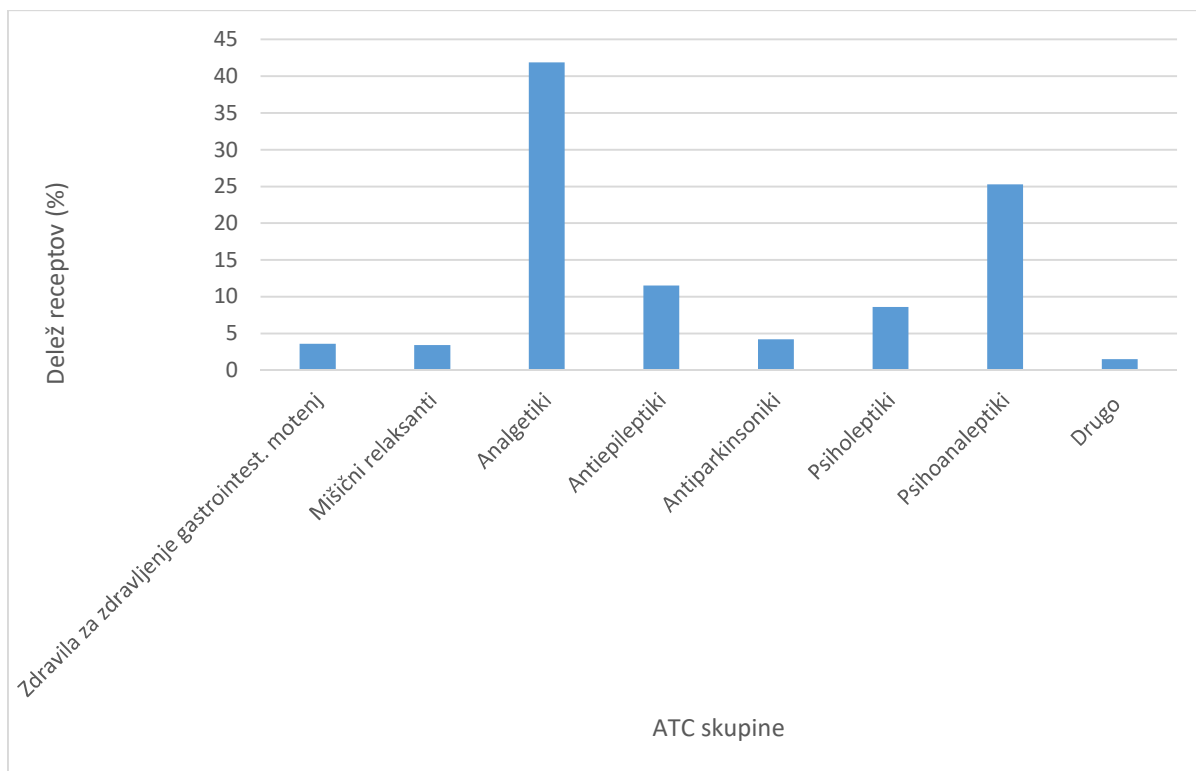


Slika 7: Najpogosteje predpisane ZU po ATC klasifikaciji iz 1. skupine Modela sedativnega bremena z dvema sedativnima točkama.

V preglednici 10 lahko vidimo katere so bile najpogosteje predpisane učinkovine iz 2. skupine Modela sedativnega bremena. Po ATC skupinah je tukaj večja raznolikost, kot pri učinkovinah iz 1. skupine, največ pa je bilo predpisanih analgetikov, psihoanaleptikov in antiepileptikov. Med tremi najpogosteje predpisanimi so bile učinkovine tramadol v kombinaciji s paracetamolom, sertralin in tramadol. Na sliki 8 so grafično predstavljene ATC skupine najpogosteje predpisanih učinkovin iz 2. skupine Modela sedativnega bremena. Pod drugo sodijo zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, zdravila za obstruktivne pljučne bolezni in zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada.

Preglednica X: Najpogosteje predpisane učinkovine iz 2. skupine zdravil modela sedativnega bremena - zdravila s sedacijo kot pomembnim stranskim učinkom oz. preparati s sedativno komponento z eno sedativno točko.

	Zdravilna učinkovina	ATC skupina		Št. receptov	Delež receptov (%)
OTROCI					
1.	Sertralin	N06AB06	Psihoanaleptiki	695	14,4
2.	Valprojska kislina	N03AG01	Antiepileptiki	685	14,2
3.	Risperidon	N05AX08	Psiholeptiki	563	11,7
4.	Levetiracetam	N03AX14	Antiepileptiki	444	9,2
5.	Metoklopramid	A03FA01	Zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj	426	8,8
ODRASLI					
1.	Tramadol, kombinacije	N02AX52	Analgetiki	63957	31,1
2.	Sertralin	N06AB06	Psihoanaleptiki	18497	9,0
3.	Paroksetin	N06AB05	Psihoanaleptiki	10509	5,1
4.	Duloksetin	N06AX21	Psihoanaleptiki	10346	5,0
5.	Tizanidin	M03BX02	Mišični relaksanti	10017	4,9
STAROSTNIKI					
1.	Tramadol, kombinacije	N02AX52	Analgetiki	69850	42,1
2.	Sertralin	N06AB06	Psihoanaleptiki	13844	8,3
3.	Tramadol	N02AX02	Analgetiki	11077	6,7
4.	Risperidon	N05AX08	Psiholeptiki	6959	4,2
5.	Metoklopramid	A03FA01	Zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj	6597	4,0
VSI SKUPAJ					
1.	Tramadol, kombinacije	N02AX52	Analgetiki	134105	35,6
2.	Sertralin	N06AB06	Psihoanaleptiki	33036	8,8
3.	Tramadol	N02AX02	Analgetiki	20005	5,3
4.	Duloksetin	N06AX21	Psihoanaleptiki	16766	4,5
5.	Paroksetin	N06AB05	Psihoanaleptiki	14917	4,0



Slika 8: Najpogosteje predpisane ZU po ATC klasifikaciji iz 2. skupine Modela sedativnega bremena z eno sedativno točko.

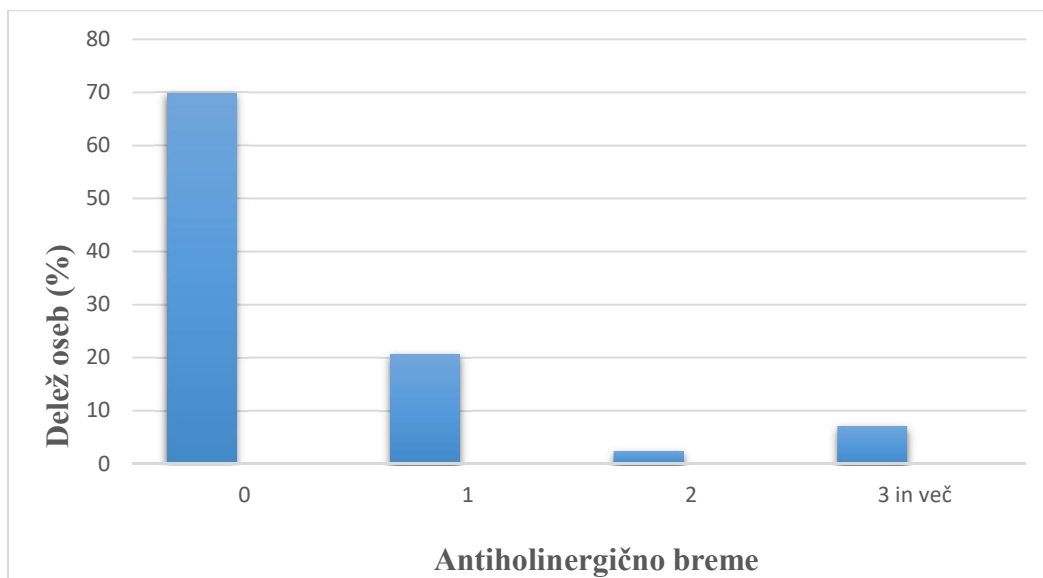
4.3 ANTIHOLINERGIČNO BREME

4.3.1 Splošna izpostavljenost antiholinergičnemu bremenu

V letu 2015, 69,8% bolnikov ni bilo izpostavljeno antiholinergičnemu bremenu. Takih je bilo 72,7% moških in 67,5% žensk. Dobra petina bolnikov (20,7%) je bila izpostavljena antiholinergičnemu bremenu 1. 2,4% bolnikov je bilo izpostavljenih antiholinergičnemu bremenu 2, 7,1% bolnikov pa je bilo izpostavljenih antiholinergičnemu bremenu 3 ali več.

Preglednica XI: Podatki o antiholinergičnem bremenu oseb glede na spol.

ANTIHOINERGIČNO BREME	Moški		Ženske		Vse osebe	
	N	%	N	%	N	%
0	478184	72,7	554806	67,5	1032990	69,8
1	128442	19,5	177945	21,6	306387	20,7
2	14295	2,2	21227	2,6	35522	2,4
3	25405	3,9	49108	6,0	74513	5,0
4	6082	0,9	11540	1,4	17622	1,2
5	1645	0,3	2632	0,3	4277	0,3
6	2085	0,3	3037	0,4	5095	0,1
7	790	0,1	1204	0,1	1994	0
8	285	0	391	0	676	0
9	246	0	286	0	532	0
10 in več	211	0	242	0	453	0
3 in več	36722	6,1	68440	8,3	105162	7,1
Skupaj	657643	100	822418	100	1480061	100



Slika 9: Deleži oseb, ki imajo antiholinergično breme 0, 1, 2 in 3 ali več.

Približno tri četrtine otrok (78,0 %) in odraslih (73,8 %) v letu 2015 ni bilo izpostavljenih antiholinergičnemu bremenu. Pri starostnikih pa je bila sedativnemu bremenu izpostavljena skoraj polovica oseb, dobra desetina je bila izpostavljena sedativnemu bremenu 3 ali večjemu.

Preglednica XII: Povprečno antiholinergično breme oseb glede na starostne skupine.

ANTIHO- NERGIČNO BREME	STAROSTNE SKUPINE					
	Otroci		Odrasli		Starostniki	
	N	%	N	%	N	%
0	193327	78,0	639947	73,8	199716	54,7
1	52145	21,0	152018	17,5	102224	28,0
2	529	0,2	12883	1,5	22110	6,1
3	1798	0,7	44968	5,2	27747	7,6
4	100	0	9389	1,1	8133	2,2
5	13	0	2200	0,3	2064	0,6
6	21	0	3136	0,4	1938	0,5
7	7	0	1282	0,1	705	0,2
8	0	0	425	0	251	0,1
9	1	0	366	0	165	0
10 in več	1	0	337	0	115	0
3 in več	1941	0,8	62103	7,2	41118	11,3
Skupaj	247942	100	866951	100	365168	100

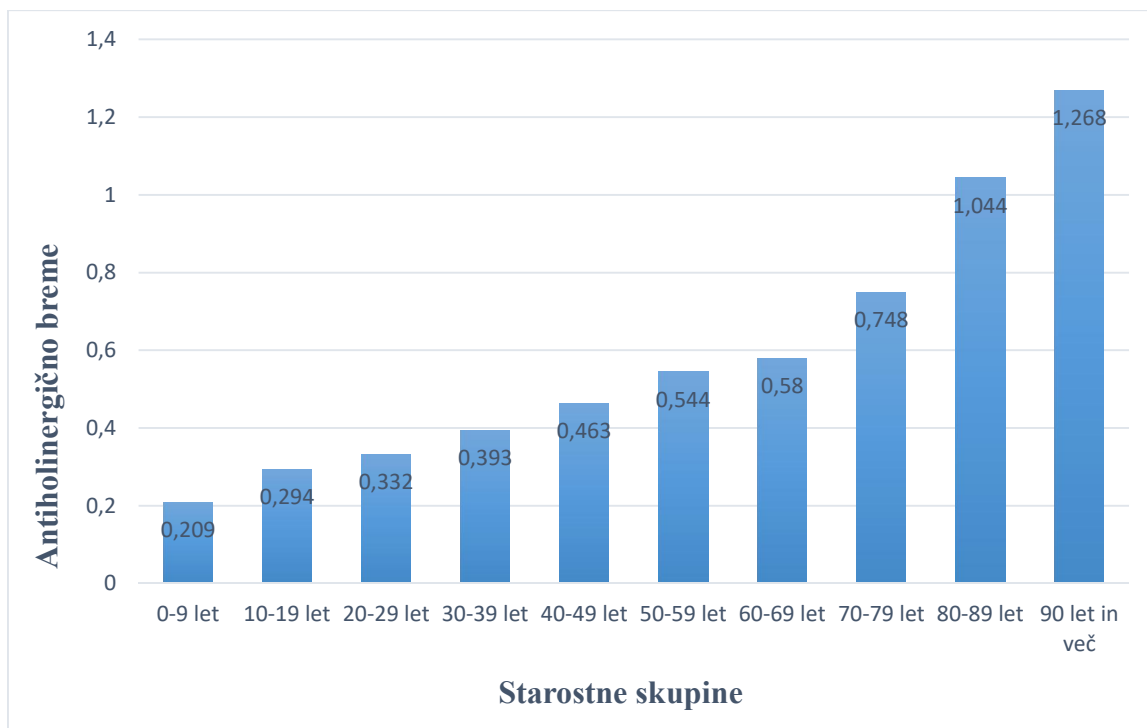
Preglednica XIII: Povprečno antiholinergično breme glede na spol in starostne skupine..

SPOL	ANTIHOINERGIČNO BREME			
	povprečje	SD	min	max
m	0,442	0,957	0	18
ž	0,562	1,070	0	19
STAROSTNI RAZRED 1				
otroci	0,239	0,499	0	10
odrasli	0,468	1,021	0	19
starostniki	0,805	1,208	0	14
VSE OSEBE	0,509	1,023	0	19

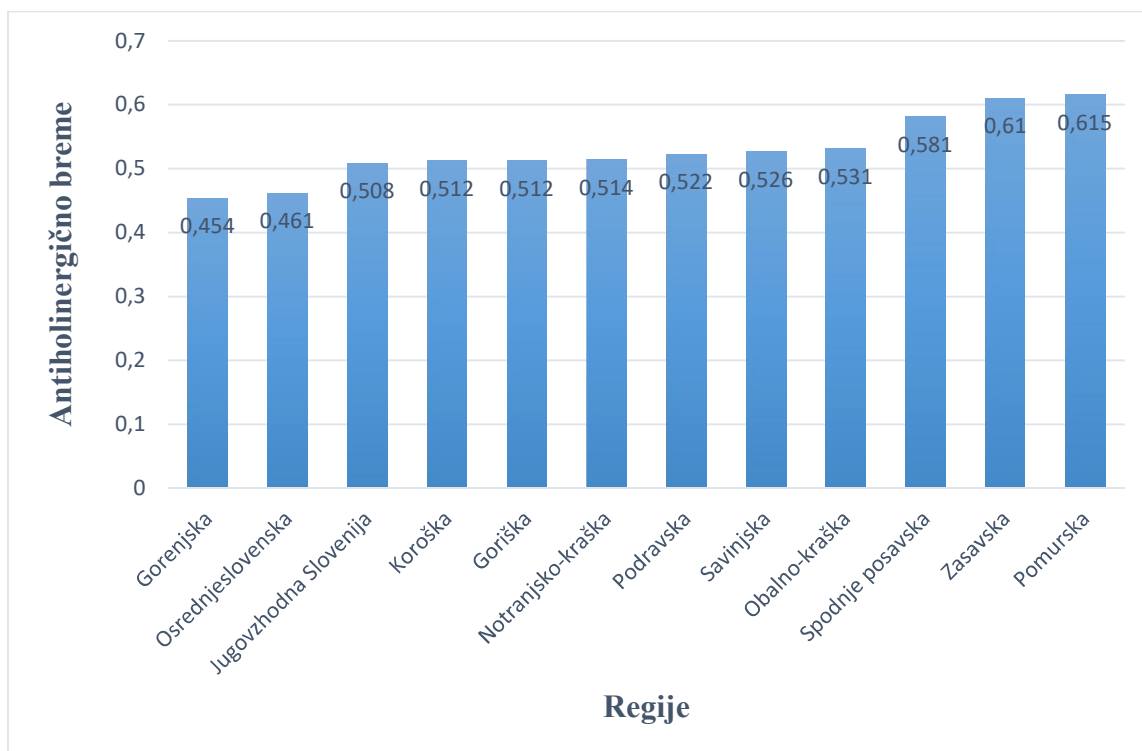
Povprečno antiholinergično breme v letu 2015 je bilo pri moških 0,442, s standardno deviacijo 0,957, pri ženskah pa 0,562, s standardno deviacijo 1,070. Pri moških je bil razpon od 0 do 18, pri ženskah pa od 0 do 19.

