

**UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

**ANDREJA DEVETAK**

**DIPLOMSKA NALOGA**

**UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE**

**Ljubljana, 2009**

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

**ANDREJA DEVETAK**

**AMBULANTNO PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV  
V SLOVENIJI V OBDOBJU 2002–2006**

**PRIMARY CARE PRESCRIPTIONS OF  
ANTIHYPERTENSIVES IN SLOVENIA FOR THE PERIOD  
2002–2006**

**DIPLOMSKA NALOGA**

Ljubljana, 2009

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

## **Zahvala**

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm., za strokovno pomoč, svetovanje in usmerjanje pri izdelavi diplomske naloge.

## **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Andreja Devetak

Ljubljana, november 2009

Predsednik diplomske komisije: zasl. prof. dr. Aleš Krbavčič, mag. farm.

Članica diplomske komisije: izr. prof. dr. Saša Baumgartner, mag. farm.

**VSEBINA**

<b>I</b>	<b>UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>ARTERIJSKA HIPERTENZIJA .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....</b>	<b>3</b>
2.1	Cilj zdravljenja arterijske hipertenzije .....	3
2.2	Začetek zdravljenja arterijske hipertenzije.....	3
2.3	Monoterapija .....	5
2.4	Kombiniranje antihipertenzivnih učinkovin .....	12
<b>3</b>	<b>ZAVZETOST ZA ZDRAVLJENJE Z ANTIHIPERTENZIVI.....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>ANTIHIPERTENZIVNO ZDRAVLJENJE V POSEBNIH OKOLIŠČINAH</b>	<b>16</b>
4.1	Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih s sladkorno boleznijo.....	16
4.2	Lipolitična terapija in arterijska hipertenzija .....	19
4.3	Kontracepcija in arterijska hipertenzija.....	20
4.4	Hormonsko nadomestno zdravljenje in arterijska hipertenzija.....	20
<b>II</b>	<b>NAMEN DELA.....</b>	<b>22</b>
<b>III</b>	<b>METODE .....</b>	<b>23</b>
<b>1</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – KOLIČINSKA ANALIZA ..</b>	<b>25</b>
1.1	Vrsta recepta.....	25
1.2	Skupine antihipertenzivov .....	25
1.3	Antihipertenzivne zdravilne učinkovine .....	26
1.4	Analiza oseb prejemnikov antihipertenzivov .....	26
1.5	Sočasno predpisovanje zdravil.....	27
1.6	Kombiniranje antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin v letu 2006 .....	27
<b>2</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POTEK ZDRAVLJENJA ...</b>	<b>28</b>
2.1	Začetek zdravljenja .....	28
2.2	Potek zdravljenja oseb, ki so zdravljenje začele z monoterapijo .....	29
2.3	Vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi .....	30
<b>3</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POSEBNE OKOLIŠČINE ..</b>	<b>31</b>
3.1	Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.....	31
3.2	Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov.....	32
3.3	Kontraceptivi.....	32
3.4	Hormonsko nadomestno zdravljenje.....	32
<b>IV</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>33</b>
<b>1</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – KOLIČINSKA ANALIZA ..</b>	<b>33</b>

1.1	Vrsta recepta.....	33
1.2	Skupine antihipertenzivov.....	34
1.3	Antihipertenzivne zdravilne učinkovine.....	35
1.4	Analiza oseb prejemnikov antihipertenzivov.....	36
1.5	Sočasno predpisovanje zdravil.....	38
1.6	Kombiniranje antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin v letu 2006.....	39
<b>2</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POTEK ZDRAVLJENJA ...</b>	<b>47</b>
2.1	Začetek zdravljenja.....	47
2.2	Potek zdravljenja oseb, ki so zdravljenje začele z monoterapijo.....	50
2.3	Vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi.....	52
<b>3</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POSEBNE OKOLIŠČINE ..</b>	<b>58</b>
3.1	Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.....	58
3.2	Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov.....	60
3.3	Kontraceptivi.....	62
3.4	Hormonsko nadomestno zdravljenje.....	63
<b>V</b>	<b>RAZPRAVA.....</b>	<b>64</b>
<b>1</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – KOLIČINSKA ANALIZA ..</b>	<b>64</b>
1.1	Vrsta recepta.....	64
1.2	Skupine antihipertenzivov.....	65
1.3	Antihipertenzivne zdravilne učinkovine.....	65
1.4	Analiza oseb prejemnikov antihipertenzivov.....	65
1.5	Sočasno predpisovanje zdravil.....	67
1.6	Kombiniranje antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin v letu 2006.....	67
<b>2</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POTEK ZDRAVLJENJA ...</b>	<b>69</b>
2.1	Začetek zdravljenja.....	69
2.2	Potek zdravljenja oseb, ki so zdravljenje začele z monoterapijo.....	70
2.3	Vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi.....	71
<b>3</b>	<b>PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POSEBNE OKOLIŠČINE ..</b>	<b>72</b>
3.1	Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.....	72
3.2	Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov.....	73
3.3	Kontraceptivi.....	74
3.4	Hormonsko nadomestno zdravljenje.....	75
<b>VI</b>	<b>SKLEP.....</b>	<b>76</b>
<b>VII</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>78</b>

**SEZNAM PREGLEDNIC**

PREGLEDNICA I:	Razvrstitev arterijske hipertenzije v razrede .....	2
PREGLEDNICA II:	Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine antihipertenzivov (C02) .....	6
PREGLEDNICA III:	Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine diuretikov (C03).....	7
PREGLEDNICA IV:	Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (C07).....	8
PREGLEDNICA V:	Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine zaviralcev kalcijevih kanalčkov (C08).....	9
PREGLEDNICA VI:	Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine zdravil, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem (C09) .....	10
PREGLEDNICA VII:	Kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ki jih smernice odsvetujejo .....	13
PREGLEDNICA VIII:	Stalne kombinacije zdravilnih učinkovin, registrirane v Sloveniji.....	14
PREGLEDNICA IX:	Letno število izdanih receptov z antihipertenzivi glede na vrsto recepta v obdobju 2002–2006.....	33
PREGLEDNICA X:	Letni delež izdanih receptov glede na skupino antihipertenziva v obdobju 2002–2006.....	34
PREGLEDNICA XI:	Število oseb, ki so prejele antihipertenzive v obdobju 2002–2006, povprečna starost oseb ter delež moških in delež žensk .....	37
PREGLEDNICA XII:	Delež oseb, ki so v posameznem letu prejele eno, dve, tri ali štiri zdravilne učinkovine, povprečno ter največje število različnih zdravilnih učinkovin, ki jih je oseba prejela.....	37
PREGLEDNICA XIII:	Povprečno število receptov ter povprečno število pakiranj antihipertenzivov, ki so bili osebi izdani v posameznem letu.....	38
PREGLEDNICA XIV:	Število izdaj receptov z zdravili z enako ATC oznako in z enako delovno šifro osebi na isti dan.....	39
PREGLEDNICA XV:	Število izdaj receptov z zdravili z enako ATC oznako in z enako delovno šifro osebi v intervalu enega tedna .....	39
PREGLEDNICA XVI:	Število izdaj s posameznim številom zdravilnih učinkovin .....	40
PREGLEDNICA XVII:	Število izdaj zdravil glede na skupino antihipertenzivov, ki so bila izdana v monoterapiji v letu 2006 .....	41
PREGLEDNICA XVIII:	Število izdanih stalnih kombinacij zdravilnih učinkovin v letu 2006.....	42
PREGLEDNICA XIX:	Delež kombinacij treh zdravilnih učinkovin izdanih v dveh zdravilih.....	45
PREGLEDNICA XX:	Število oseb, ki je zdravljenje arterijske hipertenzije pričelo z monoterapijo glede na posamezno skupino antihipertenzivov.....	48
PREGLEDNICA XXI:	Število in delež oseb, ki so zdravljenje začeli z stalno kombinacijo zdravilnih učinkovin.....	48
PREGLEDNICA XXII:	Število zdravnikov, ki so osebi v analiziranem obdobju predpisali antihipertenzive .....	56
PREGLEDNICA XXIII:	Število izdanih kombinacij za zdravljenje arterijske hipertenzije, ki jih priporočajo Slovenske smernice osebam s sladkorno boleznijo v letu 2006.....	60

**SEZNAM SLIK**

SLIKA 1: Priporočila smernic o začetku zdravljenja bolnika z antihipertenzivi .....	3
SLIKA 2: Strategija začetka zdravljenja bolnika z arterijsko hipertenzijo.....	5
SLIKA 3: Potek obravnave zvišanega krvnega tlaka pri bolnikih s sladkorno boleznijo .....	17
SLIKA 4: Priporočljive kombinacije antihipertenzivov za zdravljenje arterijske hipertenzije pri sladkornih bolnikih .....	18
SLIKA 5: Potek analize ambulantnega predpisovanja antihipertenzivov v Sloveniji v obdobju 2002–2006 .....	24
SLIKA 6: Potek analize zdravljenja pri osebah, pri katerih je prišlo do spremembe zdravila .....	30
SLIKA 7: Letno število izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva za leti 2002 in 2006 .....	35
SLIKA 8: Gibanje števila receptov najpogosteje izdanih antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin v obdobju 2002–2006 .....	36
SLIKA 9: Število izdaj s posameznim številom zdravilnih učinkovin v letu 2006.....	40
SLIKA 10: Najpogosteje izdane sestavljene kombinacije antihipertenzivov izdane v letu 2006 .....	43
SLIKA 11: Najpogosteje izdane kombinacije treh antihipertenzivnih učinkovin, ena izmed učinkovin v kombinaciji je diuretik.....	46
SLIKA 12: Razdelitev oseb glede na začetek zdravljenja.....	47
SLIKA 13: Najpogosteje sestavljene kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ki so bile uporabljene za začetek zdravljenja arterijske hipertenzije.....	49
SLIKA 14: Potek zdravljenja pri osebah, ki so zdravljenje začele z monoterapijo.....	51
SLIKA 15: Razdelitev oseb glede na vztrajanje na terapiji z antihipertenzivi .....	52
SLIKA 16: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na spol osebe .....	52
SLIKA 17: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na leto rojstva osebe .....	53
SLIKA 18: Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi posameznih starostnih skupin oseb glede na spol .....	54
SLIKA 19: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na statistično regijo osebe .....	55
SLIKA 20: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na spol zdravnika .	56
SLIKA 21: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na leto rojstva zdravnika .....	57
SLIKA 22: Primerjava deleža izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva med skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive, in skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive in antidiabetike .....	59
SLIKA 23: Primerjava deleža izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva med skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive, in skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive in zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov .....	61
SLIKA 24: Primerjava deleža izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva med skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive, in skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive in kontraceptive .....	62
SLIKA 25: Primerjava deleža izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva med skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive, in skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive in hormonsko nadomestno zdravljenje .....	63

***SEZNAM OKRAJŠAV***

ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil
ATPaza	adenozintrifosfataza
HDL	high-density lipoprotein (slov. lipoprotein visoke gostote)
HMG CoA	3-hidroksi 3-metilglutaril koencim A
IVZ	Inštitut za varovanje zdravja
JNC	Joint National Committee
LDL	low-density lipoprotein (slov. lipoprotein nizke gostote)
MAO	encim monoaminska oksidaza
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije



## ***POVZETEK***

Arterijska hipertenzija je glavni dejavnik tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni. Za zdravljenje arterijske hipertenzije so na voljo zdravila iz šestih farmakoloških skupin ter priporočila Slovenskih smernic. Kljub temu ostaja delež bolnikov z urejenim krvnim tlakom nizek. Namen raziskave je ugotoviti vzorce predpisovanja ter kombiniranja antihipertenzivov ter preučiti, v kolikšni meri so zdravniki pri tem sledili smernicam za zdravljenje arterijske hipertenzije. Preučili smo predpisovanje antihipertenzivov v posebnih okoliščinah ter dejavnike, ki so vplivali na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi.

Analizo predpisovanja antihipertenzivov smo opravili v programu SPSS na zbirki vseh izdanih zdravil v Sloveniji v obdobju 2002–2006. V ta namen smo oblikovali postopke, ki so nam omogočili analizo zbirke podatkov.

Število receptov z antihipertenzivi se je od leta 2002 do leta 2006 povečalo z 1.940.667 na 2.769.998. Največkrat predpisana zdravila so bila iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Število oseb prejemnikov antihipertenzivov se je povečalo z 353.370 v letu 2002 na 418.030 v letu 2006. Delež moških (43 %) je bil v vseh letih nižji od deleža žensk (57 %). Zdravniki so pri kombiniranju zdravilnih učinkovin leta 2006 v 48 % kombinacij dveh zdravilnih učinkovin sledili priporočilom smernic. Za začetek zdravljenja arterijske hipertenzije so se zdravniki največkrat odločili za monoterapijo (81,6 %). Pri 37,2 % oseb, pri katerih so spremenili terapijo, so najprej povečevali količino zdravilne učinkovine v zdravilu, pri 62,8 % osebah so takoj zamenjali zdravilo ali prešli na kombinirano terapijo, kar tudi priporočajo smernice. Ugotovili smo razlike med spoloma v vztrajanju na terapiji z antihipertenzivi. Med osebami rojenimi po letu 1940 so bili vztrajnejši moški, med osebami rojenimi pred letom 1940 pa ženske. Na terapiji so bile vztrajnejše osebe, ki so jim antihipertenzive predpisovale ženske, ter tiste osebe, ki so jim antihipertenzive predpisovali zdravniki rojeni po letu 1940. 14,02 % oseb, ki se je leta 2006 zdravilo z antihipertenzivi, se je zdravilo tudi z zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, 29,6 % z zdravili za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, 0,93 % s kontraceptivi in 4,03 % s hormonskim nadomestnim zdravljenjem.

Ugotovili smo, da se število oseb zdravljenih za arterijsko hipertenzijo povečuje. Sledenje Slovenskim smernicam bi se lahko izboljšalo na področju kombiniranja antihipertenzivnih učinkovin ter predpisovanja antihipertenzivov v posebnih okoliščinah.

***ABSTRACT***

Arterial hypertension is considered a major risk factor for an array of cardiovascular diseases. For the treatment of arterial hypertension there are six pharmacological classes of drugs and national guideline recommendations. In spite of that the number of inadequately treated patients is high. The study was undertaken to establish the patterns of prescribing and combining of antihypertensives and consider to what extent Slovene doctors followed national guideline recommendations. In addition, we evaluated antihypertensives treatment for special groups and factors that contributed to patients' compliance in treatment of arterial hypertension.

The prescribing of antihypertensives was analysed with the statistical program SPSS and with the help of the database of all prescribed drugs in the period from 2002 to 2006. For that purpose we adopted SPSS syntaxes that enabled analysis of database.

The number of prescriptions for antihypertensives rose from 1,940,667 in 2002 to 2,769,998 in 2006. The most frequently prescribed antihypertensives were drugs from the drug class angiotensin converting enzyme inhibitors. The number of patients treated for arterial hypertension rose from 353,370 in 2002 to 418,030 in 2006. More women than men were treated with antihypertensives drugs at all ages. 48 % of prescribed antihypertensives combinations ie. those of two antihypertensive agents in 2006 were in adherence with national guideline recommendations. Monotherapy was used in 81.6 % patients for the initiation of hypertension therapy. For 37.2 % patients with change in therapy, doctors first rose the dose of antihypertensive agent. In 62.8 % patients, doctors changed the selected drug or added a new drug without changing the dose of the first selected drug. Men born after 1940 and women born before 1940 showed higher compliance during the treatment with antihypertensives. Patients' compliance during the treatment was increased if the doctor who prescribed antihypertensives was a woman or the doctor was born after the year 1940. 14.02 % of patients, treated with antihypertensives in 2006 were also treated with insulin and oral hypoglycemic drugs, 29.6 % with antihyperlipoproteinemics and inhibitors of cholesterol biosynthesis, 0.93 % with contraceptives and 4.03 % with estrogen replacement therapy.

The number of patients with arterial hypertension is growing. Adherence with guidelines is low and could be improved in the domain of antihypertensives drugs combination and prescribing of antihypertensives for special groups.

# I UVOD

## 1 ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Visok krvni tlak je v razvitem svetu glavni dejavnik tveganja za razvoj koronarne bolezni, možganske kapi, periferne arterijske okluzijske bolezni, srčnega popuščanja in ledvične odpovedi (1, 2). Prisotnost arterijske hipertenzije poveča tveganje za srčnožilne bolezni v povprečju za dva do trikrat in je odgovorna za 35 % vseh aterosklerotičnih srčnožilnih dogodkov in 49 % vseh oblik srčnega popuščanja (2). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije zaradi zapletov arterijske hipertenzije umre vsak osmi prebivalec sveta. V Sloveniji posledicam arterijske hipertenzije vsako leto pripisujejo 2.400 do 4.500 smrti (1).

Zdravniki za 90–95 % bolnikov ne najdejo vzroka za povišan arterijski tlak, zato bolezen uvrščajo med primarno ali esencialno hipertenzijo, le za dobrih 5 % je vzrok znana bolezen določenega organa (sekundarna hipertenzija) (3).

V pomoč zdravnikom pri obravnavi bolnikov z arterijsko hipertenzijo so priporočila oziroma smernice, ki temeljijo na izsledkih raziskav. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije so nastale na osnovi priporočil mednarodnih, zlasti Evropskih smernic za arterijsko hipertenzijo Evropskega združenja za hipertenzijo in Evropskega kardiološkega združenja (4). V Sloveniji imamo nacionalne smernice za obravnavanje bolnikov z arterijsko hipertenzijo od leta 1999; leta 2003 in 2007 so bile objavljene posodobljene smernice (1). V ZDA veljajo ameriške smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije – JNC 7.

O arterijski hipertenziji govorimo, ko je krvni tlak enak ali višji od 140/90 mmHg. Meja je postavljena izkustveno pri vrednosti, pri kateri postane nevarnost zaradi posledic hipertenzije večja in zato korist zdravljenja otiplivejša od neugodnosti, ki jih prinaša kronično zdravljenje (3, 5).

Preglednica I prikazuje razvrstitev arterijske hipertenzije v razrede (6, 7).

**Preglednica I: Razvrstitev arterijske hipertenzije v razrede**

Razred	Sistolični krvni tlak [mmHg]		Diastolični krvni tlak [mmHg]
optimalen krvni tlak	< 120	in	< 80
normalen krvni tlak	120–129	in/ali	80–84
visoko normalen krvni tlak	130–139	in/ali	85–89
hipertenzija prve stopnje (blaga hipertenzija)	140–159	in/ali	90–99
hipertenzija druge stopnje (zmerna hipertenzija)	160–179	in/ali	100–109
hipertenzija tretje stopnje (huda hipertenzija)	> 180	in/ali	> 110

O izolirani sistolični hipertenziji govorimo, ko je sistolični krvni tlak višji od 140 mmHg in diastolični krvni tlak nižji od 90 mmHg. Izolirano sistolično hipertenzijo delimo na izolirano sistolično hipertenzijo prve, druge in tretje stopnje glede na višino sistoličnega krvnega tlaka (8, 9).

Ameriške smernice združujejo normalen in visoko normalen krvni tlak v enoten razred – prehipertenzijo. Evropske in Slovenske smernice ločijo dva razreda, ker je tveganje za razvoj hipertenzije pri osebah, ki imajo visoko normalen krvni tlak, višje kot pri osebah z normalnim krvnim tlakom (5, 8). V ameriških smernicah sta hipertenzija druge in tretje stopnje združeni v en razred (10, 11).

Osnovno sporočilo smernic je, da odločitev o zniževanju krvnega tlaka ne temelji le na višini krvnega tlaka, temveč tudi na višini celokupnega tveganja za srčnožilne bolezni (4). Srčnožilno tveganje posameznika je ocenjeno glede na višino krvnega tlaka, druge dejavnike tveganja in subklinično okvaro organov. Srčnožilno tveganje predstavlja dodatno tveganje, kar pomeni, da je tveganje večje od povprečja (5). Pri istem bolniku se pogosto pojavlja več dejavnikov tveganja hkrati, tveganje za srčnožilne bolezni z večjim številom dejavnikov tveganja narašča. Dejavniki tveganja so pulzni tlak, starost, kajenje, motena presnova maščob, povišan krvni sladkor na tešče, motena toleranca za glukozo, debelost ter družinska anamneza o prezgodnji srčnožilni bolezni (6).

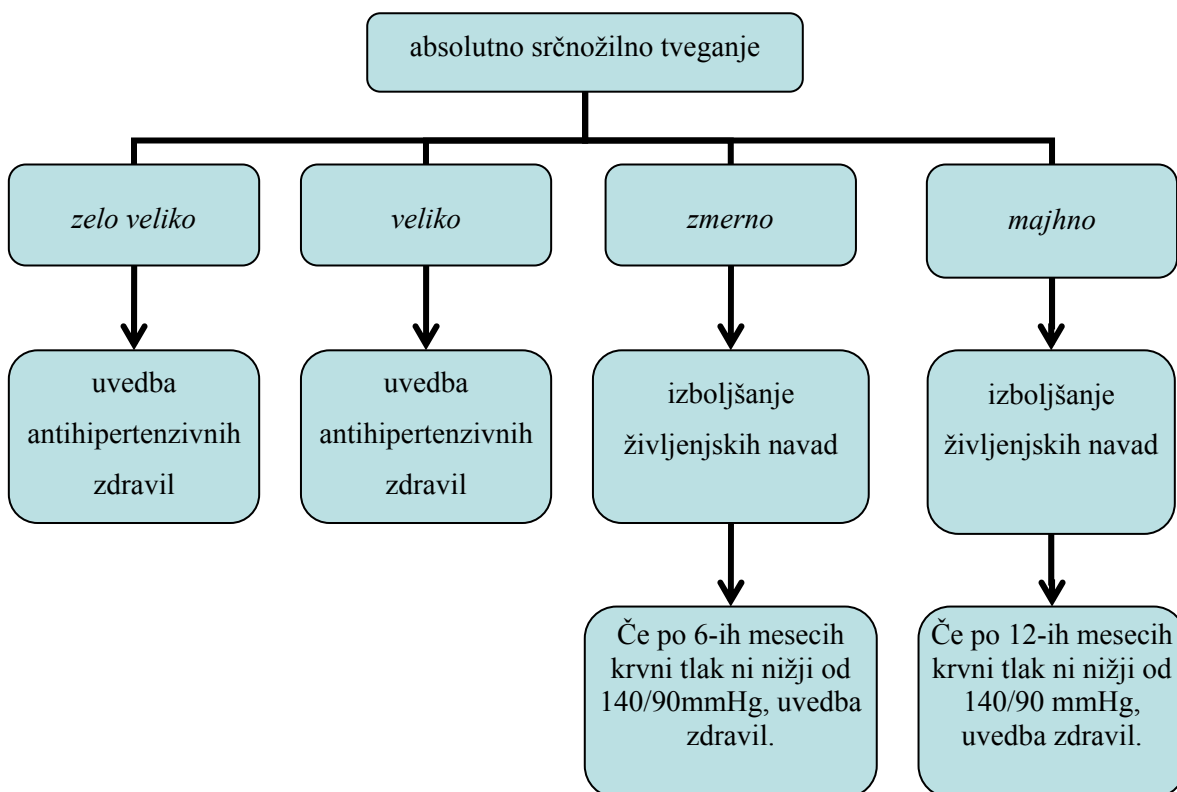
## 2 ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

### 2.1 Cilj zdravljenja arterijske hipertenzije

Cilj zdravljenja arterijske hipertenzije je dolgoročno zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi srčnožilnih in ledvičnih bolezni (1). Želimo doseči krvni tlak nižji od 140/90 mmHg oziroma nižji od 130/80 mmHg pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ledvično okvaro, pri bolnikih po miokardnem infarktu ter po možganski kapi (6). Vsem bolnikom s hipertenzijo priporočajo izboljšanje življenjskega sloga. Splošno sprejeti nefarmakološki ukrepi so: prenehanje kajenja, zmanjšanje in ustalitev telesne teže, zmanjšanje čezmernega uživanja alkohola, telesna dejavnost, zmanjšanje vnosa soli, sprememba prehranjevalnih navad (več sadja in zelenjave v prehrani ter zmanjšanje uživanja nasičenih in celokupnih maščob) (1).