Antiholinergično breme je linearno naraščalo po starostnih skupinah (slika 10). Pri otrocih je bilo povprečno antiholinergično breme 0,239, s standardno deviacijo 0,499, pri odraslih 0,468, s standardno deviacijo 1,021, pri starostnikih pa 0,805, s standardno deviacijo 1,208. Razpon se je pri otrocih gibal med 0 in 10, pri odraslih med 0 in 19 in pri starostnikih med 0 in 14.

Povprečno antiholinergično breme se ni dosti razlikovalo med posameznimi statističnimi regijami. Najmanjše je bilo v Gorenjski regiji (0,454 s standardno deviacijo 0,962 v razponu od 0 do 15), največje pa v Pomurski regiji (0,615 s standardno deviacijo 1,092 v razponu od 0 do 19) (Slika 11).



Slika 10: Povprečno antiholinergično breme oseb glede na starostne skupine.



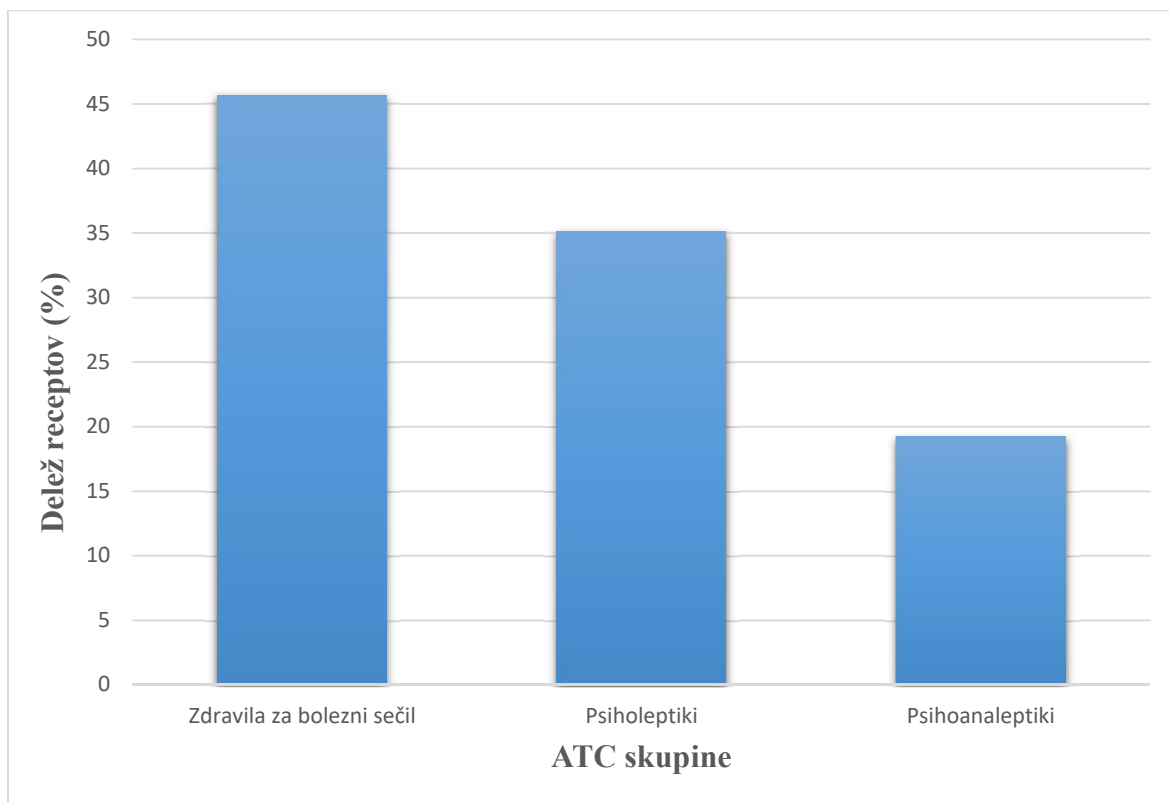
Slika 11: Povprečno antiholinergično breme oseb glede na statistične regije.

4.3.2 Najpogosteje predpisane učinkovine z antiholinergičnim učinkom

V preglednici 14 so predstavljene najpogosteje predpisane učinkovine, ki so točkovane s 3 antiholinergičnimi točkami. Po ATC skupinah je bila skoraj polovica predpisanih zdravil za bolezni sečil, sledijo psihoanaleptiki in psiholeptiki. Pri otrocih je bilo skoraj 90 % predpisanih zdravil za bolezni sečil. Med prvimi tremi najpogosteje predpisanimi učinkovinami so bile trospium, kvetiapin in paroksetin.

Preglednica XIV: Najpogosteje predpisane učinkovine s 3 antiholinergičnimi točkami.

	Zdravilna učinkovina	ATC skupina		Št. receptov	Delež receptov (%)
OTROCI					
1.	Trospium	G04BD09	Zdravila za bolezni sečil	1442	76,4
2.	Tolterodin	G04BD07	Zdravila za bolezni sečil	174	9,2
3.	Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	128	6,8
4.	Olanzapin	N05AH03	Psiholeptiki	76	4,0
5.	Paroksetin	N06AB05	Psihoanaleptiki	31	1,6
ODRASLI					
1.	Trospium	G04BD09	Zdravila za bolezni sečil	24996	38,3
2.	Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	13142	20,1
3.	Paroksetin	N06AB05	Psihoanaleptiki	10509	16,1
4.	Olanzapin	N05AH03	Psiholeptiki	6144	9,4
5.	Amitriptilin	N06AA09	Psihoanaleptiki	3390	5,2
STAROSTNIKI					
1.	Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	13170	32,8
2.	Trospium	G04BD09	Zdravila za bolezni sečil	10174	25,3
3.	Paroksetin	N06AB05	Psihoanaleptiki	4377	10,9
4.	Solifenacin	G04BD08	Zdravila za bolezni sečil	3905	9,7
5.	Amitriptilin	N06AA09	Psihoanaleptiki	2270	5,7
VSI SKUPAJ					
1.	Trospium	G04BD09	Zdravila za bolezni sečil	36612	34,1
2.	Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	26440	24,6
3.	Paroksetin	N06AB05	Psihoanaleptiki	14917	13,9
4.	Olanzapin	N05AH03	Psiholeptiki	8478	7,9
5.	Meladrazin	G04BD08	Zdravila za bolezni sečil	6849	6,4

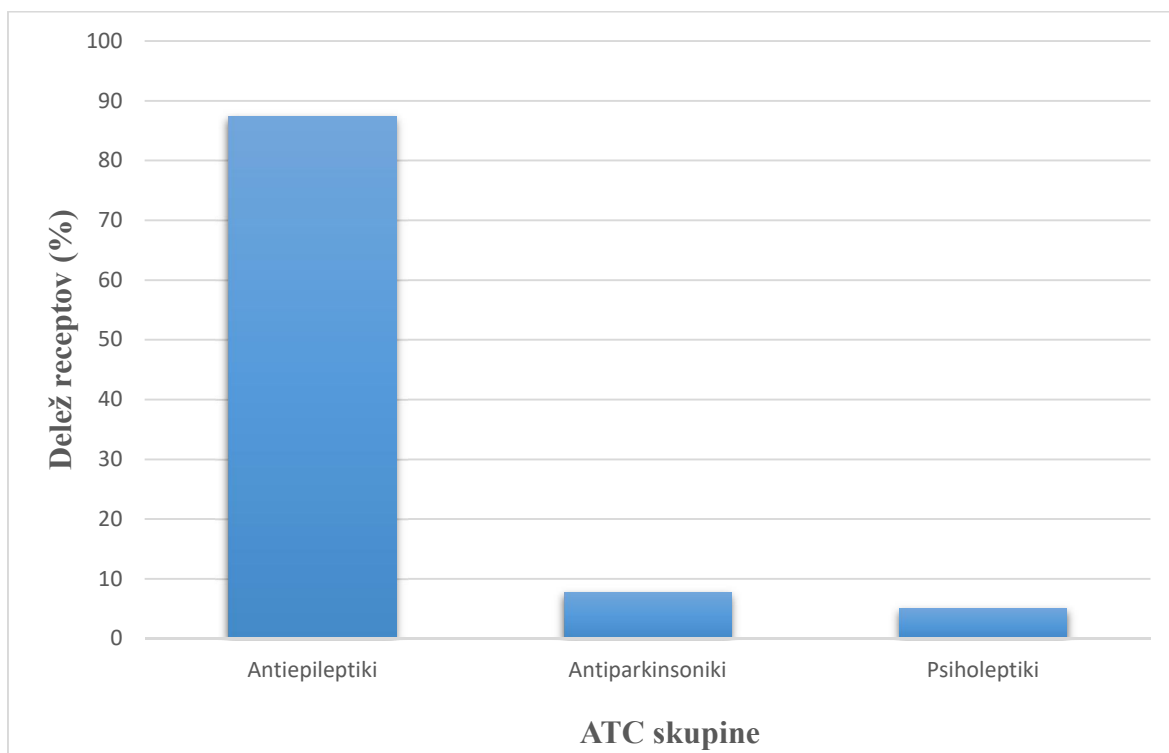


Slika 12: Najpogosteje predpisane ZU s tremi antiholinergičnimi točkami po ATC klasifikaciji.

V preglednici 15 vidimo katere so bile najpogosteje predpisane učinkovine, ki so točkovane z 2 antiholinergičnima točkama. Po ATC skupinah je večina (74,2 %) antiepileptikov. V Sloveniji so bile v letu 2015 predpisane samo 4 učinkovine, ki so točkovane z 2 antiholinergičnima točkama, to so karbamazepin, okskarbazepin, amantadin in levomepromazin.

Preglednica XV: Najpogosteje predpisane učinkovine z 2 antiholinergičnima točkama.

	Zdravilna učinkovine	ATC skupina		Št. receptov	Delež receptov (%)
OTROCI					
1.	Okskarbazepin	N03AF02	Antiepileptiki	208	54,0
2.	Karbamazepin	N03AF01	Antiepileptiki	175	45,5
3.	Levomepromazin	N05AA02	Psiholeptiki	2	0,5
ODRASLI					
1.	Karbamazepin	N03AF01	Antiepileptiki	4225	74,0
2.	Okskarbazepin	N03AF02	Antiepileptiki	736	12,9
3.	Levomepromazin	N05AA02	Psiholeptiki	516	9,0
4.	Amantadin	N04BB01	Antiparkinsoniki	232	4,1
STAROSTNIKI					
1.	Karbamazepin	N03AF01	Antiepileptiki	2668	77,7
2.	Okskarbazepin	N03AF02	Antiepileptiki	300	8,7
3.	Amantadin	N04BB01	Antiparkinsoniki	249	7,3
4.	Levomepromazin	N05AA02	Psiholeptiki	215	6,3
VSI SKUPAJ					
1.	Karbamazepin	N03AF01	Antiepileptiki	7068	74,2
2.	Okskarbazepin	N03AF02	Antiepileptiki	1244	13,1
3.	Amantadin	N04BB01	Antiparkinsoniki	733	7,7
4.	Levomepromazin	N05AA02	Psiholeptiki	481	5,0

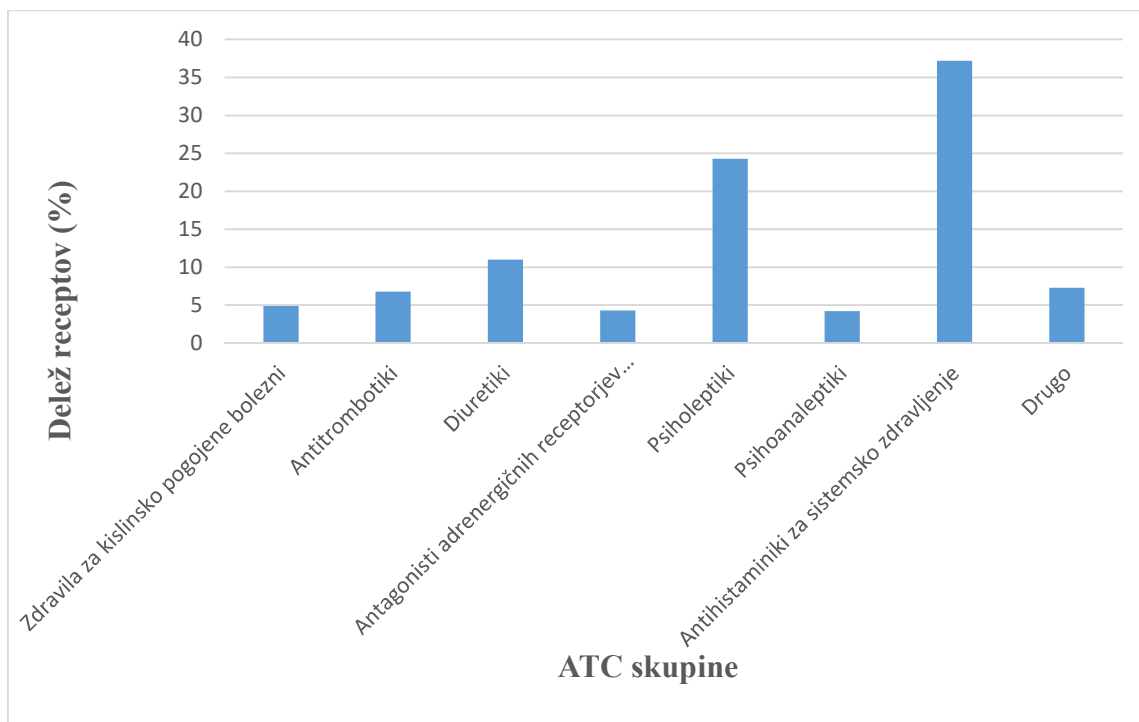


Slika 13: Najpogosteje predpisane ZU z dvema antiholinergičnima točkama po ATC klasifikaciji.

V preglednici 16 so predstavljene najpogosteje predpisane učinkovine, ki so točkovane z 1 antiholinergično točko. Po ATC skupinah so bili najpogosteje predpisani antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, sledijo jim psiholeptiki in diuretiki. Pri otrocih je bila velika večina (približno 95 %) predpisanih antihistaminikov za sistemsko zdravljenje, pri odraslih in starostnikih je bila večja raznolikost. Najpogosteje predpisane učinkovine so bile loratadin, alprazolam in furosemid. Na sliki 14 so grafično predstavljene najpogosteje predpisane ATC skupine učinkovin z 1 antiholinergično točko. Pod drugo sodijo zdravila za bolezni srca, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, analgetiki, zdravila za obstruktivne pljučne bolezni in zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada.

Preglednica XVI: Najpogosteje predpisane učinkovine z 1 antiholinergično točko.

	Zdravilna učinkovina	ATC skupina		Št. receptov	Delež receptov (%)
OTROCI					
1.	Loratadin	R06AX13	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	31498	55,7
2.	Desloratadin	R06AX27	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	13236	23,4
3.	Cetirizin	R06AE07	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	6469	11,4
4.	Levocetirizin	R06AE09	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	2367	4,2
5.	Diazepam	N05BA01	Psiholestiki	1480	2,6
ODRASLI					
1.	Loratadin	R06AX13	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	44771	19,4
2.	Alprazolam	N05BA12	Psiholestiki	39303	17,0
3.	Desloratadin	R06AX27	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	31960	13,8
4.	Diazepam	N05BA01	Psiholestiki	18752	8,1
5.	Cetirizin	R06AE07	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	16942	7,3
STAROSTNIKI					
1.	Furosemid	C03CA01	Diuretiki	45602	21,4
2.	Varfarin	B01AA03	Antitrombotiki	29359	13,8
3.	Alprazolam	N05BA12	Psiholestiki	28916	13,5
4.	Loratadin	R06AX13	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	15245	7,1
5.	Diazepam	N05BA01	Psiholestiki	11973	5,6
VSI SKUPAJ					
1.	Loratadin	R06AX13	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	91514	18,3
2.	Alprazolam	N05BA12	Psiholestiki	68395	13,6
3.	Furosemid	C03CA01	Diuretiki	53885	10,8
4.	Desloratadin	R06AX27	Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	52031	10,4
5.	Varfarin	B01AA03	Antitrombotiki	34012	6,8



Slika 14: Najpogosteje predpisane ZU z 1 antiholinergično točko po ATC klasifikaciji.

4.4 NAJPOGOSTEJE PREDPISANE UČINKOVINE S SEDATIVNIM IN ANTIHOLINERGIČNIM UČINKOM

Nekatere učinkovine imajo tako sedativni kot antiholinergični učinek in so se podvajale pri najpogosteje predpisanih učinkovinah pri obeh bremenih. Te učinkovine so predstavljene v spodnji preglednici 17.

Preglednica XVII: Učinkovine s sedativnim in antiholinergičnim učinkom, ki so se ponavljale med najpogosteje predpisanimi učinkovinami pri obeh bremenih.

Zdravilna učinkovina	ATC skupina		ST	AT	Št. oseb, ki so prejele recept
Alprazolam	N05BA12	Psiholeptiki	2	1	32205
Diazepam	N05BA01	Psiholeptiki	2	1	68395
Kvetiapin	N05AH04	Psiholeptiki	2	3	26440
Paroksetin	N06AB05	Psihoanaleptiki	1	3	14917

ST – sedativne točke; AT – antiholinergične točke

5. RAZPRAVA

Ugotovili smo, da je vsaj 1 zdravilo s sedativnim učinkom oz. antiholinergičnim učinkom prejelo približno 30 % oseb. Sedativnemu bremenu 3 ali večjemu, za katerega se meni, da je klinično pomembno, je bilo izpostavljenih 7,1 % oseb. Antiholinergičnemu bremenu 3 ali večjemu, za katerega se prav tako meni, da je klinično pomembno, je bil izpostavljen enak odstotek oseb kot pri sedativnemu bremenu. Število različnih predpisanih zdravil je naraščalo po starosti. Prav tako pa sta z naraščanjem števila različnih zdravil, naraščala tudi sedativno in antiholinergično breme. Pri starostnikih je bilo sedativno breme 3-krat večje, antiholinergično breme pa 2-krat večje kot pri drugih.

5.1 KOLIČINSKA ANALIZA RECEPTOV

V letu 2015 je bilo v Sloveniji vsega skupaj izdanih 16.361.172 receptov. Vsaj en recept je prejelo 1.480.061 oseb. Po podatkih statističnega urada Republike Slovenije je bilo 1. januarja 2016 v Sloveniji 2.064.188 prebivalcev, kar pomeni, da je vsaj en recept prejelo dobrih 70 % prebivalcev (35).

Ženske so prejele 9.494.107 receptov, moški pa 6.867.065 receptov. To, da je med prejemniki receptov s kar 58 % prevladoval ženski spol, je posledica daljše življenjske dobe žensk.

Recepte so prejeli bolniki vse do starosti 108 let. Povprečna starost bolnikov je bila 45,8 let, mediana pa 48. Kljub temu, da je bila med prejemniki receptov v letu 2015 slaba četrtnina starostnikov, so prejeli skoraj polovico (48 %) vseh receptov. Otroci so prejeli le 6,4 % vseh receptov, predstavljali pa so 16,7 % prejemnikov receptov.

Povprečen bolnik je prejel skoraj 5 (4,838) zdravil z različnimi zdravilnimi učinkovinami. Povprečje dvigujejo starostniki, ki imajo povprečno predpisanih 2-krat več različnih zdravil kot drugi. Pri njih je bilo povprečno število različnih zdravil 6 in več. Moški so imeli v povprečju predpisana 4 različna zdravila, ženske pa 5. Povprečje predpisanih različnih zdravil linearno narašča s starostjo. V knjigi »Uvod v javno zdravje« avtorji navajajo, da se zdravje posameznika v njegovem življenju vse bolj oddaljuje od točke 100-odstotnega zdravja in približuje točki 0-odstotnega zdravja (36). To je posledica pojava kroničnih obolenj med staranjem, ki v veliki večini zahtevajo jemanje več različnih zdravil hkrati.

Povprečno število predpisanih različnih zdravil med posameznimi statističnimi regijami se ni bistveno razlikovalo. Najmanjše je bilo v Goriški regiji (4,528), največje pa v Pomurski regiji (5,451). Glede na to, da je bila v letu 2015 največja poraba zdravil prav v Pomurski regiji, naši rezultati analize s tem lepo sovpadajo (37).

5.2 ANALIZA SEDATIVNEGA BREMENA

Izmed vseh oseb, ki so v letu 2015 prejele zdravilo na recept, je bilo skoraj 30 % (400.842 oseb) izpostavljenih sedativnemu bremenu 1 ali več. Približno 10 % oseb je bilo izpostavljenih sedativnemu bremenu 1, prav tako je bilo dobrih 10 % oseb izpostavljenih sedativnemu bremenu 2. Sedativnemu bremenu 3 ali večjemu, za katerega se meni, da je klinično pomembno, je bilo izpostavljenih 7,1 % (105.547) oseb. Približno 70 % oseb ni bilo izpostavljenih sedativnem bremenu.

Analiza je pokazala, da je bila izpostavljenost sedativnem bremenu 3 ali večjemu, večja pri ženskah. Takih je bilo 69.136 (8,4 %) žensk in 36.413 (5,5 %) moških. Povprečno sedativno breme je bilo pri ženskah 0,687 (s standardno deviacijo 1,302), pri moških pa 0,487 (s standardno deviacijo 1,153), pri obeh spolih v razponu od 0 do 20.

Sedativno breme je naraščalo po starosti. Starostniki imajo sicer približno 2-krat več različnih zdravil na osebo kot drugi, sedativno breme pa je pri njih skoraj 3-krat večje kot pri drugih. Velika večina otrok je imela sedativno breme manj kot 1 (97,9 %), med tem ko je bila sedativnemu bremenu izpostavljena četrtnina odraslih in skoraj polovica starostnikov. Naši rezultati kažejo, da je slaba polovica starostnikov izpostavljena sedativnem bremenu 1 ali večjemu, kar sovpada z rezultati raziskave na Finskem iz leta 2011, kjer so ugotavljali izpostavljenost sedativnemu bremenu pri osebah starejših od 75 let. Po enaki metodi so dobili rezultat, da je bila sedativnemu bremenu 1 ali večjemu izpostavljeno 45 % oseb, ki so sodelovale v raziskavi (18). Naši rezultati so primerljivi tudi z raziskavo v Franciji iz leta 2017, v kateri je sodelovalo 374 hospitaliziranih bolnikov s povprečno starostjo 87 let. Ugotovili so, da je bilo sedativnemu bremenu 1 ali večjemu izpostavljenih 56 % oseb, ki so sodelovale v raziskavi. Pri vrednotenju sedativnega bremena so upoštevali samo zdravila, ki so jih osebe prejemale redno (38). V raziskavi na Finskem leta 2009, kjer so ugotavljali povezavo med sedativnim bremenom in večjo umrljivostjo, so poročali, da je bilo sedativnemu bremenu 1 ali večjemu izpostavljenih kar 85 % oseb, ki sodelovale v raziskavi. Sedativno breme so izračunali samo s sedativnimi točkami zdravil, ki so jih osebe prejemale

redno. Tudi v tej raziskavi so sodelovali starostniki, treba pa je poudariti, da so bili to hospitalizirani bolniki, zato je bila pri njih izpostavljenost sedativnemu bremenu večja (39). V raziskavi na Irskem leta 2015 je analiza pokazala, da je bilo sedativnemu bremenu izpostavljenih le 19 % starostnikov. V tej raziskavi ni šlo samo za bolne osebe, v izračun sedativnega bremena pa so vključili le sedativne točke zdravil, ki so jih osebe prejemale redno (19).

Sedativnemu bremenu 3 ali večjemu je bilo izpostavljenih 0,3 % otrok, 6 % odraslih in kar 15 % starostnikov. V raziskavi na Finskem iz leta 2009 je bilo sedativnemu bremenu 3 ali večjemu izpostavljenih kar 53 % oseb starejših od 75 let, kar je bistveno več od rezultata, ki smo ga dobili mi. Vendar so bile v raziskavo vključene starejše, bolne osebe (39). V raziskavi na Irskem je bilo sedativnemu bremenu 3 ali večjemu izpostavljenih le 5 % starostnikov, vendar so pri vrednotenju bremena upoštevali samo zdravila, ki so jih osebe prejemale redno. (19)

Pri otrocih je bilo povprečno sedativno breme 0,0388 (s standardno deviacijo 0,297 v razponu od 0 do 13), pri odraslih 0,537 (s standardno deviacijo 1,204 v razponu od 0 do 20), pri starostnikih pa 1,125 (s standardno deviacijo 1,501 v razponu od 0 do 18). Povprečno sedativno breme starostnikov je v našem primeru večje kot v drugih raziskavah. Najverjetneje naše povprečje dviguje razpon, ki je bil v našem primeru bistveno večji kot v drugih raziskavah. Na Irskem so dobili rezultat 0,41 (s standardno deviacijo 1,00 v razponu od 0 do 9), na Finskem pa 0,83 (s standardno deviacijo 1,29 v razponu od 0 do 7,5) (18, 19). V vseh raziskavah so sodelovale samo starejše osebe, zato nimamo podatkov za primerjanje izpostavljenosti sedativnemu bremenu pri drugi populaciji.

Med posameznimi statističnimi regijami ni bilo večjih razlik. Najmanjše povprečno sedativno breme je bilo v Gorenjski regiji (0,503 s standardno deviacijo 1,158 v razponu od 0 do 20), največje pa v Zasavski regiji (0,699 s standardno deviacijo 1,371 v razponu od 0 do 16). V letu 2015 je bila sicer največja poraba zdravil v Pomurski regiji, sledi pa ji Zasavska regija. Povprečno sedativno breme Pomurske regije je bilo po naši analizi drugo največje (37).

5.2.1 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin iz 1. skupine Modela sedativnega bremena

Med najpogosteje predpisanimi učinkovinami iz 1. skupine Modela sedativnega bremena, ki so točkovane z dvema sedativnima točkama, so glede na ATC kode s 84 % prevladovali **psiholeptiki**. Približno 8 % je bilo psihoanaleptikov in približno 8 % antiepileptikov. Najpogosteje predpisana učinkovina je bila **alprazolam** (19,9 % receptov 1. skupine), sledi **zolpidem** (18,0 % receptov 1. skupine) in nato **bromazepam** (14,7 % receptov 1. skupine). Pri otrocih je bila najpogosteje predpisana učinkovina diazepam in to skoraj polovica receptov 1. skupine. Petina predpisanih receptov pri otrocih je predstavljal midazolam, na tretjem mestu pa je bil **alprazolam** (dobrih 5 % receptov 1. skupine), kljub temu, da varnost in učinkovitost te učinkovine pri otrocih starih do 18 let, še nista bili dokazani. V UpToDate bazi je navedeno, da se to zdravilo uporablja pri pediatrični populaciji za zdravljenje anksioznosti, vendar nima indikacije v SmPC (off-label uporaba) (40). Pri odraslih je bila na prvem mestu učinkovina alprazolam (22,9 % receptov 1. skupine), pri starostnikih pa zolpidem (22,6 % receptov 1. skupine).

5.2.2 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin iz 2. skupine Modela sedativnega bremena

Glede na ATC kode je bila pri najpogosteje predpisanih učinkovinah iz 2. skupine zdravil Modela sedativnega bremena, ki so točkovane z 1 sedativno točko, veliko večja raznolikost. Največ je bilo predpisanih **analgetikov** (41,9 %), sledijo **psihoanaleptiki** (25,3 %), **antiepileptiki** (11,5 %), psiholeptiki (8,6 %), antiparkinsoniki (4,2 %), zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj (3,6 %), mišični relaksanti (3,4 %), ... Dobro tretjino receptov 2. skupine (35,6 %) je predstavljal učinkovina **tramadol v kombinaciji s paracetamolom**, druga najpogosteje predpisana učinkovina je bila **sertralin** (8,8 % receptov 2. skupine) in na tretjem mestu **tramadol** (5,3 % receptov 2. skupine). Tramadol v kombinaciji s paracetamolom je bila najpogosteje predpisana učinkovina tako pri odraslih (31,1 % receptov 2. skupine) kot pri starostnikih (42,1 % receptov 2. skupine), medtem ko je bila pri otrocih na prvem mestu učinkovina sertralin (14,4 % receptov 2. skupine). Pri otrocih je bila druga najpogosteje predpisana učinkovina valprojska kislina (14,2 % receptov 2. skupine), ki pa ni bila predpisana pri drugih starostnih skupinah.

5.3 ANALIZA ANTIHOLINERGIČNEGA BREMENA

Antiholinergičnemu bremenu 1 ali večjemu je bilo v letu 2015 izpostavljenih 447.071 oseb, to je približno enak odstotek oseb (30 %) kot pri sedativnemu bremenu. Približno petina oseb je bila izpostavljena antiholinergičnemu bremenu 1, 2,4 % oseb pa antiholinergičnemu bremenu 2. In zanimivo, prav enak odstotek oseb (7,1 %) kot pri sedativnem bremenu, je bilo izpostavljenih antiholinergičnemu bremenu 3 ali večjemu, za katerega se meni, da je klinično pomembno. Takih je bilo 105.162 oseb, od tega 8,3 % žensk in 6,1 % moških.