### 2.2 Začetek zdravljenja arterijske hipertenzije

Slika 1 prikazuje priporočila Slovenskih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije o začetku zdravljenja bolnika z antihipertenzivi glede na bolnikovo absolutno srčnožilno tveganje (5, 7).

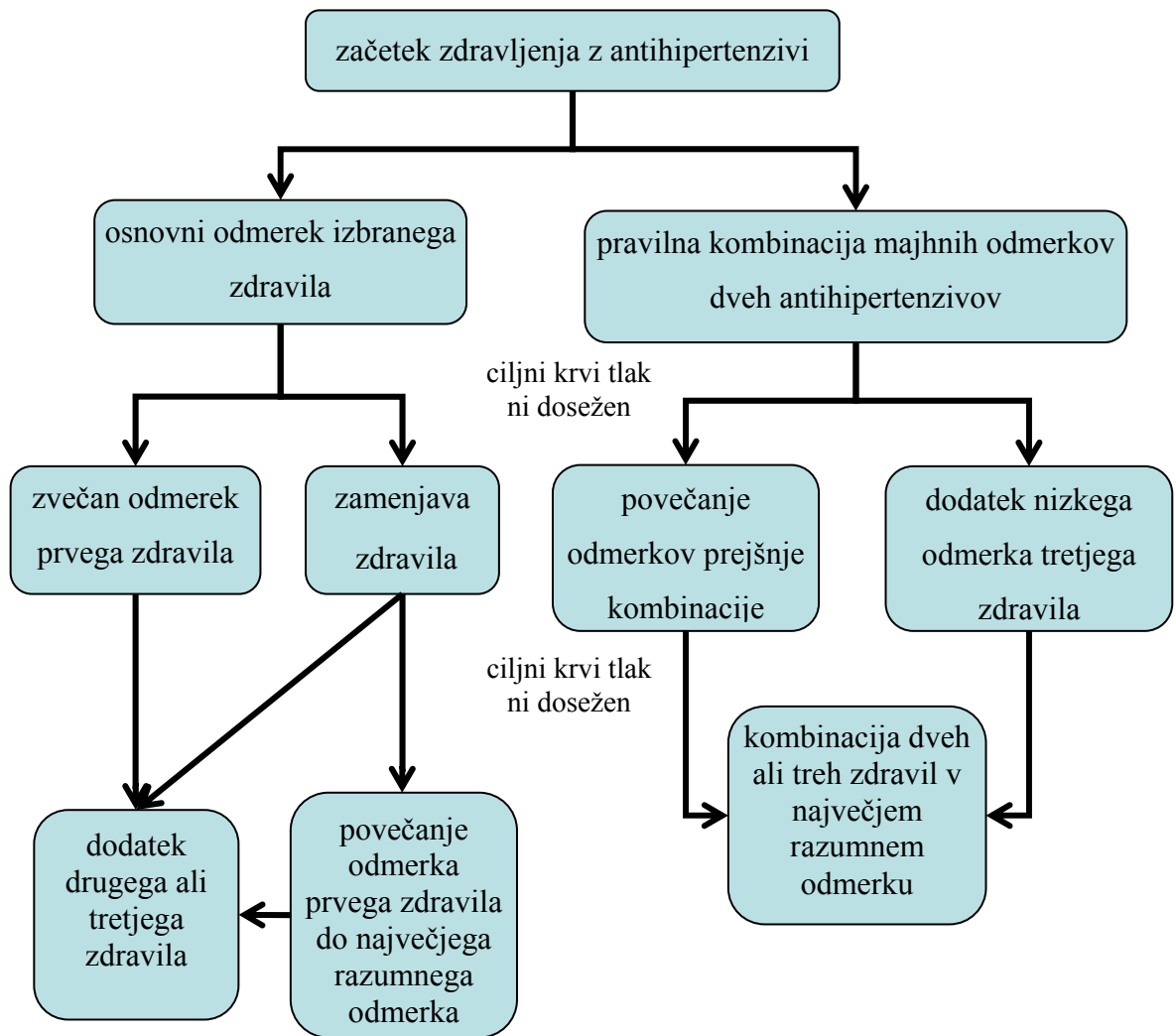


Slika 1: Priporočila Slovenskih smernic o začetku zdravljenja bolnika z antihipertenzivi

Smernice za začetek zdravljenja priporočajo zdravila iz naslednjih skupin antihipertenzivov: diuretike, antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce kalcijevih kanalčkov, zaviralce angiotenzinske konvertaze in antagonist receptorjev za angiotenzin II. Zdravila iz teh skupin ob učinkovitem znižanju krvnega tlaka dokazano zmanjšajo srčnožilno obolevnost in umrljivost (5). Za antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, centralno delujoča antihipertenzivna zdravila in antagonist aldosterona ni bilo dokazano, da pri arterijski hipertenziji zmanjšujejo srčnožilno obolevnost in umrljivost (6). Študije dokazujejo, da so prvi meseci po začetku terapije odločilni za bolnikovo vztrajanje na terapiji in možnost pojava neželenih učinkov. Le majhen delež oseb doseže ciljni krvni tlak v prvem letu uporabe antihipertenzivov, pri bolnikih z večjim tveganjem za srčnožilne bolezni je ta delež še nižji (12).

Smernice iz leta 2003 so pri mlajših bolnikih za začetek zdravljenja priporočale uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ali zdravilo, ki učinkuje na renin-angiotenzinski sistem, pri starejših bolnikih pa zdravilo iz skupine diuretikov ali zaviralcev kalcijevih kanalčkov (13). Druga možnost izbire zdravil za začetek zdravljenja arterijske hipertenzije je kombinacija majhnih odmerkov dveh antihipertenzivnih zdravil. Kombinacijsko zdravljenje na začetku terapije ima tudi negativno stran. Bolniki so po nepotrebnem izpostavljeni tveganju, povezanemu z dodatnim zdravilom, ki zmanjša sodelovanje bolnika pri zdravljenju, če ni na voljo stalne kombinacije zdravilnih učinkovin (12). O stalni kombinaciji zdravilnih učinkovin govorimo, kadar sta dve zdravilni učinkovini vgrajeni v eno tableto.

Slika 2 prikazuje strategijo začetka zdravljenja arterijske hipertenzije ter ukrepe v primeru nedoseganja ciljnega krvnega tlaka (5, 10).



Slika 2: Strategija začetka zdravljenja bolnika z arterijsko hipertenzijo

## 2.3 Monoterapija

### 2.3.1 Antihipertenzivi (C02)

Zdravilne učinkovine, ki spadajo med antihipertenzive, so predstavljene v Preglednici II.

**Preglednica II: Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine antihipertenzivov (C02) (14, 15)**

Skupina	Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtske indikacije							
			AH	AP	E	A	LP	SP	DN	MI
agonisti alfa-2 receptorjev	metildopa	C02AB01	X							
	klonidin	C02AC01	X							
agonisti imidazolinskih receptorjev	moksonidin	C02AC05	X							
antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa	prazosin	C02CA01	X							
	doksazosin	C02CA04	X							
	urapidil	C02CA06	X							
	terazosin	G04CA03	X							
zdravila z delovanjem na gladko mišico arterij	minoksidil	C02DC01	X							
antagonisti receptorjev endotelina-1	bosentan	C02KX01	X							
periferni adrenergični zaviralci	reserpin	C02LA51	X							

**LEGENDA:** AH: arterijska hipertenzija; AP: angina pectoris; E: edem; A: aritmija; LP: disfunkcija levega prekata; SP: srčno popuščanje; DN: diabetična nefropatija; MI: miokardni infarkt

S križcem so označene terapevtske indikacije za vsako posamezno zdravilno učinkovino.

Antihipertenzivno delovanje **agonistov alfa-2 receptorjev** povzroča vezava na alfa-2<sub>B</sub> receptorje. Imajo tudi sedativno, analgetično in anksiolitično delovanje zaradi delovanja na alfa-2<sub>A</sub> receptorje (16, 17, 18). Klonidin se uporablja tudi za obvladovanje bolečine v kombinaciji z opiaty pri bolnikih z rakom, za zdravljenje migrenskih glavobolov, pri odtegnitvenem sindromu zaradi opiatov in alkohola ter za zdravljenje glavkoma (14, 15). **Agonisti imidazolinskih receptorjev** spodbujajo dejavnost imidazolinskih receptorjev v podaljšani hrbtenjači, kar vodi v zmanjšano dejavnost simpatičnega živčevja. Učinek je podoben učinku agonistov na alfa-2 receptorje, le da se pojavlja manj neželenih učinkov (19). Vezava **selektivnega antagonista receptorjev alfa-1** onemogoči vezavo noradrenalina, ki se sprosti ob električnem dražljaju na receptore alfa-1. Ker je v sinaptični



špranji noradrenalina preveč, zasede presinaptične receptorje alfa-2 in po mehanizmu negativne povratne zanke preprečuje nadaljnje sproščanje noradrenalina iz živčnega končiča. Urapidil je antagonist receptorjev alfa-1 ter centralni simpatični zaviralec. Zaviralci receptorjev alfa-1 se uporabljajo tudi za zdravljenje benigne hiperplazije prostate (20, 21). **Minoksidil** je direktni vazodilatator, ki širi arteriole. Zmanjša količino kalcija, ki je na razpolago kontraktilnim proteinom v celici, gladko mišične celice postanejo manj odzivne na draženje z akcijskim potencialom in se sprostijo. Količino kalcija v celici zmanjša z odpiranjem kalijevih kanalov, kar povzroči hiperpolariziranost celice, zato se napetostno odvisni kalcijevi kanali zaprejo (22). Uporablja se tudi za pospeševanje rasti las pri alopeciji. **Reserpin** preprečuje shranjevanje noradrenalina v kromafinskih mešičkih simpatičnih živčnih končičev z zaviranjem aktivnega transporta Mg-ATPaze. MAO razgradi noradrenalin, ki ni shranjen v kromafinskih mešičkih. Zmanjša se dejavnost simpatičnega živčevja, kar vodi v vazodilatacijo in znižanje krvnega tlaka (23).

### 2.3.2 Diuretiki (C03)

Zdravilne učinkovine, ki spadajo med diuretike, so predstavljene v Preglednici III.

**Preglednica III: Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine diuretikov (C03) (14, 15)**

Skupina	Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtske indikacije							
			AH	AP	E	A	LP	SP	DN	MI
tiazidom podobni diuretiki	klortalidon	C03BA04	X		X					
	kspamid	C03BA10	X							
	indapamid	C03BA11	X							
diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke	furosemid	C03CA01	X		X					
	bumetanid	C03CA02	X		X					
	torasemid	C03CA04	X		X					
diuretiki, ki varčujejo s kalijem	spironolakton	C03DA01	X		X					
	eplerenon	C03DA04	X				X	X		X

**LEGENDA:** AH: arterijska hipertenzija; AP: angina pectoris; E: edem; A: aritmija; LP: disfunkcija levega prekata; SP: srčno popuščanje; DN: diabetična nefropatija; MI: miokardni infarkt

S križcem so označene terapevtske indikacije za vsako posamezno zdravilno učinkovino.

**Tiazidom podobni diuretiki** zavirajo membranski kotransport  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  na luminalni strani distalnih zavrtih kanalčkov. V kanalčkih ostane več natrija in klorida in posledično tudi vode, ki se izloči s sečem. Zmanjša se prostornina zunajcelične tekočine in plazme. Indapamid je tudi blag zaviralec kalcijevih kanalčkov (16, 24). **Diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke** zavirajo kotransport  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$  v ascendentnem delu Henlejeve zanke. Osmolarnost seča se zveča, zato se izloči več vode. Imajo kratkotrajno delovanje, zato jih je za zdravljenje hipertenzije potrebno jemati dvakrat na dan (25). **Diuretiki, ki varčujejo s kalijem**, delujejo v distalnih tubulih. So kompetitivni antagonisti aldosterona, s katerim tekmujejo za vezavna mesta v distalnih tubulih in zbiralcih. Preprečujejo reabsorpcijo natrija, ki se izmenjuje za kalij, ter zadržujejo kalij (24). Spironolakton se uporablja tudi za zdravljenje primarnega hiperaldosteronizma (14).

### 2.3.3 Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (C07)

Zdravilne učinkovine, ki spadajo med antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, so predstavljene v Preglednici IV.

**Preglednica IV: Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (C07) (14, 15)**

Skupina	Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtske indikacije							
			AH	AP	E	A	LP	SP	DN	MI
neselektivni antagonisti receptorjev beta	oksiprenolol	C07AA02	X			X				
	propranolol	C07AA05	X	X		X				X
	sotalolol	C07AA07	X			X				
selektivni antagonisti receptorjev beta	metoprolol	C07AB02	X	X		X				X
	atenolol	C07AB03	X	X		X				X
	bisoprolol	C07AB07	X	X				X		
	nebivolol	C07AB12	X					X		
antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa in beta	karvedilol	C07AG02	X	X				X		X

**LEGENDA:** AH: arterijska hipertenzija; AP: angina pectoris; E: edem; A :aritmija; LP: disfunkcija levega prekata; SP: srčno popuščanje; DN: diabetična nefropatija; MI: miokardni infarkt

S križcem so označene terapevtske indikacije za vsako posamezno zdravilno učinkovino.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zasedejo receptorje beta in s tem preprečijo delovanje fiziološkega prenašalca noradrenalina. Neselektivni antagonisti zavirajo receptorje beta-1 in beta-2. Imajo več neželenih učinkov, ker zavirajo receptorje v bronhijih, v okončinah in trebušni slinavki (26, 27). Selektivni antagonisti beta pretežno zavirajo receptorje beta-1. Krvni tlak znižajo tako, da zmanjšajo minutni volumen srca, izločanje renina, centralno simpatično dejavnost, zavirajo izločanje noradrenalina in zmanjšujejo periferni žilni upor (26, 27). Karvedilol je antagonist adrenergičnih receptorjev alfa in beta. Vazodilatacija sprožena preko alfa receptorjev prepreči bradikardijo, ki jo povzroča zaviranje receptorjev beta. Zaviranje receptorjev beta prepreči refleksno tahikardijo, do katere pride zaradi vazodilatacije (28).

### 2.3.4 Zaviralci kalcijevih kanalčkov (C08)

Zdravilne učinkovine, ki spadajo med zaviralce kalcijevih kanalčkov (C08), so predstavljene v Preglednici V.

**Preglednica V: Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine zaviralcev kalcijevih kanalčkov (C08) (14, 15)**

Skupina	Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtske indikacije							
			AH	AP	E	A	LP	SP	DN	MI
derivati dihidropiridina	amlodipin	C08CA01	X	X						
	isradipin	C08CA03	X							
	nikardipin	C08CA04	X							
	nifedipin	C08CA05	X	X						
	nimodipin	C08CA06	X							
	nitrendipin	C08CA08	X							
	lacidipin	C08CA09	X							
	lerkanidipin	C08CA13	X							
derivati fenilalkilamina	verapamil	C08DA01	X	X		X				
derivati benzotiazepina	diltiazem	C08DB01	X	X		X				

**LEGENDA:** AH: arterijska hipertenzija; AP: angina pectoris; E: edem; A: aritmija; LP: disfunkcija levega prekata; SP: srčno popuščanje; DN: diabetična nefropatija; MI: miokardni infarkt  
S križcem so označene terapevtske indikacije za vsako posamezno zdravilno učinkovino.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov se vežejo na specifično mesto na receptorju, ki se nahaja na  $\alpha_1$  podenoti L tipa napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov. Zaviralci kalcijevih kanalčkov zmanjšujejo vstopanje kalcija v gladkomišične celice v žilni steni. Gladkomišične celice arterij so zato manj skrčene, žila se razširi (29, 30). Nimodipin se uporablja za preprečevanje in zdravljenje ishemičnih nevroloških okvar (14).

### 2.3.5 Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (C09)

Zdravilne učinkovine, ki spadajo med zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (C09), so predstavljene v Preglednici VI.

**Preglednica VI: Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine zdravil, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem (C09) (14, 15)**

Skupina	Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtske indikacije							
			AH	AP	E	A	LP	SP	DN	MI
zaviralci angiotenzinske konvertaze	kaptopril	C09AA01	X				X	X	X	
	enalapril	C09AA02	X					X		
	lizinopril	C09AA03	X					X	X	X
	perindopril	C09AA04	X					X		X
	ramipril	C09AA05	X					X	X	X
	cilazapril	C09AA08	X					X		
	fozinopril	C09AA09	X					X		
	trandolapril	C09AA10	X							X
	zofenopril	C09AA15	X							X
antagonisti receptorjev za angiotenzin II	losartan	C09CA01	X				X	X	X	
	valsartan	C09CA03	X					X		X
	irbesartan	C09CA04	X						X	
	kandesartan	C09CA06	X				X	X		
	telmisartan	C09CA07	X							
	medoksomilo mesartanat	C09CA08	X							
zaviralci renina	alskiren	C09XA02	X							

**LEGENDA:** AH: arterijska hipertenzija; AP: angina pectoris; E: edem; A: aritmija; LP: disfunkcija levega prekata; SP: srčno popuščanje; DN: diabetična nefropatija; MI: miokardni infarkt

S križcem so označene terapevtske indikacije za vsako posamezno zdravilno učinkovino.

Renin, ki se izloča ob slabi prekrvavitvi ledvic in majhni koncentraciji natrija v primarnem seču, deluje na angiotenzinogen in odcepi štiri aminokislino ter pri tem nastane angiotenzin I. Angiotenzinska konvertaza od angiotenzina I odcepi dve aminokislini in nastane angiotenzin II. Angiotenzin II je vazokonstriktor in pospešuje izločanje aldosterona. Angiotenzin II spodbuja delovanje simpatičnega živčevja v ledvičnih kanalčkih, kjer zadržuje sol in vodo (31).

Encim konvertaza vsebuje cink, na katerega za vežejo zaviralci angiotenzinske konvertaze, s sulfhidrilno, karboksilno ali fosforilno skupino. Krvni tlak znižujejo z zmanjšanjem tvorbe angiotenzina II, z zmanjšanim izločanjem aldosterona, s povečanjem koncentracije bradikininov, ki zveča koncentracijo prostagladinov, ki širi žile, ter z zmanjšanim izločanjem endotelina. Perindopril in ramipril sta indicirana tudi za preprečevanje ponovne možganske kapi (31).

Obstajata dve vrsti receptorjev za angiotenzin II. Z antagonist receptorjev za angiotenzin II zasedemo receptorje AT<sub>1</sub>, zato se angiotenzin veže na receptorje AT<sub>2</sub>. Draženje receptorjev AT<sub>1</sub> povzroči krčenje žil in pospešuje rast gladkomišičnih celic žilne stene. Draženje receptorjev AT<sub>2</sub> povzroča širjenje žil in zavira rast gladkomišičnih celic (32, 33).

Renin katalizira prvo in glavno pretvorbo v renin-angiotenzinskem sistemu in ima veliko specifičnost za angiotenzinogen. Aliskiren je specifičen zaviralec renina. Prve študije že dokazujejo, da učinkovito znižuje krvni tlak (34, 35).

### **2.3.6 Antihipertenzivne zdravilne učinkovine pri hipertenziji izjemno nujnih stanj**

Zdravilne učinkovine, ki jih uporabljamo pri hipertenziji izjemno nujnih stanj in so v Sloveniji dosegljive na posebno zahtevo so natrijev nitroprusid, fentolamin, trimetafan in hidralazin (5). Iz **natrijevega nitroprusida** v organizmu nastaja dušikov oksid, ki aktivira encim gvanilat ciklazo. Poveča se tvorba cikličnega gvanozin monofosfata, ki povzroči vazodilatacijo arterij in ven. **Hidralazin** aktivira ATP-odvisne kalijeve kanale in povzroči periferno vazodilatacijo žil. **Fentolamin** je antagonist adrenergičnih receptorjev alfa. **Trimetafan** je antagonist nikotinskih receptorjev (14, 15).

## 2.4 Kombiniranje antihipertenzivnih učinkovin

Za pomembno znižanje krvnega tlaka je večinoma potrebno uporabiti kombinacijo dveh ali več antihipertenzivnih učinkovin (7). Smernice priporočajo kombiniranje antihipertenzivnih učinkovin iz različnih farmakoloških skupin, kadar imajo kombinirana zdravila različen, komplementaren ali aditiven način učinkovanja, kadar je dokazano, da je kombinacija učinkovitejša od posameznega zdravila in kadar je dokazano, da je kombinacija varnejša ali jo bolniki lažje prenašajo (5). Prednosti kombinirane terapije sta zmanjšana verjetnost pojava neželenih učinkov in hitreje dosežen ciljni krvni tlak kot z monoterapijo (36).