Tudi antiholinergično breme je naraščalo s starostjo. Razlika med starostniki in drugimi sicer ni tako velika kot pri sedativnem bremenu, je pa vseeno očitna, saj imajo starostniki približno 2-krat večje povprečno antiholinergično breme kot drugi. Približno četrtnina otrok in odraslih je bila v letu 2015 izpostavljena antiholinergičnemu bremenu, medtem ko je bila pri starostnikih zopet izpostavljena skoraj polovica oseb. Tudi v epidemioloških študijah na Norveškem leta 2013 so po lestvici ACB dobili rezultat, da približno 50 % starostnikov prejema vsaj eno zdravilo z antiholinergičnim učinkom, torej so izpostavljeni antiholinergičnemu bremenu (32). V ZDA pa so leta 2013 objavili, da vsaj 1 zdravilo z antiholinergičnim učinkom prejema 27-47 % starostnikov. Tako velik razpon lahko pripišemo temu, da so rezultate raziskav dobili po različnih lestvicah za vrednotenje antiholinergičnega bremena. Za manjši rezultat kot v Evropi, pa je lahko krivo tudi to, da se v ZDA veliko zdravil z antiholinergičnim učinkom dobi v lekarnah brez recepta, tako da je težje ugotoviti dejansko porabo zdravil z antiholinergičnim učinkom (33).

Antiholinergičnemu bremenu 3 ali večjemu je bilo izpostavljenih 0,8 % otrok, 7,2 % odraslih in 11,3 % starostnikov. V primerjavi z raziskavo v Franciji je bilo pri nas antiholinergičnemu bremenu 3 ali večjemu izpostavljeno manj starostnikov. V njihovi raziskavi je bilo takšnemu bremenu izpostavljenih 20 % oseb, ki so sodelovale v raziskavi, vendar so uporabili drugo lestvico za vrednotenje antiholinergičnega bremena (ADS), v raziskavi pa so sodelovali hospitalizirani bolniki z demenco (38). V raziskavi v ZDA leta 2013, kjer so sodelovali starostniki, ki so živeli v domači oskrbi, so po enaki metodi kot mi (ACB) dobili rezultat, da je antiholinergičnemu bremenu 3 ali večjemu izpostavljenih skoraj polovica starostnikov. To je bistveno več od našega rezultata. Upoštevali so tako zdravila na recept, kot tista, ki se dobijo v lekarni brez recepta. V raziskavi so navedli, da naj bi bilo antiholinergično breme večje pri osebah, ki so v domači oskrbi prav zaradi nezavedanja, katera zdravila prispevajo k bremenu (33).

Pri otrocih je bilo povprečno antiholinergično breme 0,239 (s standardno deviacijo 0,449 v razponu od 0 do 10), pri odraslih 0,468 (s standardno deviacijo 1,021 v razponu od 0 do 19) in pri starostnikih 0,805 (s standardno deviacijo 1,023 v razponu od 0 do 14). Povprečno sedativno breme pri starostnih skupinah nekje od 0 do 70 let narašča linearno, po 70 letu starosti pa so razlike veliko bolj očitne. Medtem ko je pri starostni skupini od 60-69 let povprečno antiholinergično breme malo manj kot 0,6 je pri starostni skupini 90 let in več kar 1,3. Povprečno sedativno breme pri drugih raziskavah se je gibalo med 1,1 in 2,55, vendar so bili v te raziskave vključeni oskrbovanci domov za ostarele (33).

Med statističnimi regijami je imela najmanjše povprečno antiholinergično breme Gorenjska regija, in sicer 0,454 (s standardno deviacijo 0,962 v razponu od 0 do 15), največje pa Pomurska regija, 0,615 (s standardno deviacijo 1,092 v razponu od 0 do 19). To je skladno s tem, da je bila v Gorenjski regiji najmanjša in v Pomurski regiji največja poraba zdravil v Sloveniji v letu 2015 (37).

5.3.1 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin s 3 antiholinergičnimi točkami

Med najpogosteje predpisanimi učinkovinami, ki so po ACB lestvici točkovane s 3 antiholinergičnimi točkami, je bilo po ATC kodah skoraj polovica predpisanih učinkovin iz skupine **zdravil za bolezni sečil**. Dobra tretjina je bilo predpisanih **psiholeptikov**, drugo so bili **psihoanaleptiki**. Najpogosteje predpisana učinkovina je bila **trospium** (34,1 % receptov), sledi **kvetiapin** (24,6 % receptov) in **paroksetin** (13,9 % receptov). Najpogosteje predpisana učinkovina pri starostnikih je bila kvetiapin (32,8 % receptov), na drugem mestu pa trospium (četrtnina receptov). Pri starostnikih je nujna pazljivost pri uporabi zdravil z zdravilno učinkovino **kvetiapin**, ter prilagoditi oziroma zmanjšati dnevni odmerek zdravila, glede na klinični izvid. Povprečni plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših bolnikih za 30 do 50 % manjši kot pri mlajših bolnikih, kar pomeni, da so ob prejemanju te učinkovine lahko izpostavljeni še večjemu antiholinergičnemu bremenu (41). **Olanzapin** je bil pri starostnikih 4. najpogosteje predpisana učinkovina (7,9 % receptov). V kliničnih preskušanjih pri starejših bolnikih z demenco je zdravljenje z olanzapinom spremljala večja incidenca smrti in neželenih cerebrovaskularnih učinkov kot placebo. Zelo pogosti neželeni učinki, povezani z uporabo olanzapina v tej skupini bolnikov, so bili nenormalna hoja in padci. Pogosto so opazili pljučnico, povišano telesno temperaturo, letargijo, eritem, vizualne halucinacije in inkontinenco urina (44). **Trospium** je bil na prvem mestu tako pri otrocih (s kar tremi četrtinami receptov), kot pri odraslih (38,3 % receptov). Glede na SmPC, otroci

mlajši od 12 let sploh ne smejo prejemati učinkovine trospium, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila. Tudi podatkovni bazi UpToDate in drugs.com ne navajata podatkov o varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri otrocih. Ko smo še malo bolj natančno analizirali populacijo otrok, smo ugotovili, da je bil trospium predpisan 132-im otrokom, mlajših od 12 let. Med celotno pediatrično populacijo je to skoraj desetina (8,5 %) (42). Pri otrocih je bila druga najpogosteje predpisana učinkovina **tolterodin** (9,2 % receptov). Glede na SmPC učinkovitost tolterodina ni bila dokazana, zato njegova uporaba pri pediatrični populaciji ni priporočljiva, je pa navedena uporaba tolterodina v podatkovni bazi UpToDate in se uporablja kot »off-label use« pri pediatrični populaciji (43). Tretja najpogosteje predpisana učinkovina pri otrocih je bila **kvetiapin** (6,8 % receptov), ki pa glede na SmPC tudi ni priporočljiva za uporabo pri otrocih mlajših od 18 let, saj ni na voljo dovolj podatkov, ki bi podprli uporabo zdravila v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapinom so pokazala, da so se poleg znanih varnostnih profilov, ki so bili identificirani pri odraslih, pri otrocih nekateri neželeni dogodki pojavili pogosteje kot pri odraslih (povečan tek, povečanje koncentracije prolaktina v plazmi, bruhanje, rinitis in sinkopa) ali pa lahko imajo za otroke drugačne posledice (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil se je tudi neželeni učinek, ki pri študijah z odraslimi bolniki prej ni bil opažen (povišan krvni tlak). Pri otrocih so opazili tudi spremembe v delovanju ščitnice. V podatkovni bazi UpToDate je navedena uporaba kvetiapina pri pediatrični populaciji za zdravljenje bipolarnе motnje pri otrocih, starejših od 10 let in za zdravljenje shizofrenije pri otrocih, starejših od 13 let (41). Četrta najpogosteje predpisana učinkovina pri otrocih je bila v letu 2015 **olanzapin** (4 % receptov). Tudi ta učinkovina po SmPC ni indicirana za zdravljenje otrok. Študije pri bolnikih, starih od 13 do 17 let, so pokazale različne neželene učinke, vključno s povečanjem telesne mase, spremembami presnovnih parametrov in povečanjem koncentracije prolaktina. Uporaba olanzapina je v podatkovni bazi UpToDate definirana kot »off-label use« za zdravljenje bipolarnе motnje pri otrocih, starejših od 13 let in za zdravljenje depresije v povezavi z bipolarno motnjo pri otrocih, starejših od 10 let (44). Kljub temu, da je bilo v nadzorovanih kliničnih raziskavah dokazano, da je **paroksetin** povezan z večjim tveganjem za samomorilno vedenje in sovražnost, je bil v letu 2015 predpisan 31-im otrokom (5. najpogosteje predpisana učinkovina pri otrocih). Uporaba paroksetina je navedena kot »off-label use« in sicer za zdravljenje obsesivno-kompulzivne motnje pri otrocih, starejših od 7 let in za zdravljenje socialne anksiozne motnje pri otrocih, starejših od 8 let (45). Pet najpogosteje predpisanih učinkovin s 3 antiholinergičnimi

točkami pri otrocih nimajo indikacije v SmPC-ju oziroma njihova uporaba v tej populaciji ni priporočljiva. Nekatere se uporabljajo v obliki neodobrenega predpisovanja (»off-label use«), vendar so podatki o varnosti in učinkovitosti omejeni, zato je nujna še dodatna pazljivost.

5.3.2 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin z 2 antiholinergičnima točkama

V letu 2015 so bile predpisane le 4 učinkovine, ki so točkovane z 2 antiholinergičnima točkama po ACB lestvici. Po ATC kodah je bila večina (87,3 %) iz skupine **antiepileptikov**. Drugo so bili antiparkinsoniki (7,7 %) in psiholeptiki (5,0 %). Skoraj tri četrtine izmed vseh receptov učinkovin z 2 antiholinergičnima točkama je bila učinkovina **karbamazepin**, ki je bila na prvem mestu pri odraslih (74,0 % receptov) in starostnikih (77,7 % receptov), pri otrocih pa je bila na drugem mestu (45,5 % receptov) najpogosteje predpisanih učinkovin. Druga najpogosteje predpisana učinkovina je bila **okskarbazepin** (13,1 % receptov), tretja **amantadin** (7,7 % receptov), četrta pa levomepromazin (5,0 % receptov). Pri otrocih učinkovina amantadin ni bila predpisana, saj ta sodi med antiparkinsonike.

5.3.3 Analiza najpogosteje predpisanih učinkovin z 1 antiholinergično točko

Po ATC skupinah je bila med najpogosteje predpisanimi učinkovinami z 1 antiholinergično točko po ACB lestvici velika raznolikost. Največji delež je bilo predpisanih **antihistaminikov za sistemsko zdravljenje** (37,2 %), sledijo **psiholeptiki** (24,3 %), antitrombotiki (6,8 %), zdravila za kislinsko pogojene bolezni (4,9 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (4,3 %), psihoanaleptiki (4,2 %), zaviralci kalcijevih kanalčkov (2,4 %), ... Najpogosteje predpisana učinkovina je bila **loratadin** (18,3 % receptov), nato **alprazolam** (13,6 %) in **furosemid** (10,8 %). Pri otrocih je bila najpogosteje predpisan loratadin z več kot polovico receptov (55,7 % receptov). Pri odraslih je bil na prvem mestu loratadin (19,4 % receptov), pri starostnikih pa furosemid (21,4 % receptov).

5.4 OMEJITVE RAZISKAVE

Tako sedativno kot antiholinergično breme je izračunano na dan, ko je bilo v letu 2015 za posameznika največje. Ta ocena je lahko netočna, saj je oseba lahko istočasno jemala še kakšno drugo zdravilo, ki bi prispevalo k sedativnemu bremenu, in ga je prejela na recept na drug dan. Tudi kombinacij med zdravili, ki lahko potencirajo učinek sedativnega oz. antiholinergičnega bremena, nismo upoštevali. Torej je naše izračunano breme lahko še vedno podcenjeno, zagotovo pa je bila oseba vsaj enkrat v letu izpostavljena takšnemu

bremenu. Po drugi strani pa nismo mogli ločiti, katera zdravila s sedativnim oz. antiholinergičnim učinkom so osebe prejemale redno in katera le po potrebi. Tako da bi bilo breme lahko manjše, če bi upoštevali samo zdravila, ki jih posamezniki jemljejo daljše časovno obdobje. Ker smo izhajali iz baze podatkov, ne vemo, ali so bolniki ta zdravila dejansko jemali, zato je naše ocenjeno breme teoretično. To je tudi ena bistvenih razlik z drugimi raziskavami, s katerimi smo primerjali naše podatke, saj so bile to večinoma opazovalne klinične študije.

6. SKLEPI

V raziskavi, kjer smo ugotavljali izpostavljenost sedativnemu in antiholinergičnemu bremenu po Modelu sedativnega bremena in ACB lestvici v Sloveniji v letu 2015 smo ugotovili:

- 27,1 % (400.842) oseb je bilo izpostavljenih sedativnemu bremenu 1 ali večjemu, torej so prejeli vsaj eno zdravilo s sedativnim učinkom. Takih je bilo četrtnina odraslih in skoraj polovica starostnikov. Velika večina otrok (97,9%) v letu 2015 ni bila izpostavljena sedativnemu bremenu.
- Sedativnemu bremenu 3 ali večjemu, za katerega se meni, da je klinično pomembno, je bilo vsaj enkrat v letu izpostavljenih 7,1 % (105.547) oseb. Izpostavljenost takšnemu bremenu je bila večja pri ženskah; takih je bilo 8,4 % žensk in 5,5 % moških. Takšnemu bremenu je bilo izpostavljenih 0,6 % otrok, 6 % odraslih in 15 % starostnikov.
- Povprečno sedativno breme je bilo 0,598; pri ženskah je bilo višje (0,687) kot pri moških (0,487).
- Po pričakovanjih so bili starostniki najbolj ogrožena populacija - pri njih je bilo sedativno breme približno 3-krat večje kot pri drugih.
- Najmanjše povprečno sedativno breme je bilo v Gorenjski regiji (0,503), največje pa v Zasavski regiji (0,699).
- Izmed najpogosteje predpisanih ZU iz 1. skupine Modela sedativnega bremena so po ATC skupinah s 84 % prevladovali psiholeptiki, najpogosteje predpisane ZU pa so bile alprazolam, zolpidem in bromazepam.
- Glede na ATC skupine je bilo pri najpogosteje predpisanimi ZU iz 2. skupine zdravil Modela sedativnega bremena največ predpisanih analgetikov (41,9 %). Dobro tretjino receptov te skupine je predstavljala učinkovina tramadol v kombinaciji s paracetamolom, sledi sertralin in tramadol.
- Antiholinergičnemu bremenu 1 ali večjemu je bilo izmed vseh oseb, ki so v letu 2015 prejele zdravilo na recept, izpostavljenih 30 % (447.071 oseb). Takih je bilo približno četrtnina otrok in odraslih ter polovica starostnikov.
- Antiholinergičnemu bremenu 3 ali večjemu je bilo izpostavljenih 7,1 % (447.071) oseb. Izpostavljenost takšnemu bremenu je bila večja pri ženskah (8,3 %) kot pri moških (6,1

%). Takšnemu bremenu je bilo izpostavljenih 0,8 % otrok, 7,2 % odraslih in 11,3 % starostnikov.