Učinkovite kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ki jih priporočajo Slovenske smernice iz leta 1999, 2003, 2007 ter Evropske smernice, so (5, 7, 37):

- diuretik in zaviralec angiotenzinske konvertaze
- diuretik in antagonist receptorjev za angiotenzin II
- zaviralec kalcijevih kanalčkov in zaviralec angiotenzinske konvertaze; zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov so vazodilatorji. Njihov skupni učinek je aditiven celo sinergističen. Do neke mere pa je tudi komplementaren, ker zaviralci kalcijevih kanalčkov povzročajo refleksno tahikardijo, zaviralci angiotenzinske konvertaze jo s centralno zavoro simpatičnega živčevja umirijo. Zaviralci kalcijevih kanalčkov z natriuretičnim učinkom spodbujajo izločanje renina in s tem nastanek angiotenzina I in na ta način okrepijo delovanje zaviralca angiotenzinske konvertaze (38)
- zaviralec kalcijevih kanalčkov in antagonist receptorjev za angiotenzin II
- diuretik in centralno delujoča antihipertenzivna zdravila (kombinacija se še ne pojavlja kot optimalna v smernicah iz leta 1999)
- antagonist adrenergičnih receptorjev beta in dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov
- antagonist adrenergičnih receptorjev beta in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa

Evropske smernice priporočajo tudi kombinacijo tiazidnega diuretika in diuretikov, ki varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton), ker preprečujejo izgubo kalija, ki jo povzročajo tiazidi, glukozno intoleranco in zmanjšujejo pojav sladkorne bolezni (8). Slovenske smernice iz leta 2007 odsvetujejo kombiniranje tiazidnega diuretika in

antagonista adrenergičnih receptorjev beta zaradi neugodnih presnovnih učinkov. Ob uporabi te kombinacije naj bi bil uporabljen diuretik indapamid (5). Evropske smernice priporočajo izogibanje tej kombinaciji pri bolnikih z metaboličnim sindromom in s sladkorno boleznijo (8). Še leta 2003 in 1999 pa so Slovenske smernice navedeno kombinacijo priporočale kot optimalno (7, 37).

Kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ki jih smernice odsvetujejo so prikazane v Preglednica VII (4, 6, 7, 9).

**Preglednica VII: Kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ki jih smernice odsvetujejo**

Kombinaciji antihipertenzivnih učinkovin		Vzrok
diuretik	antagonist receptorjev alfa-1	Zveča pojavnost ortostatske hipotenzije.
diuretik	dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov	Dihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov imajo salurezne lastnosti, diuretiki pa zmanjšujejo koncentracijo kalcija v celici. Bolje je uporabiti nehidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov.
antagonist adrenergičnih receptorjev beta	zaviralec angiotenzinske konvertaze	Kombinacija ni optimalna, ker obe zdravilni učinkovini znižata količino angiotenzina in zvečata dejavnost parasimpatika. Skupni učinek je manjši od aditivnega. Teoretično je boljša kombinacija antagonista adrenergičnih receptorjev beta in antagonista receptorjev za angiotenzin II.
zaviralec angiotenzinske konvertaze	antagonist receptorjev za angiotenzin II	Kombinacija ni optimalna, obe učinkovini učinkujeta na isti regulacijski sistem. Kombinacija je optimalna pri maligni hipertenziji, srčni odpovedi in ledvični odpovedi.
antagonist adrenergičnih receptorjev beta	centralno delujoči antihipertenzivi	Kombinacija ni primerna zaradi kopičenja deprimirajočega delovanja na srce in krepitev odtegnitvenega sindroma.
antagonist adrenergičnih receptorjev beta	nehidropiridinski zaviralcev kalcijevih kanalčkov	Kombinacija je nevarna zaradi sinergističnega negativnega inotropnega in dromotropnega učinka na srce.
antagonist receptorjev alfa-1	zaviralec kalcijevih kanalčkov	Kombinacija je nepredvidljiva, ker se zaradi okrepljene vazodilatacije poveča nevarnost hipotenzije.

Na trgu so že pripravljene kombinacije zdravilnih učinkovin v eni tableti. Stalne kombinacije zdravilnih učinkovin povečajo sodelovanje bolnikov pri terapiji, ker se zmanjša število tablet, ki jih bolnik jemlje (39, 40). V Sloveniji registrirane stalne kombinacije zdravilnih učinkovin prikazuje Preglednica VIII.

**Preglednica VIII: Stalne kombinacije zdravilnih učinkovin, registrirane v Sloveniji**

ATC oznaka	Kombinacija zdravilnih učinkovin
C03EA01	hidroklorotiazid in amilorid
C07BB07	bisoprolol in hidroklorotiazid
C07CA03	pindolol in klopamid
C09BA02	enalapril in hidroklorotiazid
C09BA03	lizinopril in hidroklorotiazid
C09BA04	perindopril in indapamid
C09BA05	ramipril in hidroklorotiazid
C09BA09	fozinopril in hidroklorotiazid
C09BB10	trandolapril in verapamil
C09DA01	losartan in hidroklorotiazid
C09DA02	eposartan in hidroklorotiazid
C09DA03	valsartan in hidroklorotiazid
C09DA04	irbesartan in hidroklorotiazid
C09DA06	kandesartan in hidroklorotiazid
C09DA07	telmisartan in hidroklorotiazid
C09DA08	medoksomilomesartanat in hidroklorotiazid
C09DB01	valsartan in amlodipin

V stalnih kombinacijah se hidroklorotiazid pojavlja tudi v količini 25 mg. Največje uporabljene količine hidroklorotiazida naj bi bile zaradi neželenih učinkov 12,5 mg. Ugotovili so, da večanje količine antagonistov receptorjev za angiotenzin II komplementarno z večjo količino hidroklorotiazida dodatno zniža krvni tlak in ne poveča možnosti neželenih učinkov (39).

V Slovenskih smernicah iz leta 2007 se prvič pojavljajo tudi priporočene kombinacije treh zdravilnih učinkovin (5):

- diuretik + zaviralec angiotenzinske konvertaze + zaviralec kalcijevih kanalčkov
- diuretik + antagonist receptorjev za angiotenzin II + zaviralec kalcijevih kanalčkov



Ob neželenih učinkih zaviralca kalcijevih kanalčkov se lahko uporabi tudi antagonist receptorjev alfa-1 (5).

Ko ima bolnik zvečano simpatično aktivnost, pri angini pectoris ali po miokardnem infarktu, se priporoča kombinacija naslednjih treh učinkovin:

- diuretik (indapamid) + zaviralec angiotenzinske konvertaze + antagonist adrenergičnih receptorjev beta
- diuretik (indapamid) + antagonist receptorjev za angiotenzin II + antagonist adrenergičnih receptorjev beta (5).

### **3 ZAVZETOST ZA ZDRAVLJENJE Z ANTIHIPERTENZIVI**

Zavzetost (voljnost) za zdravljenje opredelimo kot stopnjo, do katere se obnašanje osebe, jemanje zdravil, izvajanje diete in spremembe življenjskega sloga ujema z zdravstvenimi priporočili (41). Večina raziskav navaja, da je pri kroničnih bolnikih zavzetost za zdravljenje okrog 50 %. Ocenjujejo, da 1/3 bolnikov z arterijsko hipertenzijo predpisana zdravila jemlje redno, 1/3 občasno in 1/3 z jemanjem zdravil preneha (41). Eden od petih na novo odkritih bolnikov z arterijsko hipertenzijo prekine jemanje zdravil v obdobju do šestih mesecev, eden od dveh bolnikov pa v času do treh let po začetku jemanja zdravil (1).

Vzroki za zmanjšano sodelovanje bolnikov na terapiji z antihipertenzivi so na strani bolnika in zdravnika. Partnerski odnos med bolnikom in zdravnikom omogoča večjo zavzetost bolnikov za zdravljenje (41). V raziskavi, opravljeni leta 2004 med bolniki z arterijsko hipertenzijo, so ugotovili, da so najpogostejše ovire pri zdravljenju dolgotrajno čakanje pri zdravniku, ko bolnikom zmanjka zdravil, slabo počutje zaradi zdravil in pomanjkanje rutine jemanja zdravil (2, 41). Bolniki z arterijsko hipertenzijo se ne bojijo dolge asimptomatske bolezni, zato je eden izmed vzrokov nesodelovanja bolnikov tudi dvom o koristnosti jemanja zdravil. Pokazalo se je, da je zavzetost za zdravljenje manjša, če bolnik jemlje več vrst zdravil ali če mora zdravila jemati večkrat dnevno (1). Ovire predstavlja tudi neustrezno ukrepanje zdravnikov ob visokih vrednostih krvnega tlaka ali ob pojavu neželenih učinkov ter neustrezno poznavanje smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije s strani zdravnikov (1).

Smernice priporočajo kontrole pri zdravniku na enega do treh tednov med diagnostičnim postopkom in uvajanjem ter titracijo zdravil. Ko je pri bolniku ciljni krvni tlak dosežen, so kontrole priporočljive na 3 do 6 mesecev (5).

## **4 ANTIHIPERTENZIVNO ZDRAVLJENJE V POSEBNIH OKOLIŠČINAH**

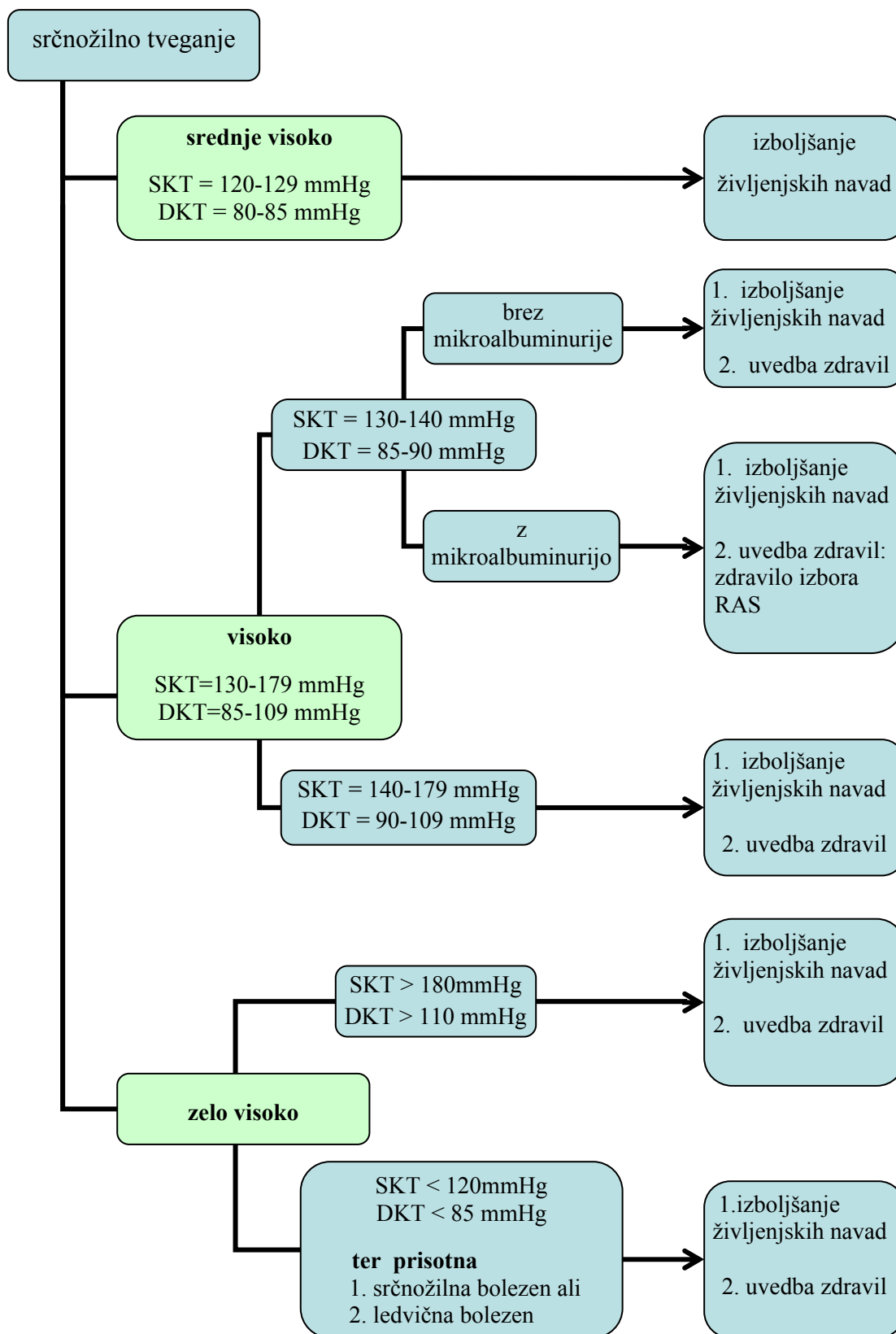
Slovenske smernice obsegajo priporočila glede zdravljenja arterijske hipertenzije pri starejših, pri bolnikih s sladkorno boleznijo, pri bolnikih z možgansko-žilnimi boleznimi, pri bolnikih s koronarno boleznijo, s srčnim popuščanjem, pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, pri ženskah, pri bolnikih z metaboličnim sindromom ter priporočila glede zdravljenja odporne hipertenzije (5). V diplomskem delu bomo podrobneje obravnavali antihipertenzivno zdravljenje pri sladkorni bolezni, dislipidemiji, pri uporabnicah kontraceptivov ter pri uporabnicah hormonskega nadomestnega zdravljenja.

### **4.1 Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih s sladkorno boleznijo**

Prisotnost sladkorne bolezni in arterijske hipertenzije podvoji možnost pojava srčnožilnih bolezni (42). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 brez ledvične okvare je incidenca arterijske hipertenzije 70 %. Pri bolnikih z mikroalbuminurijo pa naraste na 90 % (2). V populaciji z arterijsko hipertenzijo je potrebno redno izvajati presejalne teste – določanje glukoze v krvi in oralni glukozni tolerančni test – za odkrivanje motene presnove glukoze. Za odkrivanje mikrovaskularnih zapletov pri bolnikih s sladkorno boleznijo in arterijsko hipertenzijo so potrebni redni pregledi očesnega ozadja, izvajanje presejalnega testa za diabetično stopalo ter določanje albuminurije in ocenjevanje glomerulne filtracije (43). Krvni tlak je vedno treba meriti sede in stoje zaradi velike verjetnosti ortostatske hipotenzije (1).

Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije priporočajo uvedbo antihipertenzivnega zdravljenja, ko je tlak še v visoko normalnem območju oziroma če je prisotna mikroalbuminurija. Tlak je priporočljivo znižati pod 130/80 mmHg (5). Ciljni krvni tlak je še nižji ob prisotni proteinuriji več kot en gram na dan (42). Znižanje krvnega tlaka pri sladkornih bolnikih zmanjša tveganje pojava srčnožilnih bolezni in smrtnost (40).

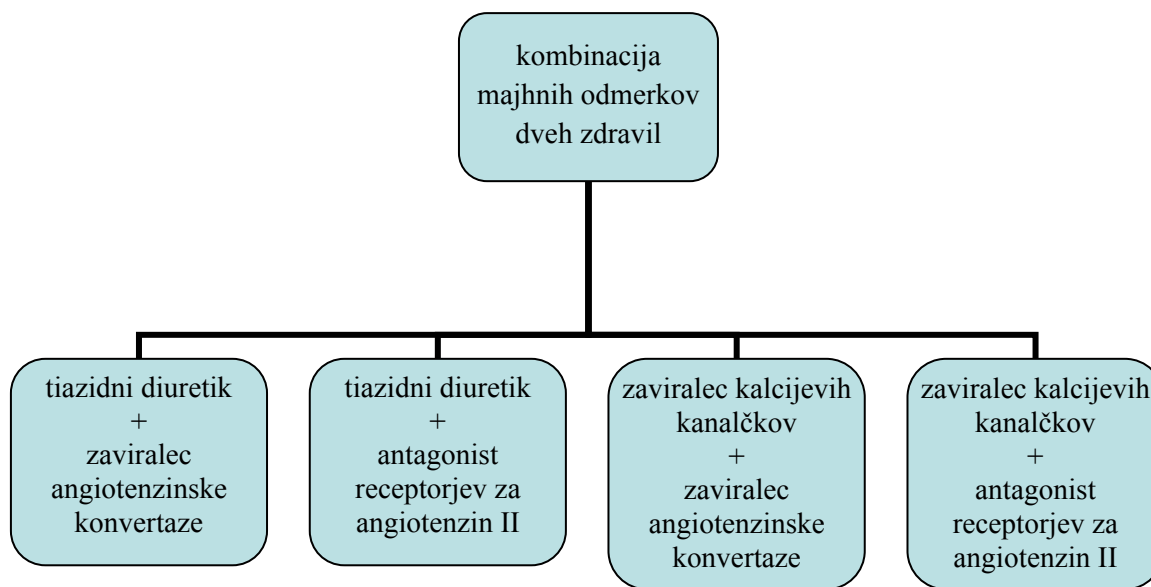
Slika 3 prikazuje potek obravnave arterijske hipertenzije pri bolniku s sladkorno boleznijo.



Slika 3: Potek obravnave zvišanega krvnega tlaka pri bolnikih s sladkorno boleznijo (42)

**LEGENDA:** SKT: sistolični krvni tlak; DKT: diastolični krvni tlak; RAS: zdravilo z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem

Zdravila prve izbire so zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem zaradi dodatnih zaščitnih lastnosti (5). Zdravilom iz te skupine se lahko dodajajo antihipertenzivna zdravila iz vseh skupin (44). V večini primerov je za doseganje ciljnega krvnega tlaka potrebno uvesti kombinacijo zdravil (42). Pri visokem ali zelo visokem srčnem tveganju je priporočljivo zdravljenje začeti s kombinacijami zdravilnih učinkovin, ki jih prikazuje Slika 4 (44).



**Slika 4: Priporočljive kombinacije antihipertenzivov za zdravljenje arterijske hipertenzije pri sladkornih bolnikih**

Znižanje albuminurije se doseže z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, antagonistom receptorjev za angiotenzin II ali z njuno kombinacijo (44).

Slovenske smernice iz leta 1999 priporočajo v primeru uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolniku s sladkorno boleznijo naj bo ta čim bolj selektiven (bisoprolol). Med diuretiki pa naj bi imel prednost indapamid (37). V novejših smernicah teh priporočil ni več. Smernice iz leta 2003 odsvetujejo večje odmerke hidroklorotiazida od 12,5 mg ali enakovrednega odmerka tiazidom podobnega diuretika. Ta omejitev ne velja za indapamid (7). Prvič se v Slovenskih smernicah iz leta 2007 pojavlja opozorilo, da kombinacija antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov zmanjša odzivnost na insulin in privede do poslabšanja presnovne urejenosti. S tem povzroči potrebo po povečanju odmerka zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (5).

Evropske smernice navajajo, da so podatki o srčnožilni zaščiti antihipertenzivnih zdravil v primeru sladkorne bolezni tipa 1 omejeni, a obstajajo dokazi, da zaviralci angiotenzinske konvertaze upočasnijo napredovanje nefropatije. V primeru sladkorne bolezni tipa 2 ima zniževanje krvnega tlaka zaščitno delovanje na srčnožilni sistem ne glede na to, kateri antihipertenziv se uporablja. Tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo so srčnožilne koristi uporabe antihipertenzivnih zdravil posledica samega znižanja krvnega tlaka (7). Ameriške smernice kot zdravila izbire za zdravljenje arterijske hipertenzije pri sladkornem bolniku priporočajo tiazidne diuretike, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist receptorjev za angiotenzin II in zaviralce kalcijevih kanalčkov, ker vse skupine zmanjšujejo obolevnost za srčnožilnimi boleznimi in pojavnost možganske kapi (10).

## 4.2 Lipolitična terapija in arterijska hipertenzija

Dokazano je, da znižanje LDL in celokupnega holesterola pomaga v primarni in sekundarni preventivi srčnožilnih bolezni (10). Statini zmanjšujejo pojavnost srčnožilnih bolezni pri hipertenzikih in normotenzikih (7).

Slovenske smernice iz leta 2003 odsvetujejo uporabo diuretikov v večjih odmerkih ter antagonistov adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in dislipidemijo, ker neugodno učinkujejo na krvne lipide. Antihipertenzivna zdravila, ki ugodno vplivajo na koncentracijo krvnih lipidov, so antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (7). Vsi antagonist adrenergičnih receptorjev alfa zmanjšajo koncentracijo trigliceridov, celokupnega in LDL holesterola ter zvečajo koncentracijo HDL holesterola v krvi. V primerjavi z lipolitiki je njihov učinek na krvne lipide majhen, vendar imajo prednost pred ostalimi antihipertenzivi, katerih učinek na krvne lipide je v najboljšem primeru nevtralen (21).

Slovenske smernice iz leta 2007 ter Evropske smernice svetujejo uporabo statinov pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo z visokim tveganjem za srčnožilne bolezni, vsem bolnikom s srčnožilno boleznijo ter bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2, čeprav nimajo zvišane izhodne vrednosti holesterola (5, 8).

Statini so pri genetsko hipertenzivnih podganah znižali povprečni arterijski tlak za okoli 30 mmHg, ne da bi bila pri tem bistveno spremenjena raven lipidov. Statini delujejo

sinergistično z antihipertenzivnimi zdravili in pomembno izboljšajo urejenost krvnega tlaka (45, 46).

### **4.3 Kontracepcija in arterijska hipertenzija**

Kontraceptivi pri večini žensk zvišajo krvni tlak zaradi učinkov estrogena, ki stimulira sintezo angiotenzinogena v jetrih. Uporaba kontraceptivov tudi zviša verjetnost pojava albuminurije. Hipertenzija, ki je posledica kontraceptivov, je blaga in izveni v 6 mesecih po prenehanju jemanja kontraceptivov. Nevarnost pojava srčnožilnih bolezni se poveča pri ženskah starejših od 35 let (5).

Varni naj bi bili kontraceptivi, ki vsebujejo manj kot 30 µg estrogena in manj kot 1 mg progesterona (5). Manjše povišanje krvnega tlaka so opazili tudi pri ženskah, ki so jemale enofazne tablete z manj kot 30 µg estrogena (47). Pri ženskah z arterijsko hipertenzijo, ki jemljejo peroralne kontraceptive, je tveganje za možgansko kap in infarkt večje kot pri tistih, ki kontracepcije ne uporabljajo (48). Za ženske z arterijsko hipertenzijo je primerna tabletko, ki vsebuje le progesteron (5). Smernice iz leta 2003 poudarjajo, da pojav hipertenzije pri ženski, ki jemlje kontraceptive, zahteva prekinitev te vrste kontracepcije (7). V Ameriških smernicah je tudi opozorilo, da nevarnost pojava hipertenzije narašča z dolžino trajanja jemanja kontraceptivov. Opozarjajo tudi, da morajo vse ženske, ki jemljejo kontracepcijo, imeti redne meritve krvnega tlaka (10).

### **4.4 Hormonsko nadomestno zdravljenje in arterijska hipertenzija**

Po menopavzi imajo ženske povečano tveganje za srčnožilne bolezni, kar pripisujejo pomanjkanju ženskih spolnih hormonov estrogenov (8). Mlajše ženske so v rodni dobi zaščitene, po menopavzi pa enako ali celo bolj ogrožene od moških (49). V pomenopavzi so ugotovili tudi zvečanje arterijskega krvnega tlaka (12). Hormonsko nadomestno zdravljenje zmanjša incidence zlomov in raka na debelem črevesu, pomembno pa se zveča tveganje za koronarno bolezen, možgansko kap, tromboembolične zaplete, rak dojke, bolezni žolčnika, pri starejših od 65 let pa demenco (5). Slovenske smernice iz leta 1999 in 2003 še nimajo opozorila glede antihipertenzivnega zdravljenja pri uporabnicah hormonskega nadomestnega zdravljenja (7, 37). Smernice iz leta 2007 poudarjajo, da hormonskega nadomestnega zdravljenja za srčnožilno zaščito žensk ne priporočajo (5).

V ameriških smernicah je zapisano, da hormonsko nadomestno zdravljenje v menopavzi ne zvišuje krvnega tlaka (10). Evropske smernice pravijo, da je več študij pokazalo, da se ženskam, ki jemljejo hormonsko nadomestno zdravljenje, zmanjšana pojavnost koronarne bolezni in možganske kapi. Poleg tega je pri ženskah na hormonskem nadomestnem zdravljenju vidno znižanje krvnega tlaka. Po drugi strani pa se pri uporabnicah poveča pojavnost raka in srčnožilnih bolezni. Zato tudi Evropske smernice odsvetujejo uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja za preprečevanje srčnožilnih bolezni (8).

Mednarodno menopavzno združenje priporoča hormonsko nadomestno zdravljenje v začetnem obdobju menopavze in podpira stališče, da hormonsko nadomestno zdravljenje zmanjša obolevnost in umrljivost za srčnožilnimi boleznimi pri ženskah mlajših od 60 let, z nedavno menopavzo in brez znakov srčnožilnih bolezni. Pri ženskah, starejših od 60 let, naj bi se odločali glede nadaljnjega zdravljenja s hormonskim nadomestnim zdravljenjem po tehtnem premisleku o tveganju in koristih takega zdravljenja (49). Podobno je stališče evropskih kardiologov in ginekologov, da je tveganje hormonskega nadomestnega zdravljenja pri starejših ženskah v pomenopavzi večje od možnih koristi in da se ne sme uporabljati v preventivi srčnožilnih bolezni (49). Pri bolnicah, ki imajo arterijsko hipertenzijo, naj bi kombinirali estrogen z drospirinomom, ki ima antimineralokortikoidni učinek (50).

## **II NAMEN DELA**

Za zdravljenje arterijske hipertenzije obstajajo številne zdravilne učinkovine ter priporočila Slovenskih smernic. Kljub temu je število bolnikov z urejenim krvnim tlakom nizko. Zato bo namen dela ugotoviti vzorce predpisovanja antihipertenzivov ter potek zdravljenja za posamezno osebo. V Sloveniji je bilo opravljnih že več raziskav, ki dokazujejo, da zdravniki ne sledijo smernicam za zdravljenje arterijske hipertenzije. Na bazi vseh izdanih zdravil ZZZS bomo preverili, če so zdravniki kombinirali antihipertenzivne učinkovine in predpisovali zdravila osebam, ki so se poleg z antihipertenzivi zdravile še z antidiabetiki, zdravili za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, kontraceptivi in hormonskim nadomestnim zdravljenjem, v skladu s Slovenskimi smernicami. Preučili bomo tudi dejavnike, ki so vplivali na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi.



### III METODE

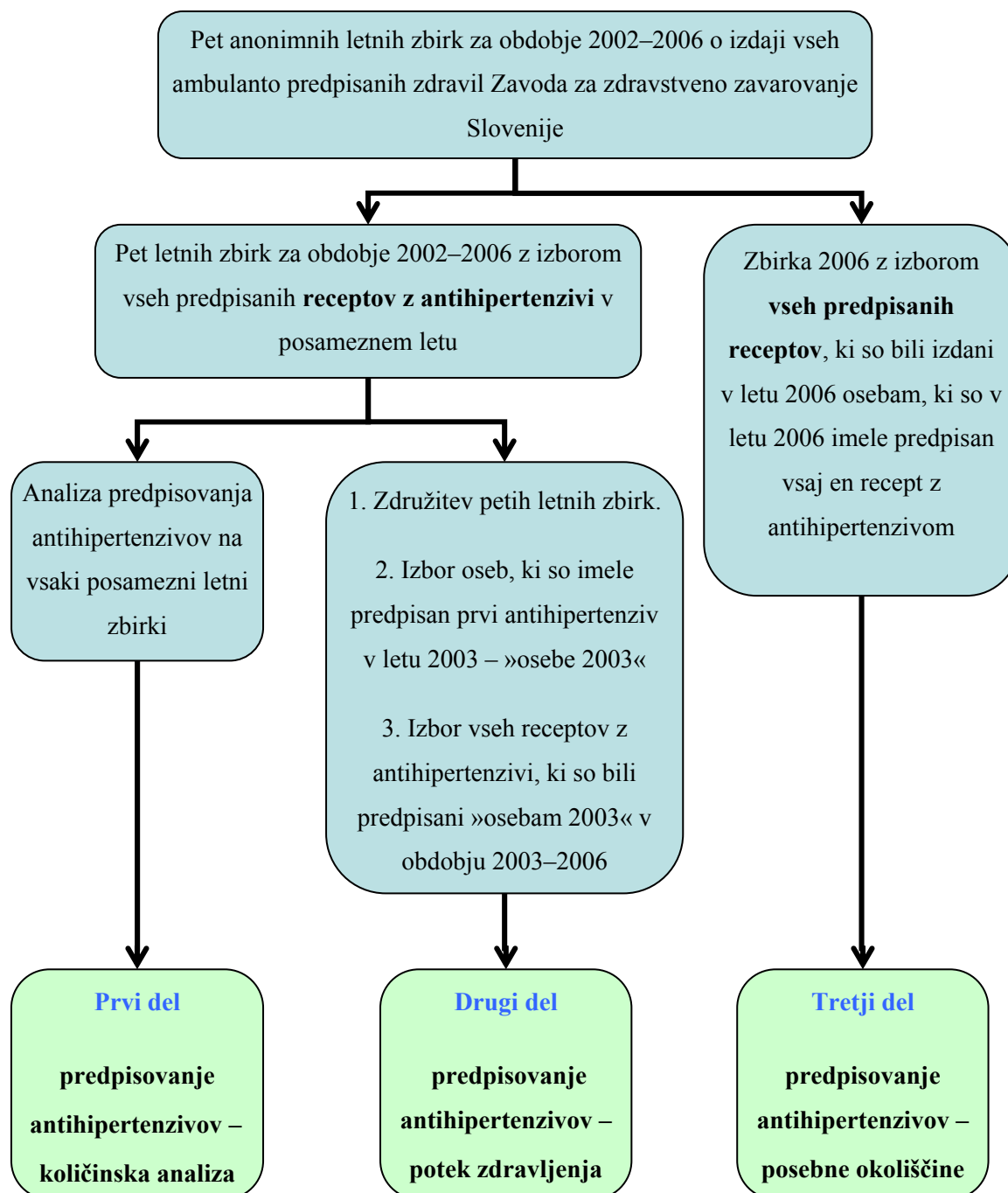
Na podlagi podatkov iz anonimne zbirke Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdaji ambulatno predpisanih zdravil smo v diplomskem delu ugotavljali skladnost predpisovanja antihipertenzivov v Sloveniji med leti 2002 in 2006 z zahtevami Slovenskih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. V preučevanem obdobju so veljale smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije iz leta 1999 in leta 2003. Zanimale so nas razlike med zahtevami smernic in koliko so nova spoznanja, ki so zajeta v smernicah 2007, zdravniki že upoštevali, ko so zdravila predpisovali po priporočilih smernic iz let 1999 in 2003. Analizo ambulantnega predpisovanja antihipertenzivov smo izvajali v anonimnih zbirkah o izdaji ambulatno predpisanih zdravil, ki jih na nacionalni ravni vodi Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Analizo smo izvajali na petih letnih zbirkah za obdobje od leta 2002 do leta 2006. Zbirke so namenjene zbiranju podatkov o izdaji zdravil, na podlagi katerih Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije plačuje lekarniške storitve.

Podatke smo obdelali v računalniškem statističnem programu SPSS 17. Za obdelavo podatkov smo razvili postopke, ki so nam omogočili ponovljivost obdelave podatkov in možnost analize podatkov na novejših zbirkah. Ob posamezni razlagi metod v nadaljevanju poglavja je navedena številka postopka, ki smo ga razvili v programu SPSS. Celotni postopki so zapisani v Prilogi. Vrstice v osnovni zbirki so predstavljale posamezno izdajo predpisanega zdravila, stolpci pa spremenljivke. V analizi smo uporabili sledeče spremenljivke:

- oseba – oseba, kateri je bil predpisan recept. Je anonimna zaporedna številka osebe. Vsaka oseba je bila skozi celotno zbirko in v vseh zbirkah označena z isto številko. Če je oseba prejela zdravilo večkrat, se ji zaporedna številka ni spremenila.
- STATREGoseba – statistična regija osebe
- BARVARP – vrsta recepta
- SPOloseba – spol osebe
- LETOoseba – leto rojstva osebe
- SPOLzdravnik – spol zdravnika
- LETOzdravnik – leto rojstva zdravnika
- VITSTATzdravnik – vitalni status zdravnika
- DELSifra – delovna šifra zdravila

- DATUMizdaja – datum izdaje zdravila
- ATCaktual – ATC oznaka zdravilne učinkovine, določena po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji

Slika 5 prikazuje potek analize ambulantnega predpisovanja antihipertenzivov. V zelenih oblačkih so zapisani naslovi posameznih delov analize.



Slika 5: Potek analize ambulantnega predpisovanja antihipertenzivov v Sloveniji v obdobju 2002–2006

Predpisovanje antihipertenzivov smo obravnavali v treh delih. V prvem delu smo obravnavali količinsko analizo predpisovanja antihipertenzivov, v drugem delu smo sledili poteku zdravljenja z antihipertenzivi pri osebah, ki so prvič prejele antihipertenziv v letu 2003. V tretjem delu nas je zanimala izbira antihipertenzivov v posebnih okoliščinah.

## **1 PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – KOLIČINSKA ANALIZA**

Iz osnovne zbirke receptov, ki so bili izdani v posameznem letu, smo izbrali recepte na katerih so bili predpisani antihipertenzivi. Upoštevali smo zdravilne učinkovine, ki jih za zdravljenje arterijske hipertenzije priporočajo smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije in so imele dovoljenje za promet v Sloveniji med leti 2002 in 2009. Izbor receptov smo opravili glede na ATC oznake učinkovin, ki smo jih poiskali v Registrih Republike Slovenije za zdravila, ki so v Sloveniji veljali v analiziranem obdobju (51, 52, 53, 54, 55) (**Postopek 1**).

Pregledali smo, če je bila v zbirki zdravil vsaki delovni šifri pripisana ustrezna ATC oznaka. V ta namen smo tabelo z delovnimi šiframi in ATC oznakami zdravil s pomočjo programa Microsoft Office Access 2007 primerjali s tabelo, v kateri je bila vsaki delovni šifri pripisana prava ATC oznaka (56). Ugotovili smo napako za delovno šifro »079138«, ki ji je bila pripisana napačna ATC oznaka. V zbirki smo v primeru delovne šifre »079138« ATC oznako popravili iz »C09CA06« v »C09DA06« (**Postopek 2**).

### **1.1 Vrsta recepta**

Analizirali smo število izdanih receptov z antihipertenzivi v posameznem letu glede na vrsto recepta. Iz zbirke receptov smo izločili osebne recepte zdravnika ter skupinske naročilnice (**Postopek 3**).

### **1.2 Skupine antihipertenzivov**

Zdravilne učinkovine smo glede na ATC oznako razdelili v sledeče skupine po ATC klasifikaciji:

- 2 – antihipertenzivi (C02)
- 3 – diuretiki (C03)

- 7 – antagonistni adrenergičnih receptorjev beta (C07)
- 8 – zaviralci kalcijevih kanalčkov (C08)
- 9 – zaviralci angiotenzinske konvertaze (C09A, C09B)
- 11 – antagonistni receptorjev za angiotenzin II (C09C, C09D)

Po ATC klasifikaciji spadajo zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonistni receptorjev za angiotenzin II med zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (51, 52, 53, 54, 55). Smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije ju obravnavata ločeno, zato smo vsaki podskupini določili svojo številčno vrednost. Analizirali smo število izdanih receptov glede na zgoraj navedene skupine in opazovali trend predpisovanja v analiziranem obdobju (**Postopek 5**).

### 1.3 Antihipertenzivne zdravilne učinkovine

ATC oznakam antihipertenzivov iz baze podatkov smo dodali številčne spremenljivke, ker program SPSS lahko izvede določene postopke le s številčnimi spremenljivkami. Analizirali smo število izdanih receptov s posameznimi antihipertenzivnimi učinkovinami ter ugotavljali trend predpisovanja antihipertenzivov v analiziranem obdobju (**Postopek 4**).

Nekateri antihipertenzivi so sestavljeni iz že pripravljene kombinacije dveh zdravilnih učinkovin (56). Dodali smo novo spremenljivko, ki je označevala število zdravilnih učinkovin v zdravilu (**Postopek 6**).

### 1.4 Analiza oseb prejemnikov antihipertenzivov

Analizirali smo število oseb, ki jim je bil v posameznem letu predpisan vsaj en recept z antihipertenzivom. Izračunali smo povprečno starost oseb ter delež moških in delež žensk, ki so imeli predpisan vsaj en antihipertenziv (**Postopek 8**). Zanimalo nas je število različnih zdravilnih učinkovin, ki jih je oseba prejela v posameznem letu (**Postopek 7**). Preučili smo povprečno število receptov, ki je bilo predpisano posamezni osebi v posameznem letu ter povprečno število izdanih vsebnikov zdravila posamezni osebi (**Postopek 9**).

## 1.5 Sočasno predpisovanje zdravil

V vsaki posamezni letni zbirki smo analizirali število primerov, ko sta bila osebi na isti dan ali v intervalu dveh do sedmih dni izdana recepta, na katerih so bila predpisana zdravila z enako delovno šifro ter število primerov, ko sta bila osebi na isti dan ali v intervalu dveh do sedmih dni izdana recepta, na katerih so bila predpisana zdravila z enako ATC oznako. Pri analizi sočasnega predpisovanja v intervalu dveh do sedmih dni smo upoštevali vse izdaje, ko je bil drugi recept, na katerem je bilo predpisano zdravilo z enako delovno šifro oziroma enako ATC oznako, izdan isti osebi dva do sedem dni po prvem receptu (**Postopek 10** in **Postopek 11**).

## 1.6 Kombiniranje antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin v letu 2006

Analizirali smo trend kombiniranja antihipertenzivnih učinkovin v letu 2006. Zanimalo nas je število različnih zdravilnih učinkovin, ki so bile izdane osebi na isti datum (**Postopek 12**).

Izdajo zdravila v monoterapiji smo definirali kot izdajo zdravila, ko je bilo osebi na določen dan izdano samo eno antihipertenzivno zdravilo z eno samo zdravilno učinkovino. Prešteli smo število takih izdaj zdravil in analizirali, katere zdravilne učinkovine in skupine antihipertenzivov so bile največkrat izdane v monoterapiji (**Postopek 13**).

Preučili smo število izdaj, ko sta bili osebi na isti dan izdani dve zdravilni učinkovini. Zanimalo nas je, kolikokrat je bila izdaja kombinacij dveh učinkovin v stalni kombinaciji – oseba je prejela kombinacijo dveh zdravilnih učinkovin v zdravilu, ki je sestavljeno iz dveh zdravilnih učinkovin, in kolikokrat je oseba dobila sestavljeno kombinacijo – dve zdravilni učinkovini v dveh zdravilih. Zanimalo nas je, katere kombinacije zdravilnih učinkovin so bile največkrat predpisane in če so bile le-te v skladu s smernicami za zdravljenje arterijske hipertenzije (**Postopek 14**).

Preučili smo, katere skupine antihipertenzivov so bile največkrat predpisane v kombinaciji treh zdravilnih učinkovin. Zanimalo nas je, če so bile kombinacije treh zdravilnih učinkovin v stalni kombinaciji v enem zdravilu. Prešteli smo, kolikokrat je bila kombinacija treh zdravilnih učinkovin kombinacija stalne kombinacije dveh zdravilnih

učinkovin v enem zdravilu in ene zdravilne učinkovine v drugem zdravilu ter kolikokrat je bila predpisana kombinacija treh zdravilnih učinkovin v treh zdravilih (**Postopek 15**).

## **2 PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POTEK ZDRAVLJENJA**

Analizo poteka zdravljenja z antihipertenzivi smo opravili na združeni zbirki petih letnih zbirk. Opravili smo izbor oseb, ki so prvič prejele antihipertenziv v letu 2003 in v letu 2002 antihipertenziva niso prejele. Zbirko smo poimenovali »osebe 2003«. Pripravili smo zbirko, v kateri so bili vsi recepti z antihipertenzivi, ki so bili med leti 2003 in 2006 predpisani osebam, ki so prvi antihipertenziv prejele v letu 2003 (**Postopek 16** in **Postopek 17**).

### **2.1 Začetek zdravljenja**

Osebe iz zbirke »osebe 2003« smo razdelili v štiri skupine glede na izdane antihipertenzive, ki so jih osebe prejele na prvi datum izdaje antihipertenziva.

1. Osebe, ki so zdravljenje začele z monoterapijo (**Postopek 18 a**)
2. Osebe, ki so zdravljenje začele s stalno kombinacijo zdravilnih učinkovin (**Postopek 19 a**)
3. Osebe, ki so zdravljenje začele s sestavljeno kombinacijo zdravilnih učinkovin (**Postopek 20 a**)
4. Osebe, ki so zdravljenje začele s kombinacijo stalne kombinacije zdravilnih učinkovin in sestavljene kombinacije zdravilnih učinkovin (**Postopek 21**)

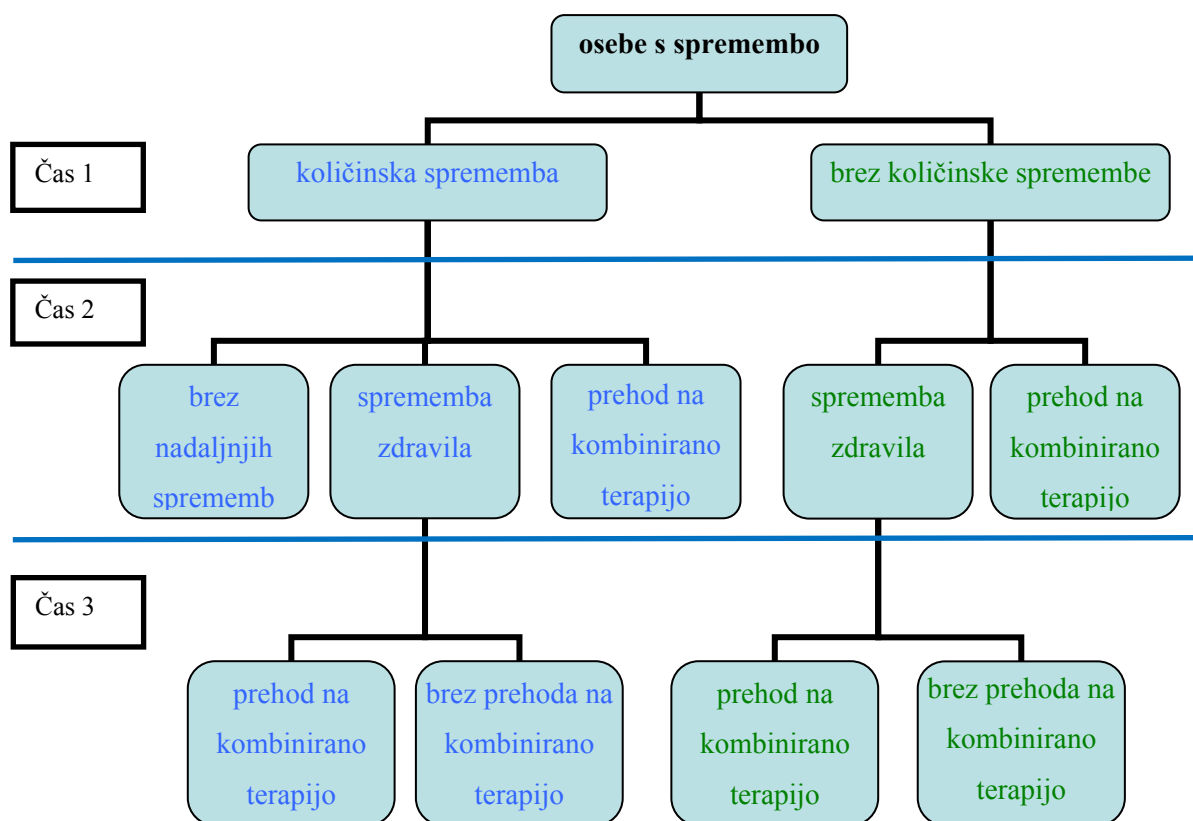
Najprej smo preučili, s katerimi zdravilnimi učinkovinami ali kombinacijami zdravilnih učinkovin so zdravniki največkrat pričeli terapijo arterijske hipertenzije pri osebah, ki so prvič prejele antihipertenziv v letu 2003. Zanimalo nas je, katere zdravilne učinkovine so zdravniki največkrat predpisali v monoterapiji (**Postopek 18 b**), katere stalne kombinacije zdravilnih učinkovin (**Postopek 19 b**) ter katere sestavljene kombinacije zdravilnih učinkovin (**Postopek 20 b**) so bile največkrat uporabljene za začetek zdravljenja arterijske hipertenzije.

## 2.2 Potek zdravljenja oseb, ki so zdravljenje začele z monoterapijo

Sledili smo poteku predpisovanja antihipertenzivov osebam, ki so zdravljenje arterijske hipertenzije pričele z monoterapijo. Osebe smo razdelili na tiste, ki so celoten potek zdravljenja prejemale enako zdravilo v enaki količinski sestavi, ter na tiste, pri katerih je prišlo do spremembe glede na začetno izbrano zdravilo. Spremembo količinske sestave smo definirali takrat, ko je oseba prejela zdravilo z enako ATC oznako in z drugačno delovno šifro kot na predhodnem receptu. Osebe, ki so celoten potek zdravljenja prejemale enako zdravilo v enaki količinski sestavi, smo naprej razdelili na:

1. osebe, ki so imele zdravilo predpisano le enkrat (**Postopek 22**)
2. osebe, ki so imele zdravilo predpisano večkrat (**Postopek 23**)

Pri osebah, pri katerih je prišlo do spremembe, nas je zanimal vrstni red sprememb (Slika 6). Preučili smo, če je zdravnik najprej povečeval odmerek prvotnega zdravila in šele nato zamenjal zdravilo ali dodal novo zdravilo; ali pa se je zdravnik odločil za zamenjavo zdravila ali prehod na kombinirano terapijo, ne da bi prej povečeval odmerek prvotno izbranega zdravila.