- Povprečno antiholinergično breme je bilo 0,509. Večje je bilo pri ženskah (0,562) kot pri moških (0,442).
- Pri starostnikih je bilo antiholinergično breme približno 2-krat večje kot pri drugih.
- Najmanjše povprečno antiholinergično breme je bilo v Gorenjski regiji (0,454), največje pa v Pomurski regiji (0,615).
- Pri najpogosteje predpisanih ZU s antiholinergičnimi točkami so po ATC skupinah s 45,7 % prevladovala zdravila za bolezni sečil. Najpogosteje predpisane ZU s 3 antiholinergičnimi točkami so bile trospium, kvetiapin in paroksetin.
- V Sloveniji so bile v letu 2015 predpisane le 4 ZU, ki so po ACB lestvici točkovane z 2 antiholinergičnima točkama. S 87,3 % so po ATC skupinah prevladovali antiepileptiki. Najpogosteje predpisane učinkovine pa so bile karbamazepin (pri skoraj treh četrtinah prejemnikov), okskarbazepin in amantadin.
- Izmed najpogosteje predpisanih ZU z 1 antiholinergično točko so po ATC skupinah prevladovali antihistaminiki za sistemsko zdravljenje. Najpogosteje predpisana učinkovina z 1 antiholinergično točko je bila loratadin, sledita alprazolam in furosemid.
- Nekatere učinkovine imajo tako sedativni kot antiholinergični učinek. Pri obeh bremenih so se pri najpogosteje predpisanih ZU pojavljale učinkovine diazepam, alprazolam, kvetiapin in paroksetin.
- Številne učinkovine, predpisane med otroci, imajo zelo omejene podatke o učinkovitosti in varnosti in se predpisujejo neodobreno. Te ZU so: alprazolam, trospium, tolterodin, paroksetin, olanzapin in kvetiapin.
- Nujna je pazljivost pri predpisovanju ZU s sedativnim oz. antiholinergičnim učinkom, zlasti pri starostnikih, ki so najbolj ogrožena populacija in so najbolj dovzetni za neželene učinke, ki jih povzročata bremeni - slabšanje fizičnih in kognitivnih funkcij.

7. LITERATURA

1. Svetovna zdravstvena organizacija: definicija starostnikov. URL: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/> (dostop: 12.04.2018)
2. Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2015. URL: www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/poraba_zdravil_2015_-_objava_300916.pdf (dostop:03.04.2018)
3. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA: Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 51(5): 367-375, 1998.
4. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L: Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 10(4): 430-439, 2011.
5. Masnoon N, Shakib S, Kallisch-Ellet L, Caughey GE: What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *Journal list, BMC Geriatrics* 17:230, 2017.
6. Petek-Šter M, Gorup EC, Klančič D: Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. *Zdravniški vestnik* 78 (5); 231-240, 2009.
7. Kerec Kos M, Vovk T: Zakaj je lahko učinek zdravil pri starostnikih drugačen? *Farmaceutski vestnik* 68, 2017.
8. Krčevski Škvarc N.: Uporaba opioidnih analgetikov pri starostnikih. URL: https://issuu.com/martingjoshevski/docs/zbornik_sob_08 (dostop: 29.03.2018)
9. Bourin M, Briley M: Sedation, an unpleasant, undesirable and potentially dangerous side-effect of many psychotropic drugs. *Hum Psychopharmacol* 19: 135-139, 2004.
10. Taipale HT, Hartikainen S, Bell JS: A comparison of four methods to quantify the cumulative effect of taking multiple drugs with sedative properties. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, Volume 8: 460-471, 2010.
11. Buffet-Jerrott SE, Stewart SH: Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 8: 45-58, 2002.
12. Hindmarch I.: Cognitive toxicity of pharmacoterapeutic agents used in anxiety disorder. *Int J Pract* 63: 1085-1094, 2009.
13. Reynolds GP: Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 18: 340-345, 2004.

14. Tiligada E, Kyriakidis K, Chazot PL, Passani B: Histamine pharmacology and new CNS drug targets. *CNS Neurosci Ther* 17: 620-628, 2011.
15. Young-McCaughan S, Miaskowski C: Definition of and mechanism for opioid-induced sedation. *Pain Manag Nurs* 2: 84-97, 2001.
16. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T: A model to classify the sedative load of drugs, *The International Journal of Geriatric Psychiatry*, Volume 18: 542-544, 2003.
17. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T: Sedative drug use in the homedwelling elderly. *Ann Pharmacother* 38: 2017–2022, 2004.
18. Taipale HT, Bell JS, Uusi-Kokko M: Sedative load among community-dwelling people aged 75 years and older. *Drugs Aging* 2: 913-925, 2011.
19. Peklar J, O'Halloran AM, Maidment ID, Henman MC, Kenny AR, Kos M: Sedative load and frailty among community-dwelling population aged ≥ 65 years. *JAMDA* 16: 282-289, 2015.
20. Sloane P, Ivey J, Roth M: Accounting for the sedative and analgesic effects of medication changes during patient participation in clinical research studies: measurement development and application to a sample of institutionalized geriatric patients. *Contemp Clin Trials* 29: 140–148, 2008.
21. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM: A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 167: 781-787, 2007.
22. Kouladjian L, Gnjjidic D, Chen TF: Drug Burden Index in older adults; theoretical and practical issues. *Clinical Interventions in aging* 9: 1503-1515, 2014.
23. Hanlon JT, Boudreau RM, Roumani YF: Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders; the Health, Aging and Body Composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64: 492–498, 2009.
24. Wright RM, Roumani YF, Boudreau R: Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults; Findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 57: 243–250, 2009.
25. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS: Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics*, 2015.
26. Nishtala PS, Fois RA, McLachlan AJ, Bell JS, Kelly PJ, Chen TF: Anticholinergic Activity of Commonly Prescribed Medications and Neuropsychiatric Adverse Events in Older People, *J Clin Pharmacol* 49:1176-1184, 2009.

27. Medicinski slovar: Definicija antiholinergikov. URL:
<http://www.termania.net/slovarji/slovenski-medicinski-slovar/5506280/antiholinergik?query=antiholinergik> (dostop: 14.4.2018)
28. Cholinergics and anticholinergics. URL:
www.srmuniv.ac.in/sites/default/files/files/Cholinergics.pdf (dostop: 15.04.2018)
29. Lopez Alvarez J, Zea Sevilla MA, Aguera Ortiz L, Fernandez Blazquez MA, Valenti Soler M, Martinez-Martin M: Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly, *Rev Psiquiatr Salud Ment*: 8(1) 35-43, 2014.
30. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, Cherubini A, Landi F: Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence, *Aging Clin Exp Res.*;28(1):25-35, 2015.
31. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C: Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health* 4(3), 311-320, 2008.
32. Kersten H, Wyller TB: Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain – How well is it Measured? *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 114(2): 151-159, 2014.
33. West T, Pruchnicki MC, Porter K, Emptage R: Evaluation of anticholinergic burden of medications in older adults. *JAPhA* 53(5): 496-504, 2013.
34. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM: Different methods, different results-how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes?
35. Statistični urad Republike Slovenije. Podatki o številu prebivalcev. URL:
<http://www.stat.si/StatWeb/News/Index/5868> (dostop 01.04.2018)
36. Zaletel-Kragelj L., Eržen I., Premik M.: Uvod v javno zdravje: 59-107, Ljubljana, 2007.
37. I. Eržen: Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2015, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana, 2016. URL:
http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/poraba_zdravil_2015_-_objava_300916.pdf (dostop 03.04.2018)
38. Jean-Bart E, Moutet C, Dauphinot V, Krolak-Salmon P, Mouchoux C: Exposure to anticholinergic and sedative medicines as indicators of high-risk prescriptions in the elderly, *Int J Clin Pharm* 39:1237-1247, 2017.

39. Taipale HT, Bell JS, Soini H, Pitkala KH: Sedative load and mortality among residents of long-term care facilities, a prospective cohort study. *Drugs Aging* 26(19):871-881, 2009.
40. Centralna baza zdravil: Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) Helex
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/400EB5DD909FA532C12579C2003F55F2/\\$File/s-015412.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/400EB5DD909FA532C12579C2003F55F2/$File/s-015412.pdf) (dostop: 03.04.2018)
41. Centralna baza zdravil: Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) Ketilept
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/698920C492FA9754C12579EC001FF40A/\\$File/s-017404.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/698920C492FA9754C12579EC001FF40A/$File/s-017404.pdf) (dostop 03.04.2018)
42. Centralna baza zdravil: Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) Spasmex
[http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/E1B01302706FAC2FC12579C2003F5A24/\\$File/s-017600.pdf](http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/E1B01302706FAC2FC12579C2003F5A24/$File/s-017600.pdf) (dostop 03.04.2018)
43. Centralna baza zdravil: Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) Detrusitol
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/37DE5D9BEF129F7EC12579C2003F5A02/\\$File/s-019315.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/37DE5D9BEF129F7EC12579C2003F5A02/$File/s-019315.pdf) (dostop 03.04.2018)
44. Centralna baza zdravil: Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) Arkolamyl
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/DE5874CF81A88042C12579EC00200706/\\$File/s-010503.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/DE5874CF81A88042C12579EC00200706/$File/s-010503.pdf) (dostop 03.04.2018)
45. Campbell NL, Maidment I, Fox C, Khan B, Boutsani M: The 2012 update to the anticholinergic cognitive burden scale. *J Am Geriatr Soc* 61: S142-S143.

8. PRILOGA

PRILOGA I: Učinkovine, ki so vključene v Model sedativnega bremena (16, 18, 19).

Preglednica I: 1. skupina – Primarni sedativi (2 sedativni točki)

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA	ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
N03AA02	Fenobarbital	N05BA08	Bromazepam
N03AE01	Klonazepam	N05BA'9	Klobazam
N03AX12	Pregabalin	N05BA10	Ketazolam
N03AX16	Gabapentin	N05BA11	Prazepam
N05AA01	Klorpromazin	N05BA12	Alprazolam
N05AA02	Levomepromazin	N05BA13	Halazepam
N05AA03	Promazin	N05BA14	Pinazepam
N05AA04	Acepromazin	N05BA15	Kamazepam
N05AA05	Triflupromazin	N05BA16	Nordazepam
N05AA06	Ciamemazin	N05BA17	Fludiazepam
N05AA07	Klorproetazin	N05BA18	Etilloflazepat
N05AB01	Diksirazin	N0BA19	Etizolam
N05AB02	Flufenazin	N0BA21	Klotiazepam
N05AB03	Perfenazin	N05BA22	Kloksazolam
N05AB04	Proklorperazin	N05BA23	Tofizopam
N05AB05	Tiopropazat	N05BA24	Bentazepam
N05AB06	Trifluoperazin	N05BA56	Lorazepam, kombinacije
N05AB07	Acetofenazin	N05BB01	Hidroksizin
N05AB08	Tiopropazin	N05CD01	Flurazepam
N05AB0	Butaperazin	N05CD02	Nitrazepam
N05AB10	Perazin	N05CD03	Flunitrazepam
N05AC01	Periciazin	N05CD04	Estazolam
N05AC02	Tioridazin	N05CD05	Triazolam
N05AC03	Mezoridazin	N05CD06	Lormetazepam
N05AC04	Pipotiazin	N05CD07	Temazepam
N05AD01	Haloperidol	N05CD08	Midazolam
N05AD02	Trifluperidol	N05CD09	Brotizolam
N05AD03	Melperon	N05CD10	Kvazepam
N05AD04	Moperon	N05CD11	Loprazolam
N05AD05	Pipamperon	N05CD12	Doksefazepam
N05AD06	Bromperidol	N05CD13	Cinolazepam
N05AD07	Benperidol	N05CF01	Zopiklon
N05AD08	Droperidol	N05CF02	Zolpidem
N05AD09	Fluanizon	N05CF03	Zaleplon
N05AF01	Flupentiksol	N05CF04	Eszoplikon
N05AF02	Klopentiksol	N05CM02	Klometiazol
N05AF03	Klorprotiksen	N05CM09	Korenina zdravilne špajke
N05AF04	Tiotiksen	N06AA04	Klomipramin
N05AF05	Zuklopentiksol	N06AA06	Trimipramin
N05AN01	Litij	N06AA09	Amitriptilin
N05AH03	Olanzapin	N06AA10	Nortriptilin
N05AH04	Kvetiapin	N06AA12	Doksepin
N05BA01	Diazepam	N06AX03	Mianserin
N05BA02	Klordiazepoksid	N06CA01	Amitriptilin in psiholeptiki
N05BA03	Medazepam	N06AA07	Lofepramin
N05BA04	Oksazepam	N06AX05	Trazodon
N05BA05	Kalijev klorazepat	N06AX11	Mirtazapin
N05BA06	Lorazepam	R06AD02	Prometazin
N05BA07	Adinazolam		

■ - ZU, ki so bile vključene v Model sedativnega bremena leta 2003; ■ - ZU, dodane v Model sedativnega bremena leta 2015; ■ - ZU, katerim je bilo leta 2009 ali 2015 spremenjeno točkovanje

Preglednica II: 2. skupina - Zdravila s sedacijo kot pomembnim stranskim učinkom oz. preparati s sedativno komponento (1 sedativna točka)

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
A03CA02	Klidinij in psiholeptiki
A03CA05	Glikopironij in psiholeptiki
A03CA07	Ambutonij in psiholeptiki
A03FA01	Metoklopramid
A03FA03	Domperidon
A04AD01	Skopolamin
M01AB01	Indometacin
M01AB51	Indometacin, kombinacije
M02AA23	Indometacin
M03BC01	Orfenadrinijev citrat
M03BC51	Orfenadrin, kombinacije
M03BX01	Baklofen
M03BX02	Tizanidin
N01AH01	Fentanil
N01AH51	Fentanil, kombinacije
N02AA01	Morfin
N02AA05	Oksikodon
N02AA08	Dihidrokodein
N02AA59	Kodein
N02AA79	Kodein, kombinacije s psiholeptiki
N02AB03	Fentanil
N02AC04	Dekstropropoksifen
N02AE01	Buprenorfin
N02AX05	Meptanizol
N02BA71	Acetilsalicilna kisl. s psiholeptiki
N02CA72	Ergotamin v kombinaciji s psiholeptiki
N02CC01	Sumatriptan
N02CC02	Naratriptan
N02CC03	Zolmitriptan
N02CC04	Rizatriptan
N02CC05	Almotriptan
N02CC06	Eletriptan
N02CC07	Frovatriptan
N02CX02	Klonidin
N03AA03	Primidon
N03AB01	Etotoin
N03AB02	Fenitoin
N03AB03	Amino(difenilhidantoin)valerianska kislina
N03AB04	Mefenitoin
N03AB05	Fosfenitoin
N03AB52	Fenitoin, kombinacije
N03AB54	Mefenitoin, kombinacije
N03AF01	Karbamazepin
N03AF02	Okskarbazepin
N03AF03	Rufinamid
N03AF04	Eslikarbazepin
N03AG01	Valprojska kislina
N03AG06	Tiagabin
N03AX09	Lamotrigin
N03AX11	Topiramat
N03AX14	Levetiracetam
N03AX15	Zonisamid
N03AX18	Lakozamid
N04AA02	Biperiden
N04BC02	Pergolid
N04BC04	Ropinirol
N04BC05	Pramipeksol
N04BC09	Rotigotin

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
N05AE04	Ziprasidon
N05AH02	Klozapin
N05AL01	Sulprid
N05AX08	Risperidon
N05AX12	Aripiprazol
N05BC01	Meprobat
N05BC51	Meprobat, kombinacije
N05CX01	Meprobat, kombinacije
N06AB03	Fluoksetin
N06AB04	Citalopram
N06AB05	Paroksetin
N06AB06	Sertralin
N06AB08	Fluvoksamin
N06CA03	Fluoksetin s psiholeptiki
N06AX06	Nefazodon
N06AX16	Venlafaksin
N06AX17	Milnacipran
N06AX21	Duloksetin
N07BC01	Buprenorfin
N07BC51	Buprenorfin, kombinacije
N07CA02	Cinarazin
R03DA04	Teofilin
R03DA54	Teofilin, kombinacije brez psiholeptikov
R03DA74	Teofilin, kombinacije s psiholeptiki
R03DB04	Teofilin in adrenergiki
R05CB02	Bromheksin
R05DA01	Etilmorfin
R05DA04	Kodein
R05DA09	Dekstrometorfan
R06AA08	Karbinoksamin
R06AB04	Klorfenamin
R06AE03	Ciklizin
R06AE05	Meklozin
R06AE53	Ciklizin, kombinacije
R06AE55	Meklozin, kombinacije
S01FA02	Skopolamin

- ZU, ki so bile vključene v Model sedativnega bremena leta 2003
- ZU, dodane v Model sedativnega bremena leta 2009
- ZU, dodane v Model sedativnega bremena leta 2015
- ZU, katerim je bilo leta 2009 ali 2015 spremenjeno točkovanje

Preglednica III: 3. skupina – Zdravila s potencialnim sedativnim učinkom (0 sedativnih točk)

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
A02BA01	Cimetidin
A02BA02	Ranitidin
A02BA03	Famotidin
A02BA04	Nizatidin
A02BC01	Omeprazol
A02BC04	Rabeprazol
A10AB01	Humani insulin
A10AC01	Humani insulin
A10AD01	Humani insulin
A10AE01	Humani insulin
A10AF01	Humani insulin
A10BB01	Glibenklamid
A10BB07	Glipizid
C03DA01	Spironolakton
C03DB01	Amilorid
C07AA05	Propranolol
C07AA07	Sotalol
C07AA08	Metoprolol
C07AA09	Atenolol
C08CA05	Nifedipin
C08DA01	Verapamil
C05AE03	Diltiazem
C08DB01	Diltiazem
C09AA01	Kaptopril
C09AA02	Enalapril
C09AA03	Lizinopril
C09AA05	Ramipril
C09CA01	Losartan
C09CA03	Valsartan
C09CA06	Kandesartan
C10AA02	Lovastatin
C10AA03	Pravastatin
C10AB04	Gemifibrozil
G03BA03	Testosteron
G03CA01	Etinilestradiol
G03CA03	Estradiol
G03CA04	Estriol
G03CA06	Klorotrianizen
G03CA07	Estron
G03CA08	Epimestrol
G03CA09	Promestrien
G03CA53	Estradiol, kombinacije
G03CA57	Konjugirani estrogeni
G04BD04	Oksibutinin
H05BA03	Sintezni humani kalcitonin
J01DA01	Cefaleksin
J01DA02	Cefaloridin
J01DA03	Cefalotin
J01DA04	Cefazolin
J01DA05	Cefoksitin
J01DA06	Cefuroksim
J01DA07	Cefamandol
J01DA08	Cefaklor
J01DA09	Cefadroksil
J01DA10	Cefotaksim
J01DA11	Ceftazidim
J01DA12	Cefsulodin
J01DA13	Ceftriakson
J01DA14	Cefotetan
J01DA15	Cefazedon

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
J01DA16	Cefmenoksim
J01DA17	Cefonicid
J01DA18	Latamoksef
J01DA19	Cefotiam
J01DA21	Cefatrizim
J01DA22	Ceftizoksim
J01DA23	Cefiksim
J01DA24	Cefepim
J01DA25	Cefodizim
J01DA26	Cefetamet
J01DA27	Cefpiramid
J01DA30	Cefapirin
J01DA31	Cefradin
J01DA32	Cefoperazon
J01DA33	Cefpodoksim
J01DA34	Cefacetil
J01DA35	Cefroksadin
J01DA36	Ceftezol
J01DA37	Cefpirom
J01DA38	Lorakarbef
J01DA39	Ceftibuten
J01DA40	Cefmetazol
J01DA41	Cefprozil
J01DA42	Cefdinir
J01DA63	Ceftriakson, kombinacije
J01DB01	Cefaleksin
J01DB02	Cefaloridin
J01DB03	Cefalotin
J01DB04	Cefazolin
J01DB05	Cefadroksil
J01DB06	Cefazedon
J01DB07	Cefatrizin
J01DB08	Cefapirin
J01DB09	Cefradin
J01DB10	Cefacetil
J01DB11	Cefroksadin
J01DB12	Ceftezol
J01DC01	Cefoksitin
J01DC02	Cefuroksim
J01DC03	Cefamandol
J01DC04	Cefaklor
J01DC05	Cefotetan
J01DC06	Cefonicid
J01DC07	Cefotiam
J01DC08	Lorakarbef
J01DC09	Cefmetazol
J01DC10	Cefprozil
J01DC11	Ceforanid
J01DC12	Cefminoks
J01DC13	Cefbuperazon
J01DC14	Flomoksef
J01DD01	Cefotaksim
J01DD02	Ceftazidim
J01DD03	Cefsulodin
J01DD04	Ceftriakson
J01DD05	Cefmenoksim
J01DD06	Latamoksef
J01DD07	Ceftizoksim
J01DD08	Cefiksim
J01DD09	Cefodizim

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
J01DD10	Cefetamet
J01DD11	Cefpiramid
J01DD12	Cefoperazon
J01DD13	Cefpodoksim
J01DD14	Ceftibuten
J01DD15	Cefdinir
J01DD16	Cefditoren
J01DD17	Cefkapen
J01DD51	Cefotaksim in zaviralec laktamaz beta
J01DD52	Ceftazidim in zaviralec laktamaz beta
J01DD54	Ceftriakson, kombinacije
J01DD62	Cefoperazon in zaviralec laktamaz beta
J01DD63	Ceftriakson in zaviralec laktamaz beta
J01DE01	Cefepim
J01DE02	Cefpirom
J01DE03	Cefozopran
J01DI01	Medokarilceftobiprolat
J01DI02	Fosamilceftarolin
J01DI03	Faropenem
J01DI04	Ceftolozan in zaviralec laktomaz beta
J01MA01	Ofloksacin
J01MA02	Ciprofloksacin
J01MA03	Pefloksacin
J01MA04	Enoksacin
J01MA05	Temafloksacin
J01MA06	Norfloksacin
J01MA07	Lomefloksacin
J01MA08	Fleroksacin
J01MA09	Sparfloksacin
J01MA10	Rufloksacin
J01MA11	Grepafloksacin
J01MA12	Levofloksacin
J01MA13	Trovafloksacin
J01MA14	Moksifloksacin
J01MA15	Gemifloksacin
J01MA16	Gatifloksacin
J01MA17	Prulifloksacin
J01MA18	Pazufloksacin
J01MA19	Garenoksacin
J01MA21	Sitafloksacin
J01MB01	Rozoksacin
J01MB02	Nalidiksna kislina
J01MB03	Piromidna kislina
J01MB04	Pipemidna kislina
J01MB05	Oksolinska kislina
J01MB06	Cinoksacin
J01MB07	Flumekin
J01MB08	Nemonoksacin
L01BA01	Metotreksat
L02BA01	Tamoksifen
L04AX03	Metotreksat

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
M01AB05	Diklofenak
M01AC01	Piroksikam
M01AE01	Ibuprofen
M01AE02	Naprokfen
M01AE03	Ketoprofen
M01AH01	Celekoksib
M01AH02	Rofekoksib
M01AH03	Valdekoksib
M01AH04	Parekoksib
M01AH05	Etorikoksib
M01AH06	Lumirakoksib
M01AH07	Polmakoksib
N04BA01	Levodopa
N04BC01	Bromokriptin
N06DA02	Donepezil
N06DA03	Rivastigmin
N06DA04	Galantamin
P01AB01	Metronidazol
R06AE07	Cetirizin
R06AX13	Loratadin
R06AX12	Terfenadin
R03DC03	Montelukast
S01ED01	Timolol
S01FA06	Tropikamid
V02BX01	Tamoksifen
V03AA01	Disulfiram
V03AB30	Naltrekson

■ - ZU, ki so bile vključene v Model sedativnega bremena leta 2003

PRILOGA II: Učinkovine, ki so vključene v ACB (Anticholinergic Cognitive Burden scale) lestvico (31, 45).

Preglednica IV: Učinkovine s tremi antiholinergičnimi točkami

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
A03AA07	Dicikloverin
A03AB05	Propantelin
A03BA01	Atropin
A03BA03	Hiosciamin
A03CA34	Propantelin in psiholeptiki
A04AD01	Skopolamin
A04AD51	Skopolamin, kombinacije
G04BD02	Flavoksat
G04BD04	Oksibutinin
G04BD06	Propiverin
G04BD07	Tolterodin
G04BD08	Solifenacin
G04BD09	Trospium
G04BD10	Darifenacin
G04BD11	Fezoterodin
G04CA53	Tamsulozin in solifenacin
N04AA01	Triheksifenidil
N04AB02	Orfenadrinijev klorid
N04AC01	Benzotropin
N05AA01	Klorfenamin, kombinacije
N05AB03	Perfenazin
N05AB06	Trifenoperazin
N05AC02	Tioridazin
N05AH02	Klozapin
N05AH03	Olanzapin
N05AH04	Kvetiapin
N05AX03	Klozapin
N05BB01	Hidroksizin
N05CC27	Skopolamin
N05CM05	Skopolamin
N06AA01	Dezipramin
N06AA02	Imipramin
N06AA04	Klomipramin
N06AA06	Trimipramin
N06AA09	Amitriptilin
N06AA10	Nortriptilin
N06AA12	Doksepin
N06AA17	Amoksapin
N06AB05	Paroksetin
M03BA03	Metokarbamol
M03BA53	Metokarbamol, kombinacije brez psiholeptikov
M03BA73	Metokarbamol, kombinacije s psiholeptiki
M03BC01	Orfenadrinijev citrat
M03BC51	Orfenadrin, kombinacije
R06AA02	Difenhidramin
R06AA04	Klemastin
R06AA08	Karbinoksamin
R06AA09	Doksilamin
R06AA52	Difenhidramin, kombinacije
R06AA54	Klemastin, kombinacije
R06AA59	Doksilamin, kombinacije
R06AB01	Bromfeniramin
R06AB04	Klorfenamin
R06AB51	Bromfeniramin, kombinacije
R06AB54	Klorfenamin, kombinacije
R06AD02	Prometazin

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
R06AD52	Prometazin, kombinacije
R06AE05	Meklozin
S01DC01	Atropin
S01DC04	Skopolamin
S01FA01	Atropin
S01FA02	Skopolamin
V03AB05	Prednizolon in prometazin

■ - ZU, ki so bile vključene v ACB lestvico leta 2008

■ - ZU, ki so bile dodane na ACB lestvico leta 2012

Preglednica V: Učinkovine z dvema antiholinergičnimi točkami

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
A03BA04	Vsi alkaloidi volčje češnje
A03CB02	Alkaloidi volčje češnje in psiholeptiki
M03BX08	Ciklobenzapin
N02AB02	Petidin
N02AB52	Petidin, kombinacije brez psiholeptikov
N02AB72	Petidin, kombinacije s psiholeptiki
N02AG03	Petidin in spazmolitiki
N02BG06	Nefopam
N03AF01	Karbamazepin
N03AF02	Okskarbazepin
N03AX01	Karbamazepin
N04AE01	Amantadin
N04BB01	Amantadin
N05AA02	Levomepromazin
N05AE02	Molindon
N05AG02	Pimozid
N05AH01	Loksapin
N05AX01	Loksapin
R06AX02	Loksapin

■ - ZU, ki so bile vključene v ACB lestvico leta 2008

■ - ZU, ki so bile dodane na ACB lestvico leta 2012

Preglednica VI: Učinkovine z eno antiholinergično točko

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
A02BA01	Cimetidin
A02BA02	Ranitidin
A02BA51	Cimetidin, kombinacije
A03CA02	Klidinij in psiholeptiki
A07CX06	Loperamid
A07DA03	Loperamid
A08AA62	Bupropion in naltrekson
B01AA03	Varfarin
B01AC07	Dipiridamol
C01AA05	Digoksin
C01BA01	Klinidin
C01BA03	Dizopiramid
C01BG04	Dizopiramid
C01DA08	Izosorbiddinitrat
C01DA14	Izosorbidmononitrat
C01DA58	Izosorbiddinitrat, kombinacije
C01DB08	Metoprolol
C02BB02	Hidralazin
C02BX08	Kaptopril
C02DB02	Hidralazin
C02EA01	Kaptopril
C02LG02	Hidralazin in diuretiki
C02LM01	Kaptopril in diuretiki
C03BA01	Furosemid
C03BA04	Klortalidon
C03BB01	Furosemid in kalij
C03BB04	Klortalidon in kalij
C03BK02	Triamteren
C03CA01	Furosemid
C03CB01	Furosemid in kalij
C03DB02	Triamteren
C03EB01	Furosemid in diuretiki, ki varčujejo s kalijem
C07AA08	Metoprolol
C07AB02	Metoprolol
C07AB52	Metoprolol, kombinacije
C07DB01	Atenolol, tiazidi in drugi diuretiki
C07FB03	Atenolol in drugi antihipertenzivi
C07FX05	Metoprolol in ivabradin
C08CA05	Nifedipin
C09AA01	Kaptopril
C09BA01	Kaptopril in diuretiki
H02AB07	Prednizon
H02AB09	Hidrokortizon???
L01CC01	Demekolcin
M04AC01	Kolhicin
N01AH01	Fentanil
N01AH51	Fentanil, kombinacije
N01AX02	Fentanil
N02AA01	Morfin
N02AA51	Morfin, kombinacije
N02AA59	Kodein, kombinacije brez psiholeptikov
N02AB03	Fentanil
N02AH02	Kodein, kombinacije
N02AJ06	Kodein in paracetamol

ATC	ZDRAVILNA UČINKOVINA
N02AJ07	Kodein in acetilsalicilna kislina
N05AD01	Haloperidol
N05AX08	Risperidon
N05AX13	Paliperidon
N05AX14	lloperidon
N05BA01	Diazepam
N05BA05	Kalijev klorazepat
N06AA22	Venlafaksin
N06AB08	Fluvoksamin
N06AD02	Trazodon
N06AE02	Fluvoksamin
N06AE06	Venlafaksin
N06AX05	Trazodon
N06AX16	Venlafaksin
N06AZ10	Trazodon
N07BA02	Bupropion
R03DA04	Teofilin
R05DA04	Kodein
R06AD01	Alimemazin
R06AD02	Alverin
R06AD03	Alverin, kombinacije
R06AD04	Alprazolam
R06AD05	Aripiprazol
R06AD06	Asenapin
R06AD07	Atenolol
R06AD08	Atenolol
R06AD09	Atenolol
R06AD10	S-atenolol
R06AE07	Cetirizin
R06AE08	Levocetirizin
R06AE09	Levocetirizin
R06AX13	Loratadin
R06AX27	Desloratadin

- - ZU, ki so bile vključene v ACB lestvico leta 2008
- - ZU, ki so bile dodane na ACB lestvico leta 2012

PRILOGA III: Postopki zapisani v programu SPSS

Zapisani so postopki, ki so bili uporabljeni v statističnemu programu SPSS za pridobitev rezultatov iz zbirke podatkov. Zaporedne številke postopkov so navedene v poglavju Metode.