**Slika 6: Potek analize zdravljenja pri osebah, pri katerih je prišlo do spremembe zdravila**

### 2.3 Vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi

Analizo vztrajanja oseb na terapiji z antihipertenzivi smo opravili na zbirki »osebe 2003«. Analizo smo opravili s pomočjo krivulj preživetja, pri čemer smo uporabili Kaplan-Meierjevo metodo. Kot dogodek smo upoštevali zadnjo izdajo antihipertenzivov osebi v analiziranem obdobju. Osebo, ki po 31. maju 2006 ni več prejela antihipertenziva, smo obravnavali kot osebo, ki je prenehala z zdravljenjem. Osebi, ki ji je bil po 31. maju 2006 izdan vsaj en recept z antihipertenzivom, smo obravnavali kot osebo, ki je vztrajala na terapiji vsaj do začetka leta 2007. V analizi smo jo upoštevali kot krnjenje (»censored«), ker je na terapiji vztrajala več časa, kot je potekala analiza. V ta namen smo v SPSS uvedli novo spremenljivko, ki je z »0« označevala krnjene podatke (osebe, ki v času poteka analize niso prenehale z jemanjem antihipertenzivov), ter z »1« osebe, ki so zdravljenje z antihipertenzivi zaključile. Kot čas trajanja terapije z antihipertenzivi smo upoštevali čas od prve do zadnje izdaje antihipertenziva v analiziranem obdobju.



Zanimalo nas je, kateri dejavniki so vplivali na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi. Preučili smo vpliv spola, starosti, regije iz katere oseba izhaja, spola zdravnika ter starosti zdravnika, ki je osebi predpisal antihipertenziv, na vztrajanje osebe na terapiji. Vpliv posameznega dejavnika smo preverili z logrank testom, s katerim smo testirali hipoteze pri stopnji tveganja 0,05. Logrank test primerja število opazovanih prekinitev zdravljenja v vsaki izmed skupin, ki jih med seboj primerjamo, s številom prekinitev zdravljenja, ki bi bilo pričakovano glede na število prekinitev v združeni skupini, če ne bi bilo pomembno, v kateri skupini se nahaja oseba, ki je prenehala z jemanjem zdravil. S primerjanjem vrednosti dobljenih hi-kvadrat s tabelaričnimi vrednostmi smo testirali ničelno hipotezo, da je bilo vztrajanje na terapiji enako v vseh preučevanih skupinah (57, 58) (**Postopek 24** in **Postopek 25**).

### ***3 PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POSEBNE OKOLIŠČINE***

Predpisovanja antihipertenzivov osebam, ki so poleg antihipertenzivov prejemale še druga zdravila, smo analizirali na zbirki vseh receptov predpisanim osebam, ki so v letu 2006 prejele vsaj en antihipertenziv. ATC oznakam antihipertenzivov iz baze podatkov smo dodali številčne spremenljivke (**Postopek 27**).

Analizirali smo število izdanih receptov osebam, ki so v letu 2006 prejele vsaj en antihipertenziv glede na vrsto recepta. Iz zbirke receptov smo izločili osebne recepte zdravnika ter skupinske naročilnice (**Postopek 26**).

#### **3.1 Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni**

Receptom, na katerih je bilo predpisano zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni, smo dodali številčno spremenljivko. Upoštevali smo vsa zdravila z ATC oznako »A10«, ki so v Registru zdravil označena kot zdravila za zdravljenje diabetesa (51, 52, 53, 54, 55). Prešteli smo število oseb, ki so v letu 2006 prejele vsaj en antihipertenziv in vsaj eno zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. Preučili smo, kateri antihipertenzivi in skupine antihipertenzivov so bili najpogosteje predpisani osebam s sladkorno boleznijo in arterijsko hipertenzijo (**Postopek 28**).

Prešteli smo število oseb, ki je prejelo kombinacijo tiazidnega diuretika in antagonista adrenergičnih receptorjev beta. Prešteli smo še pogostnost predpisovanja posameznih

kombinacij antihipertenzivov, ki jih priporočajo smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije za bolnike s sladkorno boleznijo in arterijsko hipertenzijo.

### 3.2 Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov

Receptom, na katerih je bilo predpisano zdravilo za zmanjševanje ravni serumskih lipidov, smo dodali številčno spremenljivko. Upoštevali smo vsa zdravila z ATC oznako »C10« (51, 52, 53, 54, 55). Prešteli smo število oseb, ki so v letu 2006 prejele vsaj en antihipertenziv in vsaj eno zdravilo za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. Zanimalo nas je, katere antihipertenzive je ta skupina oseb najpogosteje prejela, in število oseb z arterijsko hipertenzijo, ki je prejelo tudi zaviralce reduktaze HMG CoA (**Postopek 29**).

### 3.3 Kontraceptivi

Receptom, na katerih je bil predpisan kontraceptiv, smo dodali številčno spremenljivko. Upoštevali smo zdravila z ATC oznako »G03A«, ki so v Registru zdravil označena kot hormonski sistemski kontraceptivi (51, 52, 53, 54, 55). Prešteli smo število oseb, ki jim je bil v letu 2006 predpisan vsaj en antihipertenziv in vsaj en kontraceptiv. Zanimalo nas je, koliko oseb, ki je prejelo antihipertenzive, je prejelo kontraceptive z več kot 30 µg estrogena in več kot 1 mg progesterona, kar smo ugotavljali na podlagi delovnih šifer zdravil (56) (**Postopek 30**).

### 3.4 Hormonsko nadomestno zdravljenje

Receptom, na katerih je bilo predpisano hormonsko nadomestno zdravljenje, smo dodali številčno spremenljivko. Kot hormonsko nadomestno zdravljenje smo upoštevali vsa zdravila z ATC oznakami »G03C«, »G03D«, »G03E«, »G03F« (51, 52, 53, 54, 55). Prešteli smo število oseb, ki jim je bil v letu 2006 predpisano hormonsko nadomestno zdravljenje in vsaj en antihipertenziv (**Postopek 31**).

## IV REZULTATI

### 1 PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – KOLIČINSKA ANALIZA

#### 1.1 Vrsta recepta

Preglednica IX prikazuje število izdanih receptov z antihipertenzivi glede na vrsto recepta v posameznem letu.

**Preglednica IX: Letno število izdanih receptov z antihipertenzivi glede na vrsto recepta v obdobju 2002–2006**

VRSTA RECEPTA (število izdanih receptov)	LETO				
	2002	2003	2004	2005	2006
ZZZS običajni zeleni recept	1.940.624	2.218.570	2.417.364	2.569.544	2.755.845
ZZZS osebni recept zdravnika (210. člen)	--	--	--	--	6.770
ZZZS običajni zeleni recept – zdravila izdana iz depoja	–	–	–	–	12.169
skupinska naročilnica	834	80	14	1.730	2.672
IVZ – recept	43	27	21	21	1.984
<b>skupaj receptov</b>	<b>1.941.501</b>	<b>2.218.677</b>	<b>2.417.399</b>	<b>2.571.295</b>	<b>2.779.440</b>
število receptov za nadaljnjo analizo	1.940.667	2.218.597	2.417.385	2.569.565	2.769.998
količnik rasti	–	1,14	1,09	1,06	1,08

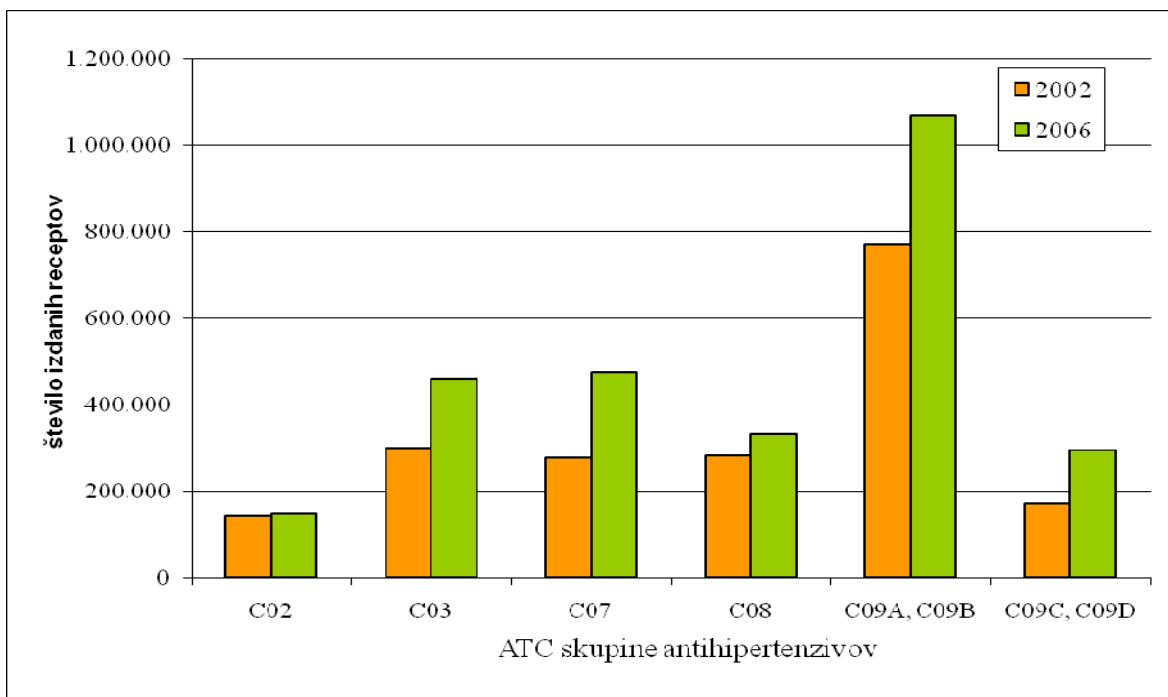
Iz nadaljnje analize predpisovanja antihipertenzivov smo izločili osebne recepte zdravnika ter skupinske naročilnice. Ti dve skupini receptov predstavljata le manjši delež vseh izdanih receptov z antihipertenzivi v analiziranem obdobju. V letu 2006 so izločeni recepti predstavljali največji delež izločenih receptov v vseh petih letih, 0,34 % vseh izdanih receptov z antihipertenzivi v analiziranem letu. Število izdanih receptov z antihipertenzivi je v analiziranem obdobju naraščalo. V letu 2006 je bilo izdanih 837.939 receptov več kot v letu 2002.

## 1.2 Skupine antihipertenzivov

Preglednica X in Slika 7 prikazujeta delež in število izdanih receptov glede na skupino antihipertenziva v posameznem letu.

**Preglednica X: Letni delež izdanih receptov glede na skupino antihipertenziva v obdobju 2002–2006**

ŠTEVILO RECEPTOV		LETO				
SKUPINA ANTIHIPERTENZIVA	ATC oznaka	2002	2003	2004	2005	2006
antihipertenzivi [%]	C02	7,33	6,87	6,02	5,62	5,31
diuretiki [%]	C03	15,39	16,21	16,47	16,49	16,55
antagonisti adrenergičnih receptorjev beta [%]	C07	14,27	15,02	15,78	16,44	17,15
zaviralci kalcijevih kanalčkov [%]	C08	14,55	13,31	12,70	12,29	11,95
zaviralci angiotenzinske konvertaze [%]	C09A C09B	39,72	39,24	39,34	38,96	38,46
antagonisti receptorjev za angiotenzin II [%]	C09C C09D	8,74	9,35	9,68	10,20	10,58
<b>Skupaj receptov</b>		<b>1.940.667</b>	<b>2.218.597</b>	<b>2.417.385</b>	<b>2.569.565</b>	<b>2.769.998</b>



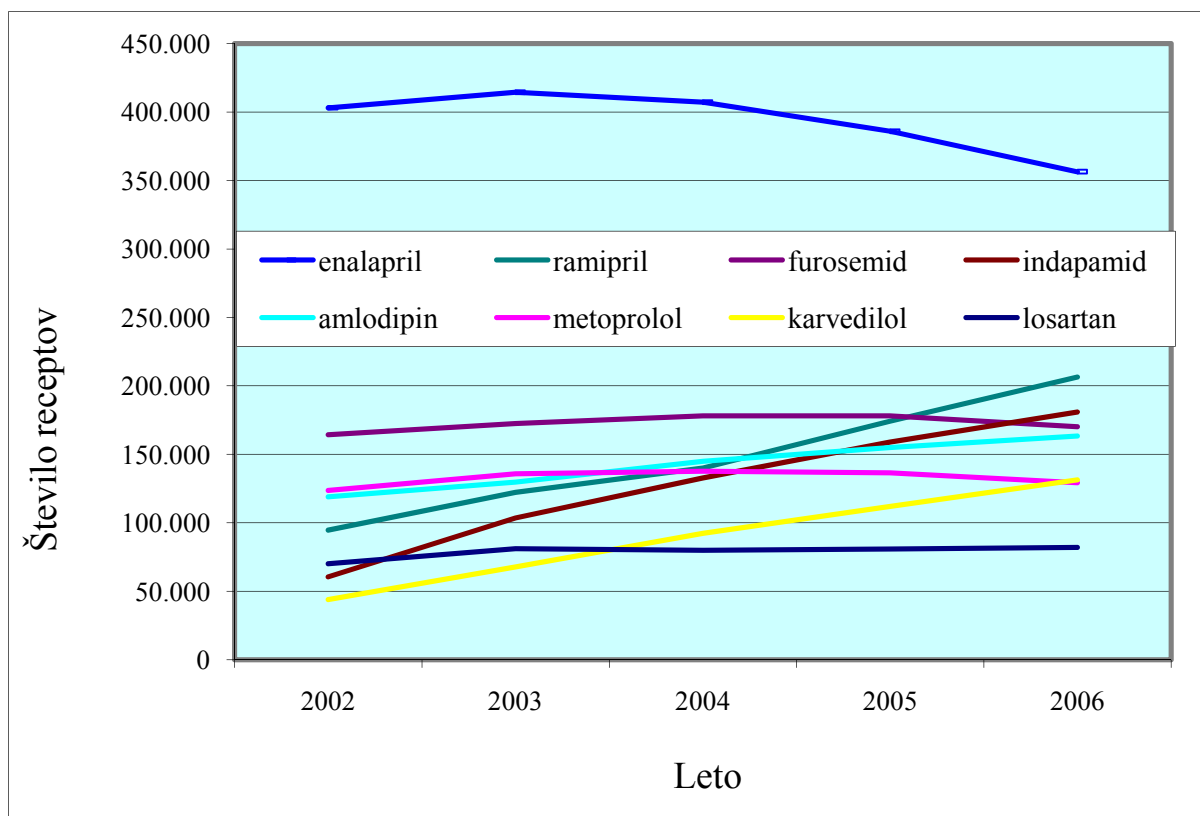
**Slika 7: Letno število izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva za leti 2002 in 2006**

**LEGENDA:** C02: antihipertenzivi; C03: diuretiki; C07: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; C08: zaviralci kalcijevih kanalčkov; C09A, C09B: zaviralci angiotenzinske konvertaze; C09C, C09D: antagonisti receptorjev za angiotenzin II

Največkrat so bila predpisana zdravila iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze. V letu 2006 je bilo predpisanih 294.691 receptov z zaviralci angiotenzinske konvertaze več kot v letu 2002. Od leta 2002 do leta 2006 je delež predpisanih receptov iz te skupine glede na vse predpisane recepte z antihipertenzivi v letu padel. Zmanjšal se je tudi delež predpisanih zdravil iz skupine antihipertenzivov (C02) ter zaviralcev kalcijevih kanalčkov, medtem ko se je delež predpisanih zdravil iz ostalih skupin povečal. Najbolj se je povečalo predpisovanje zdravil iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

### 1.3 Antihipertenzivne zdravilne učinkovine

Slika 8 prikazuje spreminjanje števila izdanih receptov s posamezno antihipertenzivno učinkovino v analiziranem obdobju. Predstavljene so zdravilne učinkovine, ki so bile v analiziranem obdobju največkrat predpisane.



**Slika 8: Gibanje števila receptov najpogosteje izdanih antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin v obdobju 2002–2006**

V analiziranem obdobju je bilo izdanih največ receptov z zdravilno učinkovino enalapril, čeprav se je število receptov od leta 2002 do 2006 zmanjšalo za 46.811. V letu 2003 je bilo izdanih več receptov z enalaprilom kot v letu 2002, po letu 2003 pa je število izdanih receptov začelo padati. Najbolj se je povečalo število izdanih receptov z zdravilnima učinkovinama indapamid in karvedilol. V letu 2006 je bilo izdanih trikrat več receptov s tema učinkovinama kot v letu 2002. V letu 2006 je bilo izdanih 111.630 receptov več z zdravilno učinkovino ramipril kot v letu 2002.

#### 1.4 Analiza oseb prejemnikov antihipertenzivov

Preglednica XI prikazuje število oseb, ki so v posameznem letu prejele vsaj en recept z antihipertenzivom, povprečno starost oseb ter delež moških in delež žensk, ki so v posameznem letu prejeli antihipertenzive.

**Preglednica XI: Število oseb, ki so prejele antihipertenzive v obdobju 2002–2006, povprečna starost oseb ter delež moških in delež žensk**

	LETO				
	2002	2003	2004	2005	2006
Število oseb	357.370	371.863	388.388	403.215	418.030
Količnik rasti	–	1,04	1,04	1,04	1,04
Povprečna starost oseb [let]	64,1	64,3	64,4	64,6	64,8
Delež moških [%]	40,93	41,40	41,87	42,31	42,81
Delež žensk [%]	59,07	58,60	58,13	57,69	57,19
Povprečna starost moških [let]	61,7	61,9	61,9	62,1	62,3
Povprečna starost žensk [let]	65,5	66,0	66,2	66,5	66,7

V letu 2006 je antihipertenzive prejelo 60.660 oseb več kot v letu 2002. Povečala se je tudi povprečna starost oseb za 0,7 let. V celotnem analiziranem obdobju je prejelo antihipertenzive več žensk kot moških, čeprav je delež žensk padel.

Preglednica XII prikazuje delež oseb, ki so v posameznem letu prejele eno, dve, tri ali štiri različne zdravilne učinkovine. Prikazano je tudi povprečno ter največje število različnih zdravilnih učinkovin, ki jih je oseba v posameznem letu prejela.

**Preglednica XII: Delež oseb, ki so v posameznem letu prejele eno, dve, tri ali štiri zdravilne učinkovine, povprečno ter največje število različnih zdravilnih učinkovin, ki jih je oseba prejela**

	LETO				
	2002	2003	2004	2005	2006
Delež oseb z eno zdravilno učinkovino [%]	40,95	39,43	37,66	36,20	34,45
Delež oseb z dvema zdravilnima učinkovinama [%]	28,32	27,96	27,53	27,68	27,52
Delež oseb s tremi zdravilnimi učinkovinami [%]	17,05	17,65	18,21	18,74	19,30
Delež oseb s štirimi zdravilnimi učinkovinami [%]	8,06	8,63	9,35	9,87	10,39
Povprečno število različnih zdravilnih učinkovin	2,13	2,19	2,27	2,31	2,37
Največje število različnih zdravilnih učinkovin	17	17	21	18	22

Največji delež oseb je v letu prejemal eno samo zdravilno učinkovino. Delež oseb z eno in dvema različnima učinkovinama se je v analiziranem obdobju zmanjševal, povečal se je delež oseb, ki so prejemale tri ali štiri različne zdravilne učinkovine.

Preglednica XIII prikazuje povprečno ter največje število izdanih receptov osebi v posameznem letu ter povprečno in največje število pakiranj antihipertenzivov, ki jih je oseba v letu prejela.

**Preglednica XIII: Povprečno število receptov ter povprečno število pakiranj antihipertenzivov, ki so bili osebi izdani v posameznem letu**

	LETO				
	2002	2003	2004	2005	2006
Povprečno število <b>receptov</b> na osebo	5,43	5,97	6,22	6,37	6,63
Količnik rasti	–	1,10	1,04	1,02	1,04
Povprečno število <b>pakiranj</b> na osebo	20,68	19,37	19,08	12,91	19,27
Količnik rasti	–	0,94	0,99	0,68	1,49

Povprečno število receptov na osebo je v obdobju 2002–2006 naraščalo. V letu 2006 je oseba prejela 1,2 več recepta kot v letu 2002. Povprečno število pakiranj na osebo se je zmanjšalo. Najnižje je bilo v letu 2005. V letu 2006 pa se je povprečno število pakiranj na osebo ponovno povečalo

## 1.5 Sočasno predpisovanje zdravil

Preglednica XIV in Preglednica XV prikazujeta število primerov, ko sta bila osebi izdana recepta z zdravili z enako delovno šifro oziroma z enako ATC oznako na isti dan ali v intervalu sedmih dni. V Preglednica XV so upoštevani recepti, ko je bil drugi recept z enako ATC oznako oziroma z enako delovno šifro osebi izdan dva do sedem dni po izdaji prvega recepta.



**Preglednica XIV: Število izdaj receptov z zdravili z enako ATC oznako in z enako delovno šifro osebi na isti dan**

ŠTEVILO IZDAJ		LETO				
		2002	2003	2004	2005	2006
enaka ATC oznaka	število izdaj	19.448	20.308	23.856	22.175	25.746
	delež izdaj glede na vse recepte izdane v posameznem letu [%]	1,00	0,92	0,99	0,86	0,93
enaka delovna šifra	število izdaj	4.559	3.793	6.387	3.606	6.600
	delež izdaj glede na vse recepte izdane v posameznem letu [%]	0,23	0,17	0,26	0,14	0,24

**Preglednica XV: Število izdaj receptov z zdravili z enako ATC oznako in z enako delovno šifro osebi v intervalu enega tedna**

ŠTEVILO IZDAJ		LETO				
		2002	2003	2004	2005	2006
enaka ATC oznaka	število izdaj	18.000	20.611	21.498	21.715	22.364
	delež izdaj glede na vse recepte izdane v posameznem letu [%]	0,93	0,93	0,89	0,85	0,81
enaka delovna šifra	število izdaj	14.297	15.799	16.213	16.089	16.791
	delež izdaj glede na vse recepte izdane v posameznem letu [%]	0,74	0,71	0,67	0,63	0,61

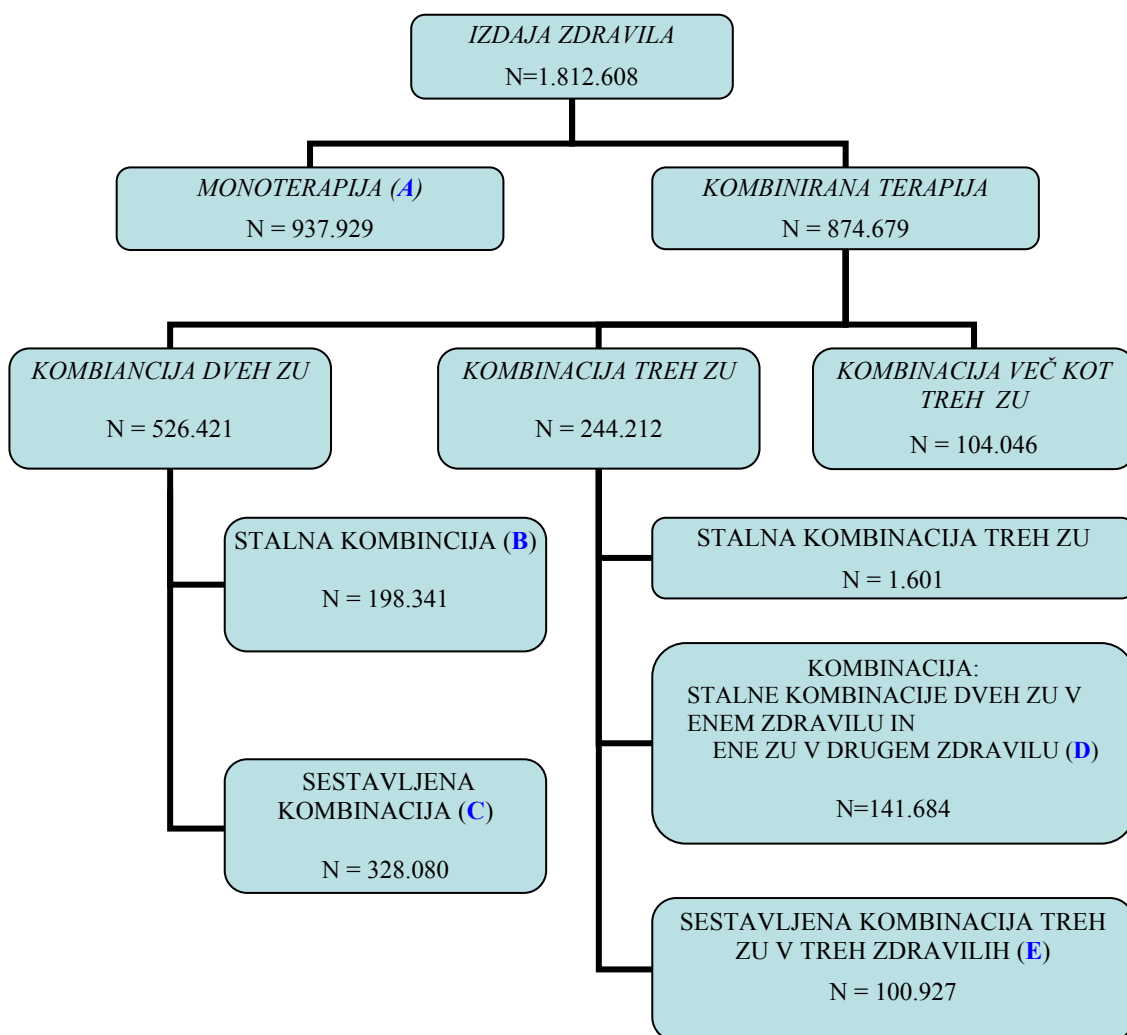
Število izdanih zdravil z enako ATC oznako je v analiziranem obdobju naraščalo, delež receptov glede na vse izdane recepte v letu je bil v vseh letih približno enak. Povečalo se je tudi izdajanje zdravil z enako delovno šifro osebam na isti dan oziroma v intervalu enega tedna.

## 1.6 Kombiniranje antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin v letu 2006

V letu 2006 je bilo 1.812.608 izdaj antihipertenzivov. Posamezno izdajo zdravila smo definirali kot izdajo enega ali več antihipertenzivov osebi na isti datum. V letu 2006 je prevladovalo izdajanje zdravil v monoterapiji. Izdaja zdravil v monoterapiji je izdaja zdravila, ko je bil na isti dan osebi izdan en antihipertenziv z eno zdravilno učinkovino. Preglednica XVI prikazuje število izdaj s posameznim številom zdravilnih učinkovin v letu 2006.

Preglednica XVI: Število izdaj s posameznim številom zdravilnih učinkovin

Število zdravilnih učinkovin izdanih na isti datum	IZDAJA	
	Število izdaj	Delež izdaj [%]
1	937.929	51,74
2	526.421	29,04
3	244.212	13,47
4	81.640	4,50
5	18.582	1,03
6	3.260	0,18
7	485	0,03
Več kot 7	79	0,00
<b>Skupaj izdaj</b>	<b>1.812.608</b>	<b>100,00</b>



Slika 9: Število izdaj s posameznim številom zdravilnih učinkovin v letu 2006

LEGENDA: N: število izdaj; ZU: zdravilna učinkovina

### 1.6.1 Monoterapija (A)

Preglednica XVII prikazuje število posameznih izdaj v monoterapiji glede na skupine antihipertenzivov.

**Preglednica XVII: Število izdaj zdravil glede na skupino antihipertenzivov, ki so bila izdana v monoterapiji v letu 2006 (A)**

ATC skupina antihipertenziva	ATC oznaka	IZDAJA	
		Število	Delež [%]
zaviralci angiotenzinske konvertaze	C09A,C09B	401.768	42,84
antagonisti adrenergičnih receptorjev beta	C07	165.463	17,64
diuretiki	C03	129.836	13,84
zaviralci kalcijevih kanalčkov	C08	109.702	11,70
antagonisti receptorjev za angiotenzin II	C09C,C09D	84.520	9,01
antihipertenzivi	C02	46.640	4,97
<b>Skupaj izdaj</b>		<b>937.929</b>	<b>100,00</b>

Največkrat so bila izdana zdravila iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Zdravila iz te skupine so bila v monoterapiji izdana v 4 % več, kot če upoštevamo vsa izdana zdravila iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze ne glede na to, če so bila izdana v monoterapiji ali v kombinirani terapiji (38, 5 %, Preglednica X).

Največkrat predpisana zdravilna učinkovina v monoterapiji je bil enalapril (17,91 %), sledili so mu ramipril (11,70 %), perindopril (6,47 %) ter furosemid (6,33 %).

### 1.6.2 Kombinirana terapija

#### Kombinacija dveh zdravilnih učinkovin

Kombinacijo dveh zdravilnih učinkovin smo razdelili na dva dela, na stalne kombinacije zdravilnih učinkovin in na sestavljene kombinacije. Stalne kombinacije antihipertenzivov so kombinacije, ko je eno zdravilo sestavljeno iz dveh zdravilnih učinkovin. Sestavljene kombinacije so kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ki jih je sestavil zdravnik sam in predpisal v dveh različnih zdravilih. V letu 2006 je bilo izdanih 198.341 (37,7 %) stalnih kombinacij učinkovin in 328.080 (62,3 %) sestavljenih kombinacij antihipertenzivov.

Stalna kombinacija zdravilnih učinkovin (B)

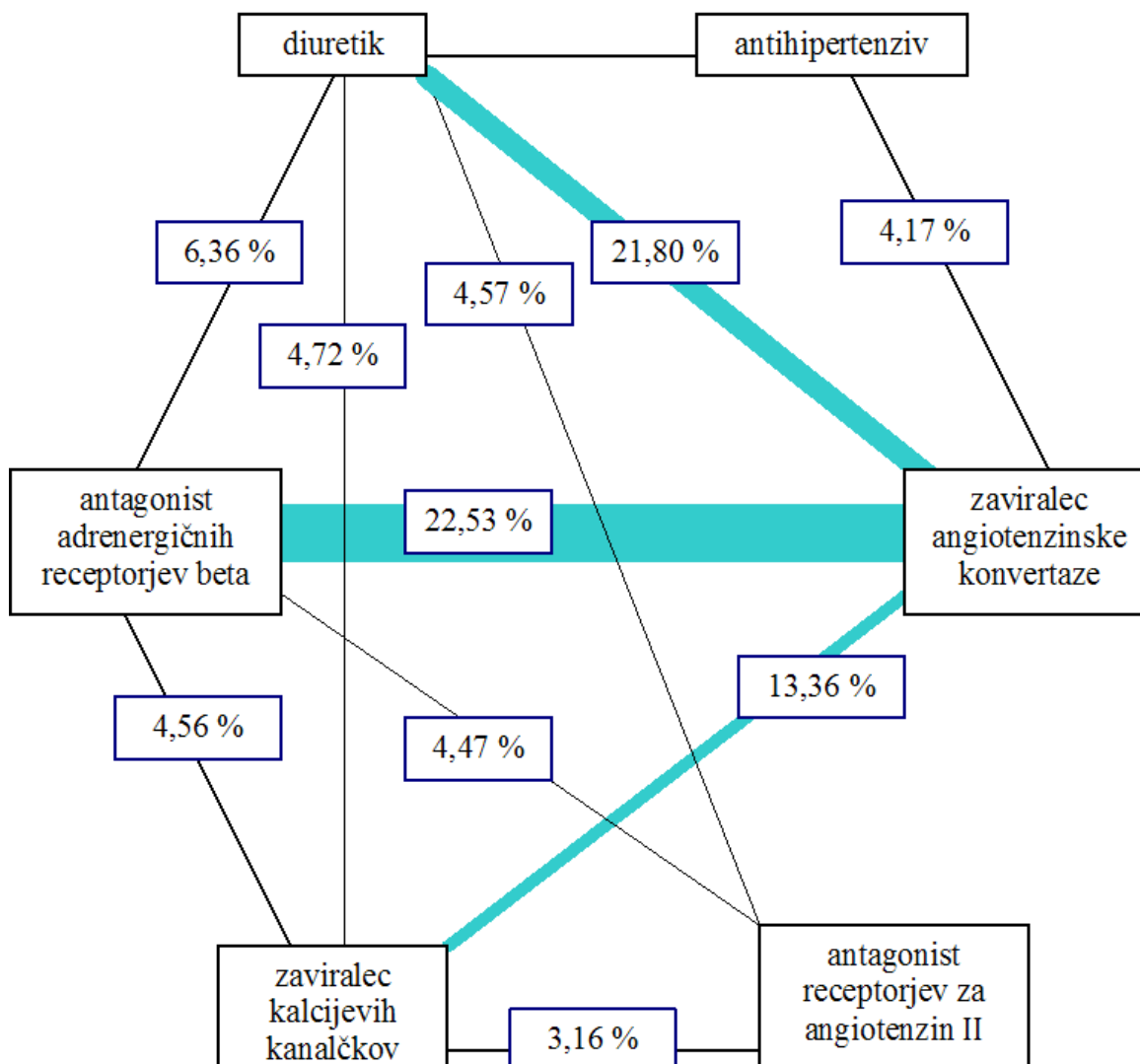
Preglednica XVIII prikazuje število izdanih že pripravljenih stalnih kombinacij učinkovin. Največkrat so bila izdana zdravila z enalaprilom in hidroklorotiazidom.

**Preglednica XVIII: Število izdanih stalnih kombinacij zdravilnih učinkovin v letu 2006 (B)**

KOMBINACIJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN	ATC oznaka	IZDAJA	
		Število	Delež [%]
enalapril in hidroklorotiazid	C09BA02	64.310	32,42
losartan in hidroklorotiazid	C09DA01	33.355	16,82
ramipril in hidroklorotiazid	C09BA05	18.254	9,20
perindopril in indapamid	C09BA04	17.060	8,60
trandolapril in verapamil	C09BB10	13.919	7,02
valsartan in hidroklorotiazid	C09DA03	10.368	5,23
pindolol in klopamid	C09CA03	9.239	4,66
hidroklorotiazid in amilorid	C09EA01	8.026	4,05
irbesartan in hidroklorotiazid	C09DA04	6.738	3,40
telmisartan in hidroklorotiazid	C09DA07	6.422	3,24
bisoprolol in hidroklorotiazid	C07BB07	5.133	2,59
lizinopril in hidroklorotiazid	C09BA03	4.223	2,13
fozinopril in hidroklorotiazid	C09BA09	734	0,37
kandesartan in hidroklorotiazid	C09DA06	560	0,28
<b>Skupaj izdaj</b>		<b>198.341</b>	<b>100,00</b>

Sestavljena kombinacija zdravilnih učinkovin (C)

Slika 9 prikazuje najpogosteje izdane sestavljene kombinacije dveh zdravilnih učinkovin glede na skupine antihipertenzivov, ki so bile izdane leta 2006. Deleži predstavljajo delež posamezne kombinacije glede na vse izdane sestavljene kombinacije dveh zdravilnih učinkovin v letu 2006. Največkrat je bila izdana kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in antagonista adrenergičnih receptorjev beta.



**Slika 10: Najpogosteje izdane sestavljene kombinacije antihipertenzivov izdane v letu 2006 (C)**

Kombinacija antagonista adrenergičnih receptorjev beta z dihidropiridinskim zaviralcem kalcijevih kanalčkov je bila izdana v 11.227 primerih, z nehidropiridinskim tipom zaviralcev kalcijevih kanalčkov pa v 470 primerih. Kombinacija diuretika z dihidropiridinskim tipom zaviralcev kalcijevih kanalčkov je bila v letu 2006 izdana 12.161 krat, kombinacija diuretika z nehidropiridinskim tipom zaviralcev kalcijevih kanalčkov pa 3.321 krat.

Zdravilna učinkovina, ki se je največkrat pojavila v kombinacijah dveh zdravilnih učinkovin, je bil enalapril v 82.226 kombinacijah. Sledil mu je indapamid, ki je nastopal v 72.426 kombinacijah, ter ramipril (v 54.682 kombinacijah).

### **Kombinacija treh zdravilnih učinkovin**

Kombinacija treh zdravilnih učinkovin je bila v letu 2006 izdana 244.212 krat; razdelili smo jo na tri dele. V prvem delu je 1.601 izdaj, ko je bilo izdano eno zdravilo z že pripravljeno stalno kombinacijo treh zdravilnih učinkovin. V drugem delu so izdaje, ko sta bili izdani dve zdravili, eno zdravilo z eno zdravilno učinkovino in eno zdravilo z že pripravljeno kombinacijo dveh zdravilnih učinkovin. Takih kombinacij je bilo v letu 2006 141.684. V tretjem delu so izdaje, ko so bile izdane tri zdravilne učinkovine v treh zdravilih, v vsakem zdravilu po ena zdravilna učinkovina. Takih kombinacije je bilo 100.927.

Kombinacija: stalne kombinacije dveh zdravilnih učinkovin v enem zdravilu in ene zdravilne učinkovine v drugem zdravilu (D)

Preglednica XIX prikazuje delež posameznih kombinacij treh zdravilnih učinkovin izdanih v dveh zdravilih. V drugem in tretjem stolpcu so našteje že pripravljene kombinacije zdravilnih učinkovin, v prvem pa njihove ATC oznake. V prvi vrstici so skupine antihipertenzivov, iz katere je bila zdravilna učinkovina, s katero je bila že pripravljena kombinacija dveh zdravilnih učinkovin, kombinirana. Največ kombinacij z zdravili z ATC oznako C09BA02 (enalapril in hidroklorotiazid) je bilo z zdravilno učinkovino enalapril (28.281 kombinacij).

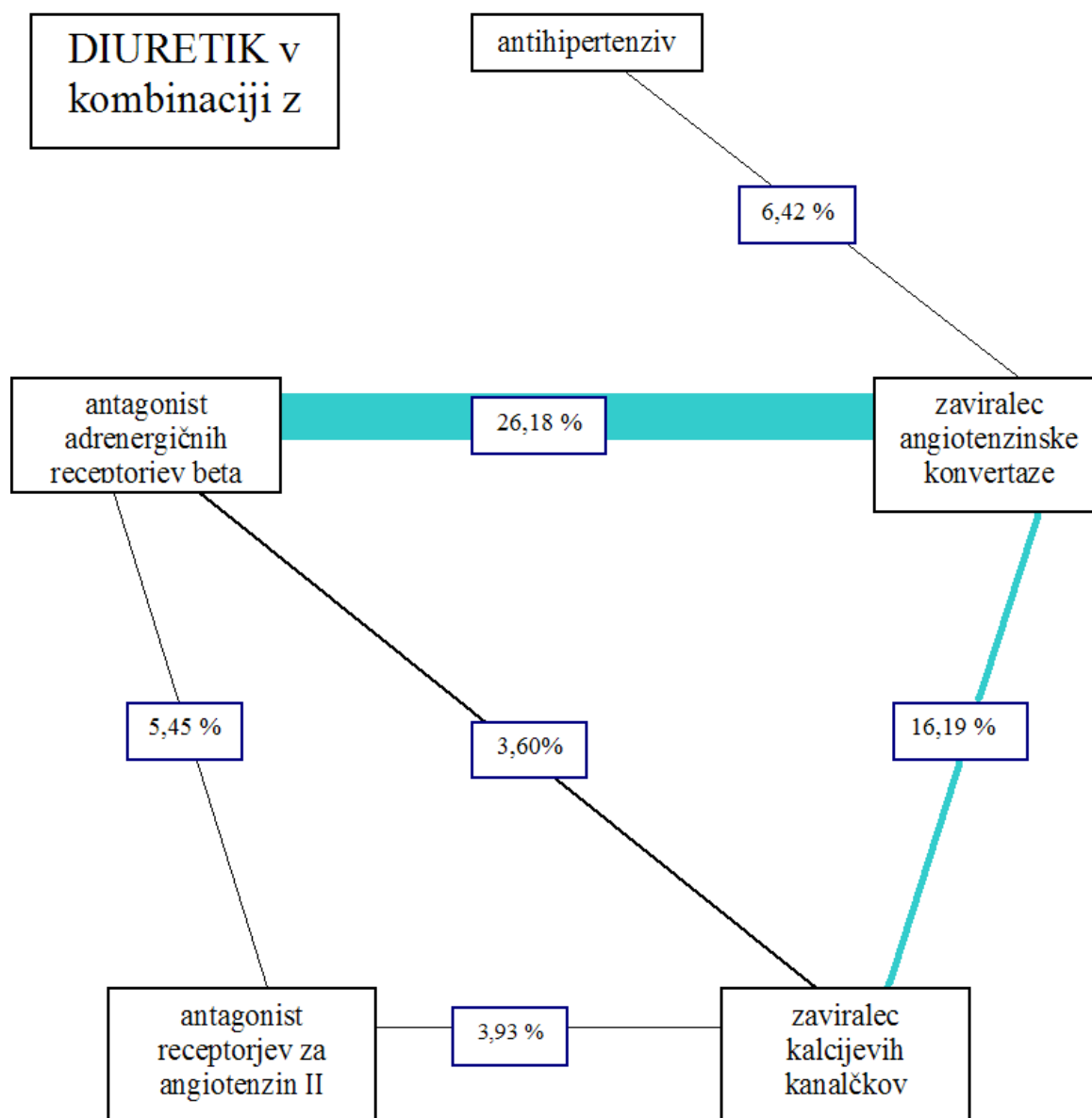
**Preglednica XIX: Delež kombinacij treh zdravilnih učinkovin izdanih v dveh zdravilih (D)**

Stalna kombinacija (prvo zdravilo)			Drugo zdravilo						Skupaj izdanih kombinacij [%]
ATC oznaka	Zdravilni učinkovini		AH	D	BB	CAA	ACE	ATII	
			C02	C03	C07	C08	C09A C09B	C09C C09D	
C09BA02	enalapril	hidroklorotiazid	2,72	1,98	8,02	7,44	20,73	0,40	41,29
C09DA01	losartan	hidroklorotiazid	1,98	1,15	5,04	4,36	0,72	4,05	17,30
C09BA05	ramipril	hidroklorotiazid	0,65	0,48	2,84	2,04	3,66	0,06	9,73
C09BB10	trandolapril	verapamil	0,74	2,78	0,22	0,25	1,36	0,20	5,54
C09BA04	perindopril	hidroklorotiazid	0,48	0,29	2,01	1,67	0,81	0,08	5,35
C03EA01	amilorid	hidroklorotiazid	0,21	0,10	0,97	0,91	2,20	0,39	4,78
C09DA02	valsartan	hidroklorotiazid	0,47	0,35	1,85	1,30	0,24	0,31	4,52
C09DA03	irbesartan	hidroklorotiazid	0,41	0,26	1,18	1,08	0,12	0,18	3,23
C09DA05	telmisartan	hidroklorotiazid	0,32	0,18	1,03	0,88	0,16	0,11	2,68
C07CA03	pindolol	klopamid	0,30	0,27	0,07	0,41	1,17	0,25	2,48
C09BA03	lizinopril	hidroklorotiazid	0,18	0,09	0,66	0,52	0,30	0,03	1,78
C07BB07	bisoprolol	hidroklorotiazid	0,05	0,06	0,04	0,19	0,58	0,12	1,03
C09DA04	kandesartan	hidroklorotiazid	0,01	0,01	0,06	0,06	0,01	0,01	0,15
C09BA09	fozinopril	hidroklorotiazid	0,02	0,01	0,05	0,03	0,03	0,00	0,14
<b>Skupaj izdanih kombinacij [%]</b>			8,54	8,01	24,03	21,15	32,07	6,20	<b>100,00</b>
<b>Število skupaj izdanih kombinacij</b>									<b>141.684</b>

**LEGENDA:** AH: antihipertenzivi; D: diuretiki; BB: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; CAA: zaviralci kalcijevih kanalčkov; ACE: zaviralci angiotenzinske konvertaze; ATII: antagonisti receptorjev za angiotenzin II

**Sestavljena kombinacija treh zdravilnih učinkovin v treh zdravilih (E)**

Slika 11 prikazuje najpogostejše kombinacije treh zdravilnih učinkovin v treh zdravilih, ki so bile izdane v letu 2006. Ena izmed zdravilnih učinkovin je diuretik. Deleži predstavljajo delež posamezne kombinacije glede na vse izdane sestavljene kombinacije treh zdravilnih učinkovin v letu 2006.