POSTOPEK 1.1: Število vseh izdanih receptov ter število in delež zelenih receptov, osebnih receptov zdravnikov in zelenih receptov, katerih zdravila so izdana iz depoja

```
FREQUENCIES VARIABLES=BARVARp
```

```
/STATISTICS=SUM
```

```
/ORDER=ANALYSIS.
```

POSTOPEK 1.2: Številčna porazdelitev oseb glede na spol

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.
```

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

```
MATCH FILES
```

```
/FILE=*
```

```
/BY oseba
```

```
/FIRST=PrvaOSEBA
```

```
EXECUTE.
```

```
DO IF (PrvaOSEBA=1)
```

```
RECODE SPOLoseba ('M'=1) ('Z'=2) INTO spol_oseba
```

```
END IF.
```

```
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=spol_oseba
```

```
/HISTOGRAM
```

```
/ORDER=ANALYSIS.
```

POSTOPEK 1.3: Izračun dopolnjene starosti oseb in številčna porazdelitev oseb po starosti

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.
```

```
USE ALL.
```

```
COMPUTE filter_$=(PrvaOSEBA = 1).
```

```
VARIABLE LABELS filter_$ 'PrvaOSEBA = 1 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).
```

FILTER BY filter_\$.

EXECUTE.

COMPUTE STAROST=2015 - LETOoseba.

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=STAROST

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

POSTOPEK 1.3.1: Opredelitev starostnega razreda 1

RECODE STAROST (0 thru 18=1) (19 thru 64=2) (65 thru Highest=3) INTO starostnirazred1.

VARIABLE LABELS starostnirazred1 'Starost razdeljena glede na tri starostne skupine: OTROCI '+
'(0-18LET), ODRASLI (19-64LET), STAROSTNIKI (65LET IN VEČ)'.
'

EXECUTE.

VALUE LABELS

starostnirazred1

1 'OTROCI'

2 'ODRASLI'

3 'STAROSTNIKI'.

EXECUTE.

POSTOPEK 1.3.2: Opredelitev starostnega razreda 2

RECODE STAROST (0 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 starostnirazred2.

VARIABLE LABELS starostnirazred2 'Starost razdeljena v 10 starostnih razredov '.

EXECUTE.

VALUE LABELS

starostnirazred2

1 '0-9let'

2 '10-19let'

3 '20-29let'

4 '30-39let'

5 '40-49let'

6 '50-59let'

7 '60-69let'

8 '70-79let'

9 '80-89let'

10 '90let in več'.

EXECUTE.

POSTOPEK 1.3.3: Opredelitev starostnega razreda 3

RECODE STAROST (0 thru 64=1) (65 thru Highest=2) INTO starostnirazred3.

VARIABLE LABELS starostnirazred3 'starost razdeljena na starostnike in vse ostale'.

EXECUTE.

VALUE LABELS

starostnirazred3

1 'OSTALI'

2 'STAROSTNIKI'.

EXECUTE.

Postopek 1.4: Število izdanih receptov na osebo

DATASET ACTIVATE DataSet1.

RECODE BARVARp (1 thru 3=1) INTO recept

EXECUTE.

AGGREGATE

/OUTFILE=*MODE=ADDVARIABLES

/BREAK=oseba

/recept_sum=SUM(recept)

SORT CASES by oseba.

MATCH FILES

/FILE=*

/BY oseba

/FIRST=PrvaOSEBA

EXECUTE.

SELECT IF PrvaOSEBA=1

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=recept_sum

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM

/ORDER=ANALYSIS

POSTOPEK 1.4.1: Število in delež predpisanih receptov glede na spol

SORT CASES BY SPOLoseba.

SPLIT FILE LAYERED BY SPOLoseba.

FREQUENCIES VARIABLES=recept_sum

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS

POSTOPEK 1.4.2: Število in delež predpisanih receptov glede na starost

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY starostnirazred1.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred1.

FREQUENCIES VARIABLES=recept_sum

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS

SPLIT FILE OFF

SORT CASES BY starostnirazred2.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred2.

FREQUENCIES VARIABLES=recept_sum

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS

SPLIT FILE OFF

SORT CASES BY starostnirazred3.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred3.

FREQUENCIES VARIABLES=recept_sum

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS

POSTOPEK 1.4.3: Število in delež predpisanih receptov glede na statistično regijo

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY STATREGoseba.

SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.

FREQUENCIES VARIABLES=recept_sum

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS

POSTOPEK 1.5: Število različnih zdravil na osebo

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.
SORT CASES BY oseba(A).
MATCH FILES
  /FILE=*
  /BY oseba
  /FIRST=PrvaOSEBA
  /LAST=PrimaryLast.
DO IF (PrvaOSEBA).
  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 PrvaOSEBA 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS PrvaOSEBA 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL PrvaOSEBA (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=PrvaOSEBA.
EXECUTE.
```

* Identify Duplicate Cases. Posortiramo še po ATCaktual zato, da ima vsaka oseba samo enkrat šteto eno ATC kodo

```
SORT CASES BY oseba(A) ATCaktual(A).
MATCH FILES
  /FILE=*
  /BY oseba ATCaktual
  /FIRST=PRVAatc.
VARIABLE LABELS PRVAatc 'Indicator of each first matching case as Primary'.
```

```
VALUE LABELS PRVAatc 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL PRVAatc (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=PRVAatc.
EXECUTE.
```

*Vsota različnih ATCaktual/osebo

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/PRVAatc_sum=SUM(PRVAatc).
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=PRVAatc_sum
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARChart PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 1.5.1: Povprečno število različnih zdravil na osebo glede na spol

*Ustvarimo novo bazo BazaOSEB2015, kjer je vsaka oseba definirana samo enkrat, s podatki o številu različnih ATC kod na osebo

```
DATASET COPY BazaOSEB2015.
DATASET ACTIVATE BazaOSEB2015.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (PrvaOSEBA = 1).
EXECUTE.
```

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

```
FREQUENCIES VARIABLES=PRVAatc_sum
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARChart PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```


POSTOPEK 1.5.2: Povprečno število različnih zdravil na osebo glede na starost

DATASET ACTIVATE BazaOSEB2015.

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY starostnirazred1.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred1.

FREQUENCIES VARIABLES=PRVAatc_sum

/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF

SORT CASES BY starostnirazred2.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred2.

FREQUENCIES VARIABLES=PRVAatc_sum

/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF

SORT CASES BY starostnirazred3.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred3.

FREQUENCIES VARIABLES=PRVAatc_sum

/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS

Postopek 1.5.3: Povprečno število različnih zdravil na osebo glede na statistično regijo

DATASET ACTIVATE BazaOSEB2015.

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY STATREGoseba.

SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.

```
FREQUENCIES VARIABLES=PRVAatc_sum
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```

POSTOPEK 2.1: Dodelitev sedativnih točk učinkovinam po Modelu sedativnega bremena

```
STRING ATC4nivo (A8).
RECODE ATCaktual (ELSE=Copy) INTO ATC4nivo.
EXECUTE.
```

```
IF (ATCaktual= "N05AN01"
OR ATCaktual= "N05AH03"
OR ATCaktual= "N05AH04"
OR ATCaktual= "N05BB01"
OR ATCaktual= "N05CM02"
OR ATCaktual= "N05CM09"
OR ATCaktual= "N06AA04"
OR ATCaktual= "N06AA06"
OR ATCaktual= "N06AA09"
OR ATCaktual= "N06AA10"
OR ATCaktual= "N06AA12"
OR ATCaktual= "N06AX03"
OR ATCaktual= "N06CA01"
OR ATCaktual= "N06AA07"
OR ATCaktual= "N06AX05"
OR ATCaktual= "N06AX11"
OR ATCaktual= "N03AA02"
OR ATCaktual= "N03AE01"
OR ATCaktual= "N03AX16"
OR ATCaktual= "N03AX12"
OR ATCaktual= "R06AD02") SEDATIVNIMODEL= 2.
EXECUTE.
```

IF (ATCaktual= "A03FA01"
OR ATCaktual= "A04AD01"
OR ATCaktual= "A03CA02"
OR ATCaktual= "A03CA05"
OR ATCaktual= "A03CA07"
OR ATCaktual= "A03FA03"
OR ATCaktual= "M01AB01"
OR ATCaktual= "M02AA23"
OR ATCaktual= "M01AB51"
OR ATCaktual= "M03BC01"
OR ATCaktual= "M03BC51"
OR ATCaktual= "M03BX01"
OR ATCaktual= "M03BX02"
OR ATCaktual= "N02AA01"
OR ATCaktual= "N02AA05"
OR ATCaktual= "N02AA59"
OR ATCaktual= "N02AA79"
OR ATCaktual= "N02AE01"
OR ATCaktual= "N07BC01"
OR ATCaktual= "N07BC51"
OR ATCaktual= "N02AX02"
OR ATCaktual= "N02AX52"
OR ATCaktual= "N01AH01"
OR ATCaktual= "N02AB03"
OR ATCaktual= "N01AH51"
OR ATCaktual= "N03AG01"
OR ATCaktual= "N04AA02"
OR ATCaktual= "N05AH02"
OR ATCaktual= "N05AX08"
OR ATCaktual= "N06AB03"
OR ATCaktual= "N06CA03"
OR ATCaktual= "N06AB05"
OR ATCaktual= "N06AB08"
OR ATCaktual= "N06AB04"

OR ATCaktual= "N06AB06"
OR ATCaktual= "N06AX06"
OR ATCaktual= "N06AX16"
OR ATCaktual= "N06AX17"
OR ATCaktual= "N05BC01"
OR ATCaktual= "N05BC51"
OR ATCaktual= "N05CX01"
OR ATCaktual= "N02BA71"
OR ATCaktual= "N02CA72"
OR ATCaktual= "N02AA08"
OR ATCaktual= "N02AC04"
OR ATCaktual= "N02AX05"
OR ATCaktual= "N03AA03"
OR ATCaktual= "N05AL01"
OR ATCaktual= "N02CX02"
OR ATCaktual= "N07CA02"
OR ATCaktual= "R06AA08"
OR ATCaktual= "R03DA04"
OR ATCaktual= "R03DB04"
OR ATCaktual= "R03DA54"
OR ATCaktual= "R03DA74"
OR ATCaktual= "R05CB02"
OR ATCaktual= "R05DA01"
OR ATCaktual= "R05DA04"
OR ATCaktual= "R06AE03"
OR ATCaktual= "R06AE53"
OR ATCaktual= "R06AE05"
OR ATCaktual= "R06AE55"
OR ATCaktual= "R05DA09"
OR ATCaktual= "R06AB04"
OR ATCaktual= "S01FA02"
OR ATCaktual= "N05AX12"
OR ATCaktual= "N05AE04"
OR ATCaktual= "N06AX21"

OR ATCaktual= "N04BC05"
OR ATCaktual= "N04BC04"
OR ATCaktual= "N04BC09"
OR ATCaktual= "N04BC02"
OR ATCaktual= "N03AX18"
OR ATCaktual= "N03AX09"
OR ATCaktual= "N03AX14"
OR ATCaktual= "N03AX11"
OR ATCaktual= "N03AX15"
OR ATCaktual= "N03AG06") SEDATIVNIMODEL= 1.
EXECUTE.

IF (ATCaktual= "A02BA01"
OR ATCaktual= "A02BA02"
OR ATCaktual= "A02BA03"
OR ATCaktual= "A02BA04"
OR ATCaktual= "A02BC01"
OR ATCaktual= "A02BC04"
OR ATCaktual= "A10AB01"
OR ATCaktual= "A10AC01"
OR ATCaktual= "A10AD01"
OR ATCaktual= "A10AE01"
OR ATCaktual= "A10AF01"
OR ATCaktual= "A10BB01"
OR ATCaktual= "A10BB07"
OR ATCaktual= "C03DA01"
OR ATCaktual= "C03DB01"
OR ATCaktual= "C07AA05"
OR ATCaktual= "C07AA07"
OR ATCaktual= "C07AA08"
OR ATCaktual= "C07AA09"
OR ATCaktual= "C08CA05"
OR ATCaktual= "C08DA01"
OR ATCaktual= "C05AE03"

OR ATCaktual= "C08DB01"
OR ATCaktual= "C09AA01"
OR ATCaktual= "C09AA02"
OR ATCaktual= "C09AA03"
OR ATCaktual= "C09AA05"
OR ATCaktual= "C09CA03"
OR ATCaktual= "C09CA06"
OR ATCaktual= "C09CA01"
OR ATCaktual= "C10AA02"
OR ATCaktual= "C10AA03"
OR ATCaktual= "C10AB04"
OR ATCaktual= "G03BA03"
OR ATCaktual= "G04BD04"
OR ATCaktual= "H05BA03"
OR ATCaktual= "L01BA01"
OR ATCaktual= "L04AX03"
OR ATCaktual= "M01AB05"
OR ATCaktual= "M01AC01"
OR ATCaktual= "M01AE01"
OR ATCaktual= "M01AE02"
OR ATCaktual= "M01AE03"
OR ATCaktual= "N04BA01"
OR ATCaktual= "N04BC01"
OR ATCaktual= "N06DA02"
OR ATCaktual= "N06DA03"
OR ATCaktual= "N06DA04"
OR ATCaktual= "P01AB01"
OR ATCaktual= "R06AE07"
OR ATCaktual= "R06AX13"
OR ATCaktual= "R06AX12"
OR ATCaktual= "R03DC03"
OR ATCaktual= "S01ED01"
OR ATCaktual= "S01FA06"
OR ATCaktual= "V03AA01"

OR ATCaktual= "V03AB30") SEDATIVNIMODEL= 0.
EXECUTE.

IF (ATC4nivo= "N05AA"
OR ATC4nivo= "N05AB"
OR ATC4nivo= "N05AC"
OR ATC4nivo= "N05AD"
OR ATC4nivo= "N05AF"
OR ATC4nivo= "N05BA"
OR ATC4nivo= "N05CD"
OR ATC4nivo= "N05CF") SEDATIVNIMODEL= 2.
EXECUTE.

IF (ATC4nivo= "N03AB"
OR ATC4nivo= "N03AF"
OR ATC4nivo= "N02CC") SEDATIVNIMODEL= 1.
EXECUTE.

IF (ATC4nivo= "J01DA"
OR ATC4nivo= "J01DB"
OR ATC4nivo= "J01DC"
OR ATC4nivo= "J01DD"
OR ATC4nivo= "J01DE"
OR ATC4nivo= "J01DI"
OR ATC4nivo= "M01AH"
OR ATC4nivo= "G03C"
OR ATC4nivo= "J01M") SEDATIVNIMODEL= 0.
EXECUTE.

recode
SEDATIVNIMODEL (SYSMIS=00).
EXECUTE.

POSTOPEK 2.2: Izračun sedativnega bremena oseb

```
DATASET ACTIVATE DataSet1.
SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A).
MATCH FILES
  /FILE=*
  /BY oseba DATUMizdaja
  /FIRST=PrviDATUM
  /LAST=PrimaryLast.
DO IF (PrviDATUM).
  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 PrviDATUM 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS PrviDATUM 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL PrviDATUM (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=PrviDATUM.
EXECUTE.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(PrviDATUM = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'PrviDATUM = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
AGGREGATE
```


/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES

/BREAK=oseba

/SEDATIVNIMODEL_max=MAX(SEDATIVNIMODEL_sum).

AGGREGATE

/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES

/BREAK=oseba

/SEDATIVNIMODEL_POVPREČJE=MAX(SEDATIVNIMODEL_mean).

recode

SEDATIVNIMODEL_POVPREČJE (SYSMIS=00).

EXECUTE.

**NOVA BAZA BazaOSEBsedativnobreme, kjer je vsaka oseba definirana samo 1-krat

* Identify Duplicate Cases.

SORT CASES BY oseba(A).

MATCH FILES

/FILE=*

/BY oseba

/FIRST=PrvaOSEBA

/LAST=PrimaryLast.

DO IF (PrvaOSEBA).

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 PrvaOSEBA 'Indicator of each first matching case as Primary'.

VALUE LABELS PrvaOSEBA 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL PrvaOSEBA (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=PrvaOSEBA.
EXECUTE.

DATASET COPY BazaOSEBsedativnobreme.
DATASET ACTIVATE BazaOSEBsedativnobreme.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (PrvaOSEBA = 1).
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=SEDATIVNIMODEL_max
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.

POSTOPEK 2.2.1: Sedativno breme oseb glede na spol

DATASET ACTIVATE BazaOSEB2015.
SORT CASES BY SPOLoseba.
SPLIT FILE LAYERED BY SPOLoseba.

FREQUENCIES VARIABLES=SEDATIVNIMODEL_max
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.

POSTOPEK 2.2.2: Sedativno breme oseb glede na starost

DATASET ACTIVATE BazaOSEB2015.
SPLIT FILE OFF.
SORT CASES BY starostnirazred1.
SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred1.