**Slika 11: Najpogosteje izdane kombinacije treh antihipertenzivnih učinkovin, ena izmed učinkovin v kombinaciji je diuretik (E)**

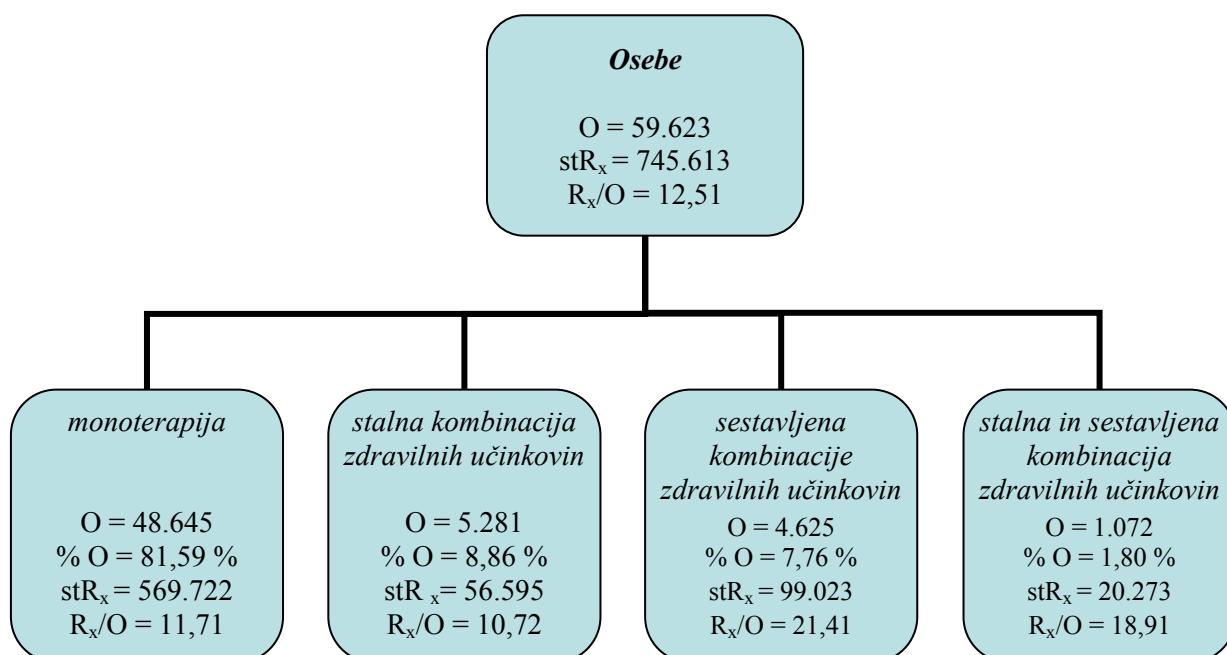
Najpogosteje izdana kombinacija je bila kombinacija antagonista adrenergičnih receptorjev beta, zaviralca angiotenzinske konvertaze in diuretika. Pogosto izdana kombinacija treh zdravilnih učinkovin, v kateri ena izmed zdravilnih učinkovin ni bil diuretik, je bila kombinacija zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralca angiotenzinske konvertaze in antagonista adrenergičnih receptorjev beta, ki je bila izdana v 9,26 % primerov.



## 2 PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POTEK ZDRAVLJENJA

### 2.1 Začetek zdravljenja

Število oseb, ki so prvi antihipertenziv prejele v letu 2003, je bilo 59.623. Tem osebam je bilo med leti 2003 in 2006 izdanih 745.613 receptov z antihipertenzivi. Osebe smo glede na začetek terapije z antihipertenzivi razdelili v skupine, kot jih prikazuje Slika 12.



**Slika 12: Razdelitev oseb glede na začetek zdravljenja**

**LEGENDA O:** število oseb; **% O:** delež oseb glede na vse osebe zbirke 2003; **stR<sub>x</sub>:** število receptov, ki je bilo predpisano osebam iz te skupine v analiziranem obdobju; **R<sub>x</sub>/O:** povprečno število receptov, ki jih je oseba dobila

#### 2.1.1 Monoterapija

Preglednica XX prikazuje, koliko oseb, ki je zdravljenje arterijske hipertenzije pričelo z monoterapijo, je pričelo zdravljenje z zdravilnimi učinkovinami iz posamezne skupine antihipertenzivov ter kolikšen delež oseb, ki je terapijo pričelo z monoterapijo, je pripadal posamezni skupini antihipertenzivov. Največji delež oseb je zdravljenje pričel z zdravilom iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

**Preglednica XX: Število oseb, ki je zdravljenje arterijske hipertenzije pričelo z monoterapijo glede na posamezno skupino antihipertenzivov**

Skupina antihipertenziva	ATC oznaka	OSEBE	
		Število	Delež [%]
zaviralci angiotenzinske konvertaze	C09A, C09B	25.368	52,15
antagonisti adrenergičnih receptorjev beta	C07	9.180	18,87
diuretiki	C03	6.357	13,07
zaviralci kalcijevih kanalčkov	C08	3.965	8,15
antagonisti receptorjev za angiotenzin II	C09C, C09D	2.170	4,46
antihipertenzivi	C02	1.605	3,30
<b>Skupaj oseb</b>		<b>48.645</b>	<b>100,00</b>

Največkrat uporabljena učinkovina za začetek zdravljenja v monoterapiji je bil enalapril (25,45 %), sledil mu je ramipril (11,12 %) ter furosemid (8,13 %).

### 2.1.2 Stalna kombinacija zdravilnih učinkovin

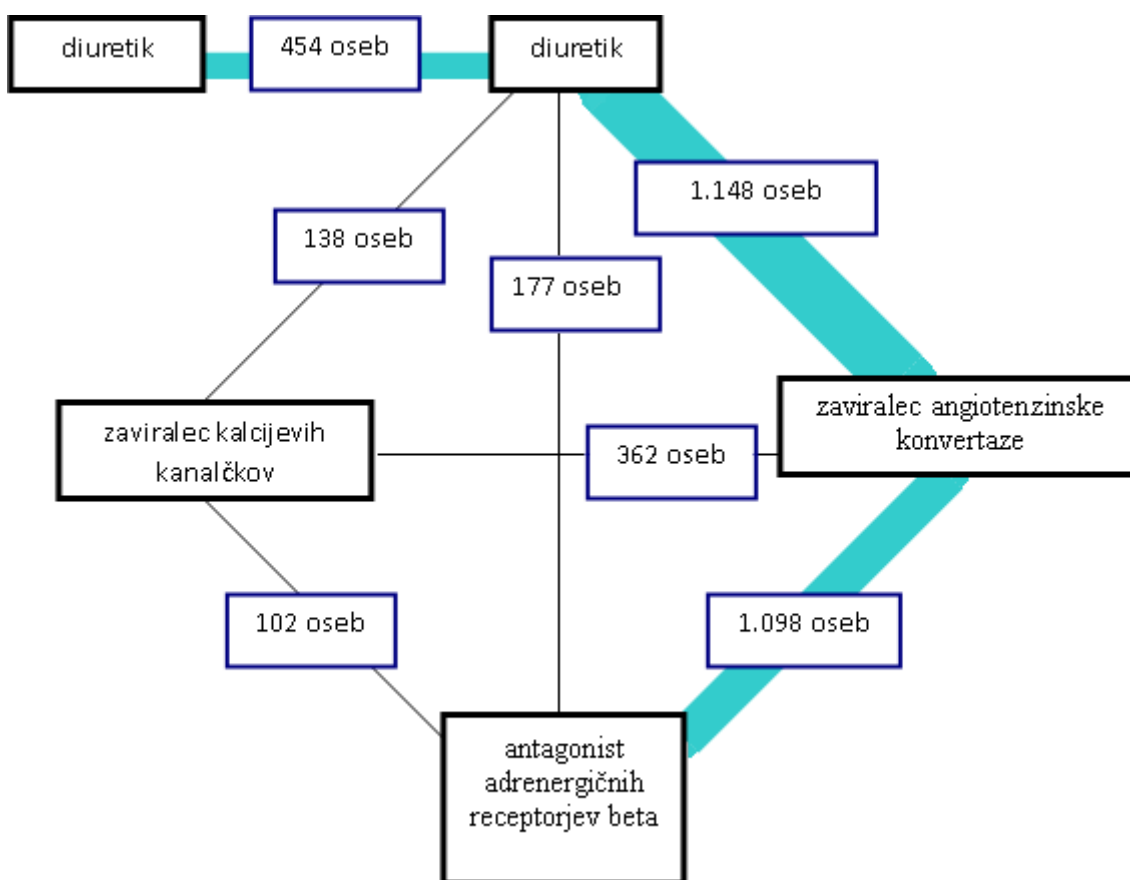
Preglednica XXI prikazuje število oseb, ki je zdravljenje pričelo z eno izmed že pripravljenih stalnih kombinacij antihipertenzivov. V preglednici so tudi deleži oseb glede na vse osebe, ki so zdravljenje pričele s stalno kombinacijo antihipertenzivov.

**Preglednica XXI: Število in delež oseb, ki so zdravljenje začeli z stalno kombinacijo zdravilnih učinkovin**

Stalna kombinacija antihipertenzivov	ATC oznaka	OSEBE	
		Število (N)	Delež [%]
enalapril in hidroklorotiazid	C09BA02	2.220	42,04
hidroklorotiazid in amilorid	C09EA01	1.560	29,54
losartan in hidroklorotiazid	C09DA01	403	7,63
ramipril in hidroklorotiazid	C09BA05	316	5,98
trandolapril in verapamil	C09BB10	279	5,28
pindolol in klopamid	C09CA03	236	4,47
reserpin in diuretiki in druga zdravila	C02LA51	202	3,83
lizinopril in hidroklorotiazid	C09BA03	29	0,55
irbesartan in hidroklorotiazid	C09DA04	28	0,53
telmisartan in hidroklorotiazid	C09DA07	5	0,09
valsartan in hidroklorotiazid	C09DA03	3	0,06
<b>Skupaj oseb</b>		<b>5.281</b>	<b>100,00</b>

### 2.1.3 Sestavljena kombinacija zdravilnih učinkovin

Za začetek zdravljenja je bila 3.925 osebam predpisana kombinacija dveh zdravilnih učinkovin, 587 osebam kombinacija treh zdravilnih učinkovin, 103 osebam kombinacija štirih zdravilnih učinkovin, 9 osebam kombinacija petih zdravilnih učinkovin, eni osebi pa kombinacija šestih zdravilnih učinkovin. Slika 13 prikazuje najpogosteje sestavljene kombinacije dveh zdravilnih učinkovin glede na skupino antihipertenziva, ki so jih zdravniki predpisali za začetek zdravljenja. Največkrat uporabljena kombinacija je bila kombinacija diuretika in zaviralca angiotenzinske konvertaze, ki so jo zdravniki uporabili pri 29,25 % oseb, pri katerih so se odločali za sestavljeno kombinacijo za začetek zdravljenja.



**Slika 13: Najpogosteje sestavljene kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ki so bile uporabljene za začetek zdravljenja arterijske hipertenzije**

Največkrat je bila predpisana kombinacija furosemida in spironolaktona (449 oseb), sledila ji je kombinacija enalapрила in furosemida (428 oseb).

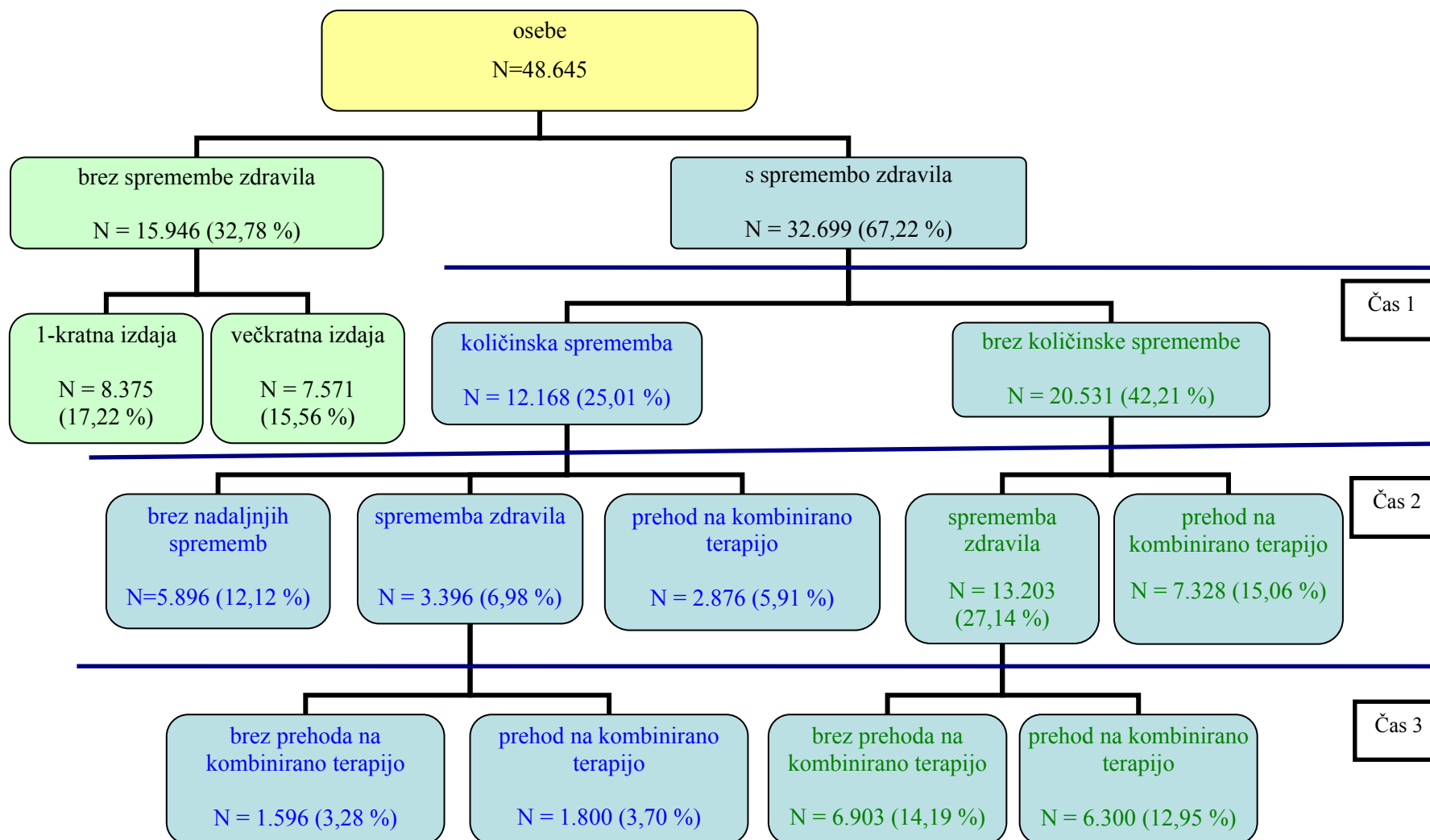
### **2.1.4 Kombinacija stalne in sestavljene kombinacije zdravilnih učinkovin**

897 oseb, ki je začelo zdravljenje s kombinacijo stalne kombinacije in sestavljene kombinacije zdravilnih učinkovin, je začetno kombinacijo dobilo v dveh zdravilih, 149 oseb v treh zdravilih, 21 oseb v štirih zdravilih, štiri osebe v petih zdravilih, ena oseba v šestih zdravilih.

## **2.2 Potek zdravljenja oseb, ki so zdravljenje začele z monoterapijo**

Slika 14 prikazuje potek zdravljenja 48.645 oseb, ki so zdravljenje arterijske hipertenzije pričele z monoterapijo. 15.946 oseb je imelo celoten potek zdravljenja na vseh receptih predpisano enako zdravilo v enaki količinski sestavi. Od tega je 8.375 oseb antihipertenziv prejelo le enkrat, 7.571 oseb je antihipertenzive prejelo večkrat.

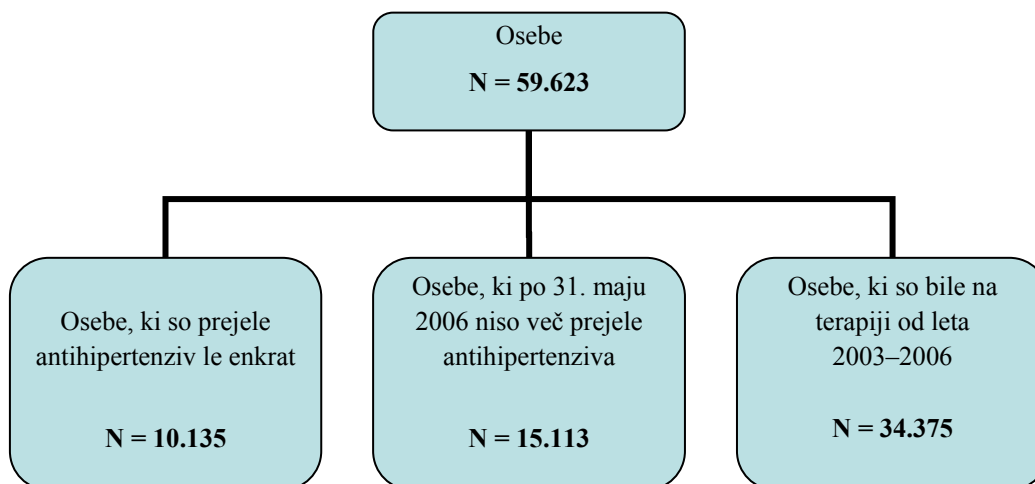
32.699 oseb je imelo v celotnem analiziranem obdobju spremembo antihipertenzivne terapije glede na začetno izbrano zdravilo. Pri 12.168 osebah se je zdravnik najprej odločil za količinsko spremembo prvotno izbrane zdravilne učinkovine, šele nato za spremembo zdravila ali prehod na kombinirano terapijo. Pri 20.531 osebah je zdravnik zamenjal zdravilo ali se odločil za prehod na kombinirano zdravljenje, ne da bi prej povečal količino zdravilne učinkovine.



Slika 14: Potek zdravljenja pri osebah, ki so zdravljenje začele z monoterapijo

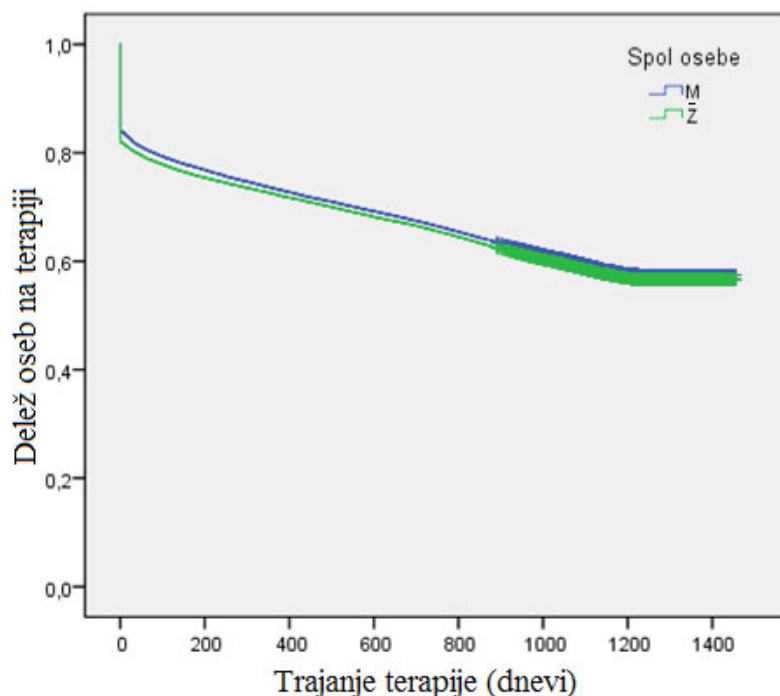
### 2.3 Vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi

Slika 15 prikazuje razdelitev oseb iz zbirke »osebe 2003« v skupine glede na vztrajanje na terapiji z antihipertenzivi.



**Slika 15: Razdelitev oseb glede na vztrajanje na terapiji z antihipertenzivi**

Vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi smo preučevali s pomočjo krivulj preživetja in Kaplan-Meierjevo metodo. Hipoteze smo testirali z logrank testom. Slika 16 prikazuje vpliv spola na vztrajanje osebe na terapiji z antihipertenzivi.

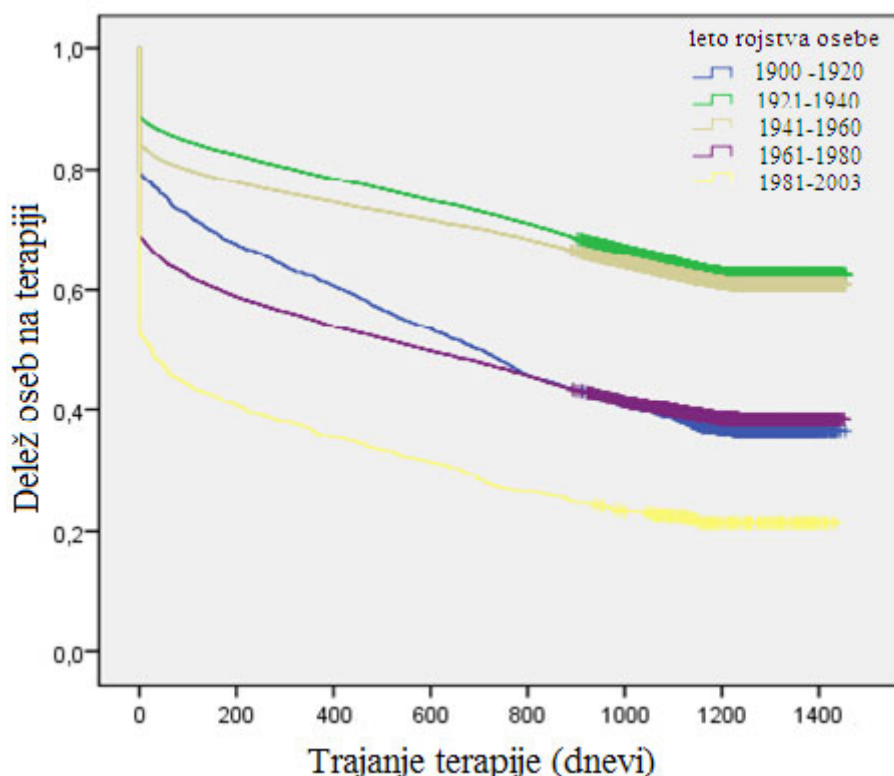


**Slika 16: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na spol osebe**

$$P(\alpha = 0,05; df = 1; \chi^2_{tbl} = 3,841; \chi^2_{test} = 6,582) = 0,01$$

Ničelno hipotezo smo zavrnil in ugotovili, da je obstajala razlika med moškimi in ženskami v vztrajanju na terapiji z antihipertenzivi. Iz grafa je razvidno, da so bili moški v analiziranem obdobju vztrajnejši od žensk.

Slika 17 prikazuje vpliv starosti osebe na vztrajanje na terapiji z antihipertenzivi.