```
FREQUENCIES VARIABLES=SEDATIVNIMODEL_max
/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SPLIT FILE OFF.
```

```
SORT CASES BY starostnirazred2.
```

```
SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred2.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=SEDATIVNIMODEL_max
/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SPLIT FILE OFF.
```

```
SORT CASES BY starostnirazred3.
```

```
SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred3.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=SEDATIVNIMODEL_max
/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```

POSTOPEK 2.2.3: Sedativno breme oseb glede na statistične regije

```
DATASET ACTIVATE BazaOSEB2015.
```

```
SPLIT FILE OFF.
```

```
SORT CASES BY STATREGoseba.
```

```
SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=SEDATIVNIMODEL_max
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```

POSTOPEK 2.3: Delež oseb, ki so imele predpisano vsaj eno zdravilo iz skupine 1 ali 2 in delež oseb, ki imajo sedativno breme 3 ali več

DATASET ACTIVATE BazaOSEBsedativnobreme.

SPLIT FILE OFF.

RECODE SEDATIVNIMODEL_max (0 thru 2=1) (3 thru Highest=2) INTO SB3alivečMAX.

VARIABLE LABELS SB3alivečMAX 'Z 2 so označene osebe, ki imajo SB 3 ali več, z 1 so označene osebe, '+

'ki imajo SB manj kot 3'.

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=SB3alivečMAX

/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN

/PIECHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

POSTOPEK 2.4: Najpogosteje predpisana zdravila iz skupine 1 Modela sedativnega bremena

DATASET ACTIVATE DataSet1.

DATASET COPY SKUPINA1.

DATASET ACTIVATE SKUPINA1.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (SEDATIVNIMODEL = 2).

EXECUTE.

*Nabolj pogosto predpisana zdravila iz skupine 1 (pri izračunu so uporabljeni vsi zapisi)

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual

/BARChart PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

*Najbolj pogosto predpisana zdravila iz skupine 1 (pri eni osebi je šteta UČ samo enkrat!)

USE ALL.

COMPUTE filter_\$(PRVAatc = 1).

VARIABLE LABELS filter_\$(PRVAatc = 1 (FILTER)).

VALUE LABELS filter_\$(0 'Not Selected' 1 'Selected').

FORMATS filter_\$ (f1.0).

FILTER BY filter_\$.

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual

/BARChart PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

POSTOPEK 2.5: Najpogosteje predpisana zdravila iz skupine 2 Modela sedativnega bremena

DATASET ACTIVATE DataSet1.

DATASET COPY SKUPINA2.

DATASET ACTIVATE SKUPINA2.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (SEDATIVNIMODEL = 1).

EXECUTE.

*Najpogosteje predpisana zdravila iz skupine2 (pri izračunu so uporabljeni vsi zapisi)

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual

/BARChart PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

*Najpogosteje predpisana zdravila iz skupine 2 (pri eni osebi je šteta UČ samo enkrat)

USE ALL.

COMPUTE filter_\$=(PRVAatc = 1).

VARIABLE LABELS filter_\$ 'PRVAatc = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.

FORMATS filter_\$ (f1.0).

FILTER BY filter_\$.

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual

/BARChart PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

POSTOPEK 3.1: Dodelitev antiholinergičnih točk učinkovinam po lestvici ACB

IF (ATCaktual= "N06AA09"
OR ATCaktual= "N06AA17"
OR ATCaktual= "A03BA01"
OR ATCaktual= "A03CB03"
OR ATCaktual= "S01DC01"
OR ATCaktual= "S01FA01"
OR ATCaktual= "N04AC01"
OR ATCaktual= "R06AB01"
OR ATCaktual= "R06AB51"
OR ATCaktual= "R06AA08"
OR ATCaktual= "R06AB04"
OR ATCaktual= "R06AB54"
OR ATCaktual= "N05AA01"
OR ATCaktual= "R06AA04"
OR ATCaktual= "R06AA54"
OR ATCaktual= "N06AA04"
OR ATCaktual= "N05AH02"
OR ATCaktual= "N05AX03"
OR ATCaktual= "G04BD10"
OR ATCaktual= "N06AA01"
OR ATCaktual= "A03AA07"
OR ATCaktual= "R06AA02"
OR ATCaktual= "R06AA52"
OR ATCaktual= "N06AA12"
OR ATCaktual= "R06AA09"
OR ATCaktual= "R06AA59"
OR ATCaktual= "G04BD11"
OR ATCaktual= "G04BD02"
OR ATCaktual= "N05BB01"
OR ATCaktual= "A03BA03"
OR ATCaktual= "N06AA02"
OR ATCaktual= "R06AE05"
OR ATCaktual= "M03BA03"

OR ATCaktual= "M03BA53"
OR ATCaktual= "M03BA73"
OR ATCaktual= "N06AA10"
OR ATCaktual= "N05AH03"
OR ATCaktual= "M03BC01"
OR ATCaktual= "M03BC51"
OR ATCaktual= "N04AB02"
OR ATCaktual= "G04BD04"
OR ATCaktual= "N06AB05"
OR ATCaktual= "N05AB03"
OR ATCaktual= "R06AD02"
OR ATCaktual= "R06AD52"
OR ATCaktual= "V03AB05"
OR ATCaktual= "A03AB05"
OR ATCaktual= "A03CA34"
OR ATCaktual= "G04BD06"
OR ATCaktual= "N05AH04"
OR ATCaktual= "A04AD01"
OR ATCaktual= "A04AD51"
OR ATCaktual= "N05CC27"
OR ATCaktual= "N05CM05"
OR ATCaktual= "S01DC04"
OR ATCaktual= "S01FA02"
OR ATCaktual= "G04BD08"
OR ATCaktual= "G04CA53"
OR ATCaktual= "N05AC02"
OR ATCaktual= "G04BD07"
OR ATCaktual= "N05AB06"
OR ATCaktual= "N04AA01"
OR ATCaktual= "N06AA06"
OR ATCaktual= "G04BD09") TOCKEACB= 3.

IF (ATCaktual= "N04AE01"
OR ATCaktual= "N04BB01"

OR ATCaktual= "A03BA04"
OR ATCaktual= "A03CB02"
OR ATCaktual= "N03AF01"
OR ATCaktual= "N03AX01"
OR ATCaktual= "M03BX08"
OR ATCaktual= "R06AX02"
OR ATCaktual= "N05AH01"
OR ATCaktual= "N05AX02"
OR ATCaktual= "N02AB02"
OR ATCaktual= " N02AB52"
OR ATCaktual= "N02AB72"
OR ATCaktual= "N02AG03"
OR ATCaktual= "N05AA02"
OR ATCaktual= "N05AE02"
OR ATCaktual= "N02BG06"
OR ATCaktual= "N03AF02"
OR ATCaktual= "N05AG02") TOCKEACB= 2.
EXECUTE.

IF (ATCaktual= "R06AD01"
OR ATCaktual= "A03AX08"
OR ATCaktual= "A03AX58"
OR ATCaktual= "N05BA12"
OR ATCaktual= "N05AX12"
OR ATCaktual= "N05AH05"
OR ATCaktual= "C01DB09"
OR ATCaktual= "C07AA09"
OR ATCaktual= "C07AB03"
OR ATCaktual= "C07AB11"
OR ATCaktual= "C07BB03"
OR ATCaktual= "C07CB03"
OR ATCaktual= "C07CB53"
OR ATCaktual= "C07DB01"
OR ATCaktual= "C07FB03"

OR ATCaktual= "A08AA62"
OR ATCaktual= "N06AX12"
OR ATCaktual= "N07BA02"
OR ATCaktual= "C02BX08"
OR ATCaktual= "C02EA01"
OR ATCaktual= "C02LM01"
OR ATCaktual= "C09AA01"
OR ATCaktual= "C09BA01"
OR ATCaktual= "R06AE07"
OR ATCaktual= "C03BA04"
OR ATCaktual= "C03BB04"
OR ATCaktual= "A02BA01"
OR ATCaktual= "A02BA51"
OR ATCaktual= "A03CA02"
OR ATCaktual= "N05BA05"
OR ATCaktual= "N02AA59"
OR ATCaktual= "N02AA79"
OR ATCaktual= "N02AH02"
OR ATCaktual= "N02AJ06"
OR ATCaktual= "N02AJ07"
OR ATCaktual= "N02AJ08"
OR ATCaktual= "N02AJ09"
OR ATCaktual= "R05DA04"
OR ATCaktual= "M04AC01"
OR ATCaktual= "R06AX27"
OR ATCaktual= "N05BA01"
OR ATCaktual= "C01AA05"
OR ATCaktual= "B01AC07"
OR ATCaktual= "C01BA03"
OR ATCaktual= "C01BG04"
OR ATCaktual= "N01AH01"
OR ATCaktual= "N01AH51"
OR ATCaktual= "N01AX02"
OR ATCaktual= "N02AB03"

OR ATCaktual= "C03BA01"
OR ATCaktual= "C03BB01"
OR ATCaktual= "C03CA01"
OR ATCaktual= "C03CB01"
OR ATCaktual= "C03EB01"
OR ATCaktual= "N06AB08"
OR ATCaktual= "N06AE02"
OR ATCaktual= "N05AD01"
OR ATCaktual= "C02BB02"
OR ATCaktual= "C02DB02"
OR ATCaktual= "C02LG02"
OR ATCaktual= "H02AB09"
OR ATCaktual= "N05AX14"
OR ATCaktual= "C01DA08"
OR ATCaktual= "C01DA14"
OR ATCaktual= "C01DA58"
OR ATCaktual= "R06AE08"
OR ATCaktual= "R06AE09"
OR ATCaktual= "A07CX06"
OR ATCaktual= "A07DA03"
OR ATCaktual= "R06AX13"
OR ATCaktual= "C01DB08"
OR ATCaktual= "C07AA08"
OR ATCaktual= "C07AB02"
OR ATCaktual= "C07AB52"
OR ATCaktual= "C07FX05"
OR ATCaktual= "N02AA01"
OR ATCaktual= "N02AA51"
OR ATCaktual= "C08CA05"
OR ATCaktual= "N05AX13"
OR ATCaktual= "H02AB07"
OR ATCaktual= "C01BA01"
OR ATCaktual= "A02BA02"
OR ATCaktual= "N05AX08"

```
OR ATCaktual= "R03DA04"  
OR ATCaktual= "N06AD02"  
OR ATCaktual= "N06AX05"  
OR ATCaktual= "N06AZ10"  
OR ATCaktual= "C03BK02"  
OR ATCaktual= "C03DB02"  
OR ATCaktual= "N06AA22"  
OR ATCaktual= "N06AE06"  
OR ATCaktual= "N06AX16"  
OR ATCaktual= "B01AA03") TOCKEACB= 1.  
EXECUTE.
```

Postopek 3.2: Izračun antiholinergičnega bremena oseb

```
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/TOCKEACB_sum=SUM(TOCKEACB).
```

AGGREGATE

```
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/TOCKEACB_max=MAX(TOCKEACB_sum).
```

*Nova baza oseb, kjer je vsaka oseba definirana samo enkrat

```
DATASET COPY BazaOSEB.
```

```
DATASET ACTIVATE BazaOSEB.
```

```
FILTER OFF.
```

```
USE ALL.
```

```
SELECT IF (PrvaOSEBA = 1).
```

```
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=TOCKEACB_max
```

```
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
```

```
/BARChart PERCENT
```

```
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 3.2.1: Antiholinergično breme oseb glede na spol

SORT CASES BY SPOLoseba.

SPLIT FILE LAYERED BY SPOLoseba.

FREQUENCIES VARIABLES=TOCKEACB_max

/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

Postopek 3.2.2: Antiholinergično breme oseb glede na starostne skupine

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY starostnirazred1.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred1.

FREQUENCIES VARIABLES=TOCKEACB_max

/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY starostnirazred2.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred2.

FREQUENCIES VARIABLES=TOCKEACB_max

/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN

/BARCHART PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY starostnirazred3.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred3.

```
FREQUENCIES VARIABLES=TOCKEACB_max
/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 3.2.3: Antiholinergično breme oseb glede na statistične regije

```
SPLIT FILE OFF.
SORT CASES BY STATREGoseba.
SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=TOCKEACB_max
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SPLIT FILE OFF.
```

Postopek 3.3: Najpogosteje predpisana zdravila s 3 antiholinergičnimi točkami

```
DATASET COPY TOCKEACB3.
DATASET ACTIVATE TOCKEACB3.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (TOCKEACB = 3).
EXECUTE.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(PRVAatc = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'PRVAatc = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

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

```
SORT CASES BY starostnirazred1.
SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred1.
```

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

```
SPLIT FILE OFF.
```

Postopek 3.4: Najpogosteje predpisana zdravila z 2 antiholinergičnima točkama

```
DATASET COPY TOCKEACB2.
DATASET ACTIVATE TOCKEACB2.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (TOCKEACB = 2).
EXECUTE.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(PRVAatc = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'PRVAatc = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

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

```
SORT CASES BY starostnirazred1.
```

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred1.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual

/BARChart PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

Postopek 3.5: Najpogosteje predpisana zdravila z 1 antiholinergično točko

DATASET COPY TOCKEACB1.

DATASET ACTIVATE TOCKEACB1.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (TOCKEACB = 1).

EXECUTE.

USE ALL.

COMPUTE filter_\$=(PRVAatc = 1).

VARIABLE LABELS filter_\$ 'PRVAatc = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_\$ (f1.0).
FILTER BY filter_\$.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual

/BARChart PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.

SORT CASES BY starostnirazred1.

SPLIT FILE LAYERED BY starostnirazred1.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual

/BARChart PERCENT

/ORDER=ANALYSIS.