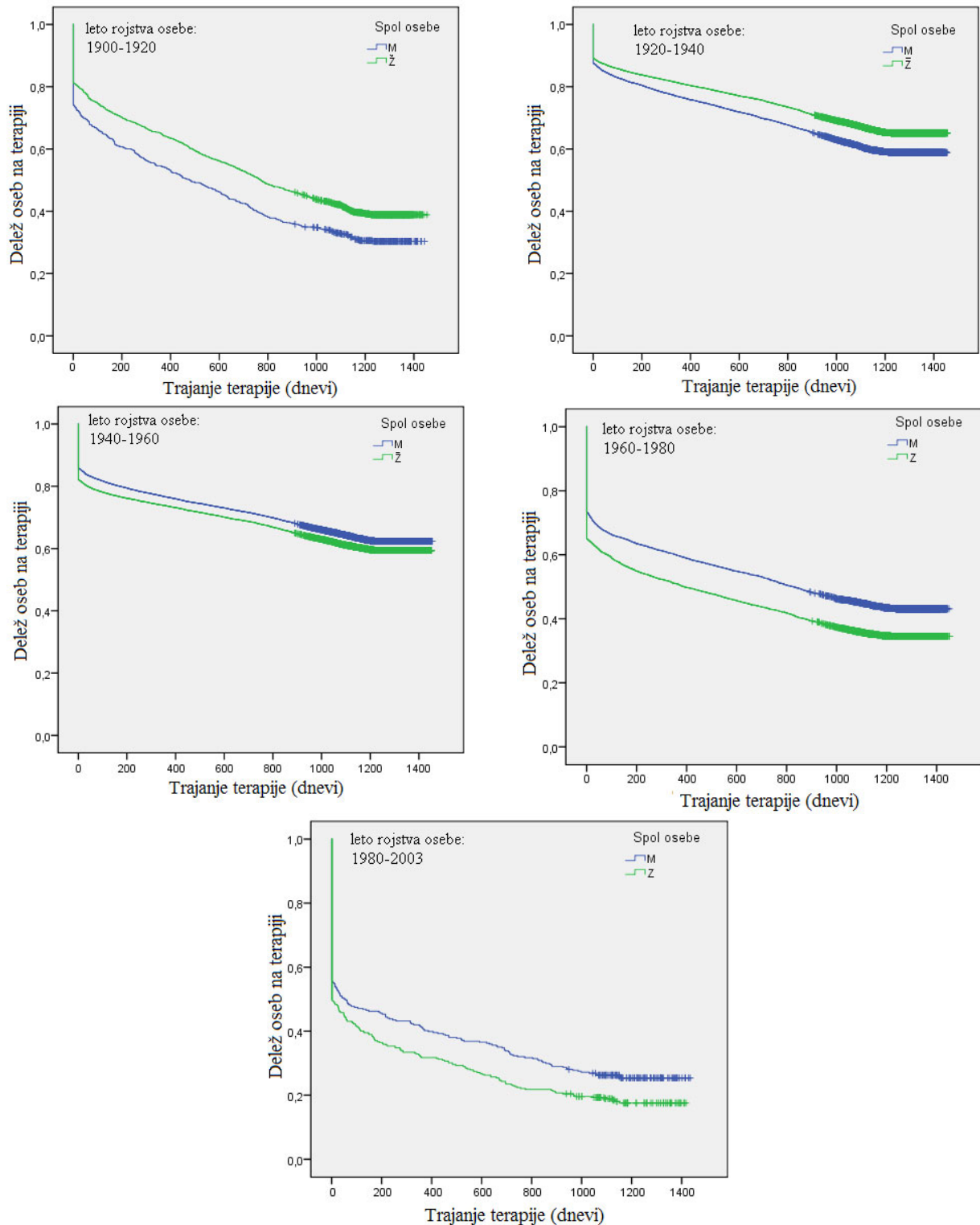


**Slika 17: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na leto rojstva osebe**

$$P(\alpha = 0,05; df = 4; \chi^2_{tbl} = 9,488; \chi^2_{test} = 718) = 0,000$$

Ničelno hipotezo o enakosti smo zavrnil in ugotovili, da je starost oseb vplivala na vztrajanje na terapiji z antihipertenzivi. Iz grafa je razvidno, da so bile v analiziranem obdobju najvztrajnejše osebe rojene med leti 1921 in 1940.

Slika 18 prikazuje vpliv spola na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi v posamezni skupini glede na leto rojstva osebe.

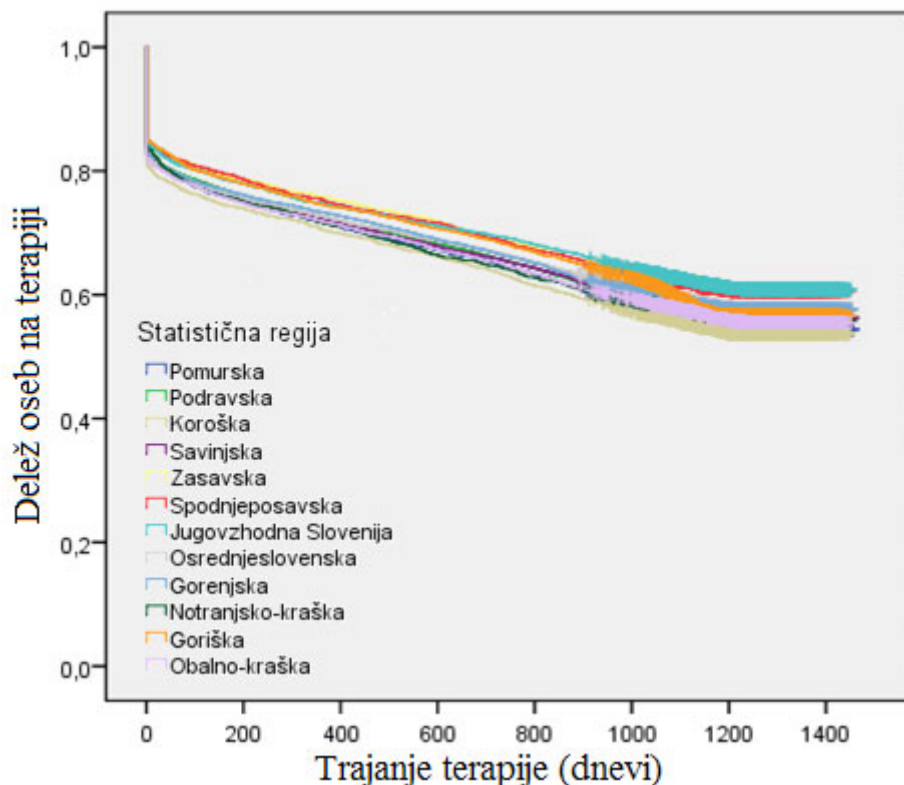


**Slika 18: Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi posameznih starostnih skupin oseb glede na spol**



Iz Slika 18 je razvidno, da so bile v skupinah oseb, rojenih med leti 1900–1920 in 1921–1940, ženske na terapiji vztrajnejše od moških. V ostalih treh starostnih skupinah pa so bili vztrajnejši moški kot ženske.

Slika 19 prikazuje vpliv regije, iz katere oseba izhaja, na vztrajanje na terapiji z antihipertenzivi.



**Slika 19: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na statistično regijo osebe**

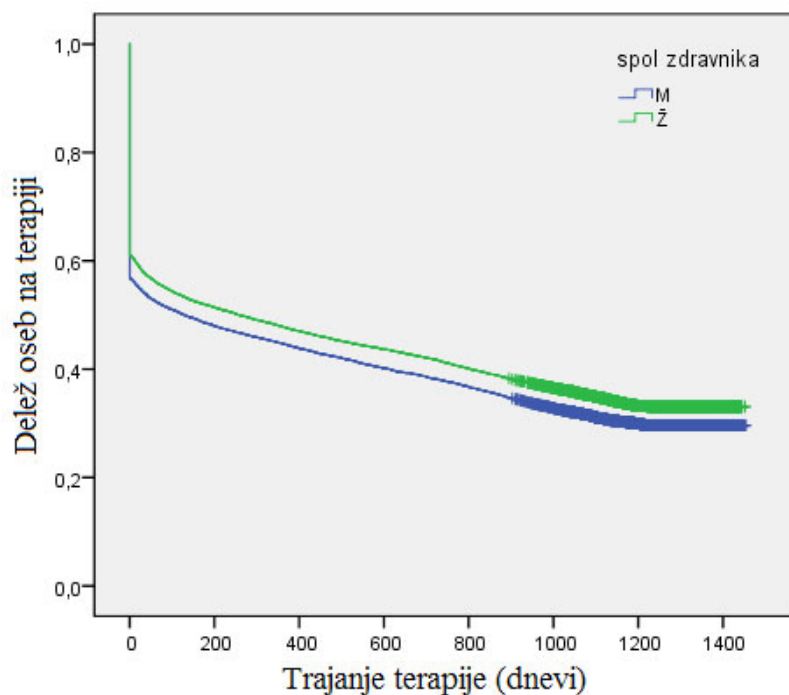
$$P(\alpha = 0,05; df = 11; \chi^2_{tbl} = 18,307; \chi^2_{test} = 9,518) = 0,5$$

Ugotovili smo, da ni statistično pomembne razlike v vztrajanju na terapiji z antihipertenzivi glede na regijo, iz katere oseba izhaja.

**Preglednica XXII: Število zdravnikov, ki so osebi v analiziranem obdobju predpisali antihipertenzive**

Število različnih zdravnikov, ki so osebi v analiziranem obdobju predpisali antihipertenzive	OSEBA	
	Število	Delež [%]
1	24.784	41,57
2	14.928	25,04
3	9.183	15,40
4	5.255	8,81
5	2.751	4,61
6	1.453	2,44
7	691	1,16
8	305	0,51
9	158	0,26
10	62	0,10
več kot 10	53	0,09
<b>Skupaj oseb</b>	<b>59.623</b>	<b>100,00</b>

Vpliv vztrajanja na terapijo z antihipertenzivi smo preučili le na osebah, ki jim je celotno analizirano obdobje zdravljenja predpisoval le en zdravnik. Slika 20 prikazuje vpliv spola zdravnika na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi.

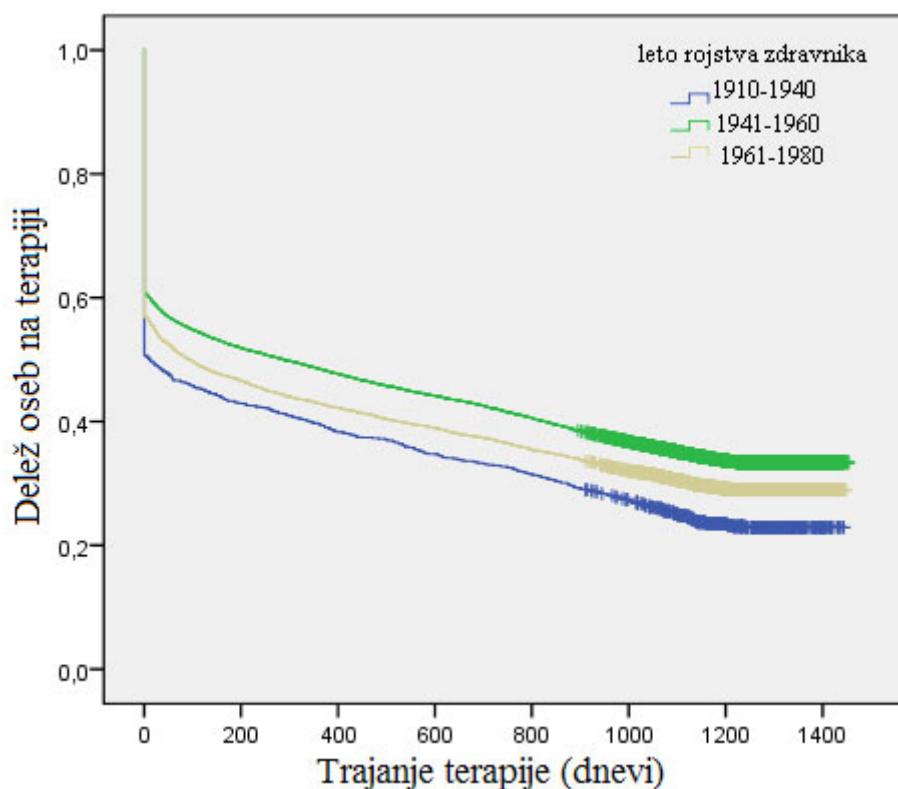


**Slika 20: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na spol zdravnika**

$$P(\alpha = 0,05; df = 1; \chi^2_{tbl} = 3,841; \chi^2_{test} = 38,541) = 0,000$$

Ugotovili smo, da so bile osebe, katerim so antihipertenzive predpisovale zdravnice, vztrajnejše na terapiji kot osebe, ki so jim antihipertenzive predpisovali moški. Ločeno smo analizirali vpliv spola zdravnika na vztrajanje na terapiji posebej za moške in za ženske. Ugotovili smo, da so bili in moški in ženske vztrajnejši na terapiji, če so jim antihipertenzive predpisovale zdravnice.

Slika 21 prikazuje vpliv starosti zdravnika na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi.



**Slika 21: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji z antihipertenzivi glede na leto rojstva zdravnika**

$$P(\alpha = 0,05; df = 2; \chi^2_{tbl} = 5,991; \chi^2_{test} = 118,393) = 0,000$$

Ničelno hipotezo smo zato zavrnili in ugotovili, da je starost zdravnika, ki je predpisal antihipertenziv, vplivala na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi. Vztrajnejše so bile osebe, ki so jim antihipertenziv predpisali mlajši zdravniki.

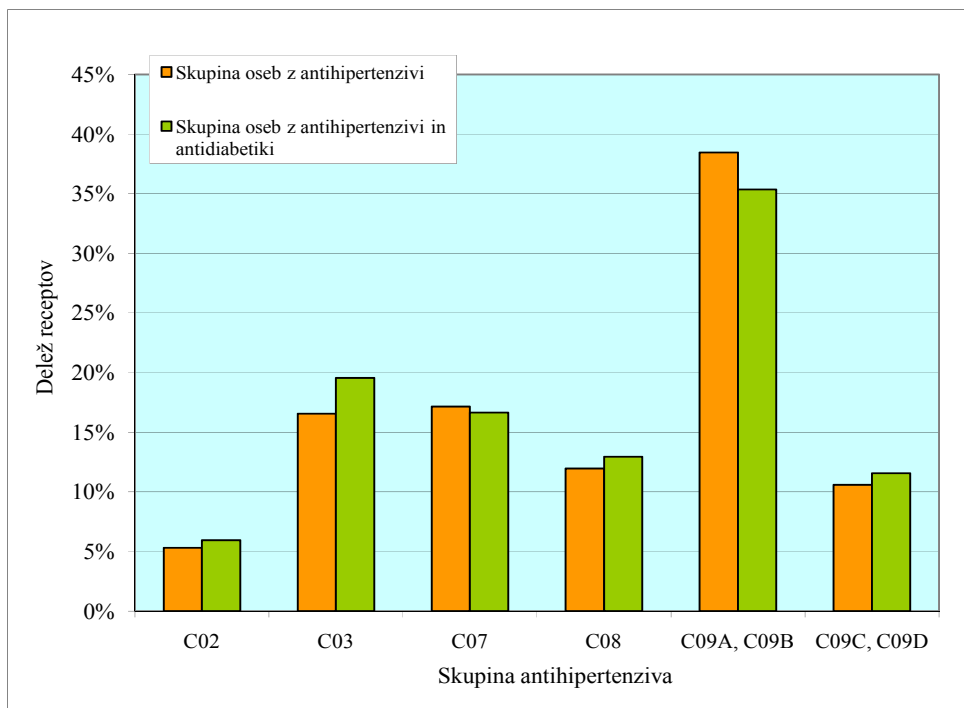
### **3 PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POSEBNE OKOLIŠČINE**

V zbirki receptov, v kateri so bili vsi recepti oseb, ki so v letu 2006 prejele vsaj en antihipertenziv, je bila večina receptov predpisanih na ZZS običajnem zelenem receptu (97,53 %). Iz nadaljnje analize smo izločili osebne recepte zdravnika in skupinske naročilnice, kar je predstavljalo 48.324 receptov (0,59 %).

#### **3.1 Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni**

Število oseb, ki so v letu 2006 prejele vsaj en antihipertenziv in vsaj eno zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni, je bilo 58.615, to je 14,03 % vseh oseb, ki so prejele vsaj en antihipertenziv. Povprečna starost oseb je bila 67,5 let, 2,69 let več od povprečne starosti oseb, ki so prejemale antihipertenzive. V skupini oseb, ki so prejemale antihipertenzive in zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, je bilo 46,7 % moških in 53,3 % žensk. Delež moških je bil v tej skupini za 3,9 % večji kot v skupini oseb z antihipertenzivi.

Slika 22 prikazuje primerjavo deleža izdanih antihipertenzivov iz posameznih skupin antihipertenzivov osebam, ki so prejemale antihipertenzive, v primerjavi z osebami, ki so prejemale antihipertenzive in antidiabetike.



**Slika 22: Primerjava deleža izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva med skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive, in skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive in antidiabetike**

**LEGENDA:** C02: antihipertenzivi; C03: diuretiki; C07: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; C08: zaviralci kalcijevih kanalčkov; C09A, C09B: zaviralci angiotenzinske konvertaze; C09C, C09D: antagonisti receptorjev za angiotenzin II

Osebam, ki so prejemale antihipertenzive in antidiabetike, je bil izdan manjši delež zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze kot osebam, ki so prejemale antihipertenzive. Zdravila iz vseh ostalih skupin so bila izdana osebam z antihipertenzivi in antidiabetiki v večjem deležu kot osebam z antihipertenzivi. Največkrat so bila, podobno kot v skupini oseb z antihipertenzivi, predpisana zdravila z enalaprilom. Delež zdravil s furosemidom je bil v skupini oseb, ki so prejemale antihipertenzive in antidiabetike višji (8 %) kot v skupini oseb, ki so prejemale antihipertenzive (6,14 %).

31.441 oseb je imelo v letu 2006 vsaj enkrat predpisano eno izmed štirih predlaganih kombinacij zdravil za zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih s sladkorno boleznijo z visokim ali zelo visokim srčno-žilnim tveganjem. Preglednica XXIII prikazuje število izdanih posameznih predlaganih kombinacij bolnikom z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo v letu 2006.

**Preglednica XXIII: Število izdanih kombinacij za zdravljenje arterijske hipertenzije, ki jih priporočajo Slovenske smernice osebam s sladkorno boleznijo v letu 2006**

KOMBINACIJA		OSEBE	
Skupina 1	Skupina 2	Število	Delež [%]
diuretiki (C03)	zaviralci angiotenzinske konvertaze (C09C, C09D)	17.950	30,62
zaviralci kalcijevih kanalčkov (C08)	zaviralci angiotenzinske konvertaze (C09A, C09B)	12.086	20,62
diuretiki (C03)	antagonisti receptorjev za angiotenzin II (C09C, C09D)	9.371	16,00
zaviralci kalcijevih kanalčkov (C08)	antagonisti receptorjev za angiotenzin II (C09C, C09D)	4.635	7,91

**LEGENDA:** **Število:** Število oseb, ki je imelo kombinacijo vsaj enkrat predpisano; **Delež :** delež oseb glede na vse osebe, ki so prejemale antihipertenzive in zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

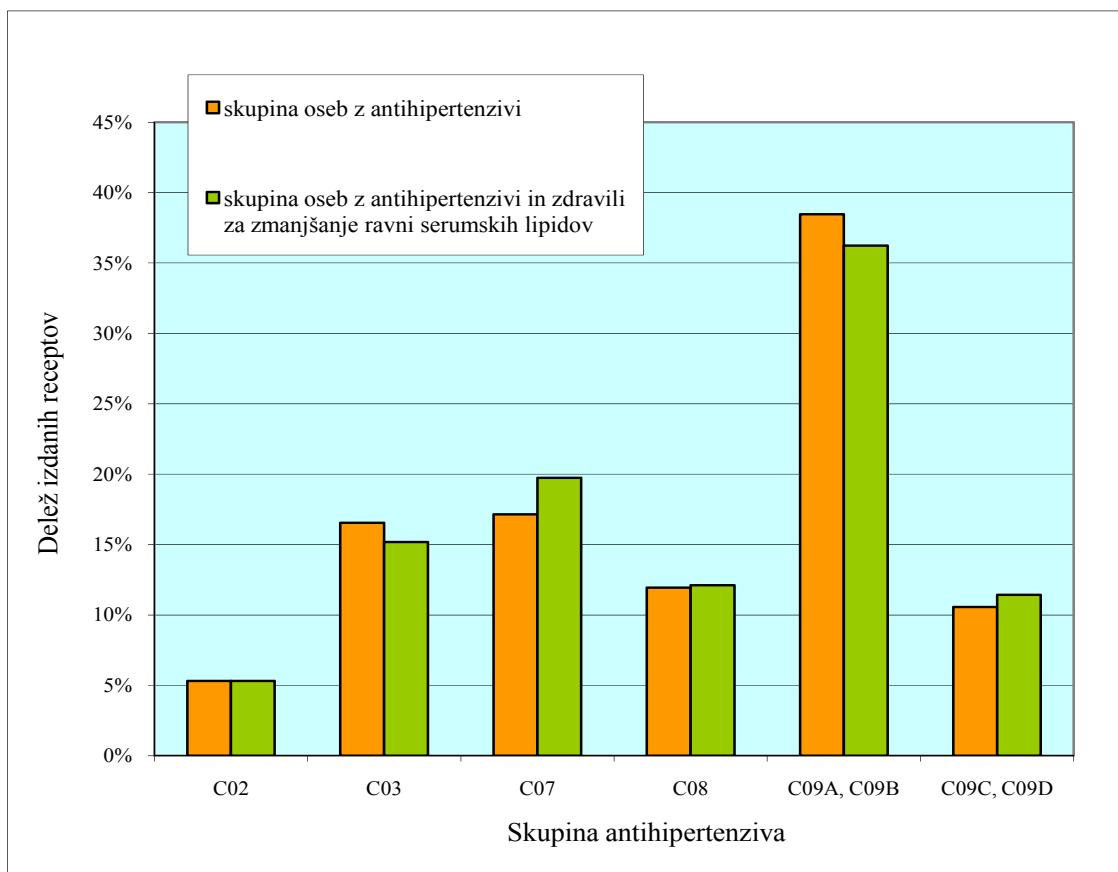
7.543 osebam s sladkorno boleznijo in arterijsko hipertenzijo je bilo v letu 2006 vsaj enkrat na isti dan izdano zdravilo iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in tiazidni diuretik. 4.855 osebam je bilo vsaj enkrat na isti dan izdano zdravilo iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, tiazidni diuretik in antidiabetik.

### 3.2 Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov

V letu 2006 je 123.590 oseb prejelo vsaj en antihipertenziv in vsaj eno zdravilo za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, kar predstavlja 29,6 % vseh oseb, ki so prejele antihipertenzive. Povprečna starost oseb v tej skupini je bila 65,9 let, eno leto več kot v skupini oseb z antihipertenzivi. V skupini je bilo 47,8 % moških in 52,2 % žensk. Delež moških je bil v tej skupini za 5,0 % višji kot v skupini oseb, ki so prejemale antihipertenzive.

Osebam, ki so prejemale antihipertenzive in zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, so bila največkrat predpisana zdravila z zdravilno učinkovino enalapril, ki so jim sledila zdravila z ramiprilom in z indapamidom.

Slika 23 prikazuje primerjavo deleža izdanih antihipertenzivov iz posameznih skupin oseb, ki so prejemale antihipertenzivem v primerjavi z osebami, ki so prejemale antihipertenzive in zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. Iz grafa je razvidno, da je bila razlika v predpisovanju med skupinama le v primeru diuretikov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in zaviralcev angiotenzinske konvertaze.



**Slika 23: Primerjava deleža izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva med skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive, in skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive in zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov**

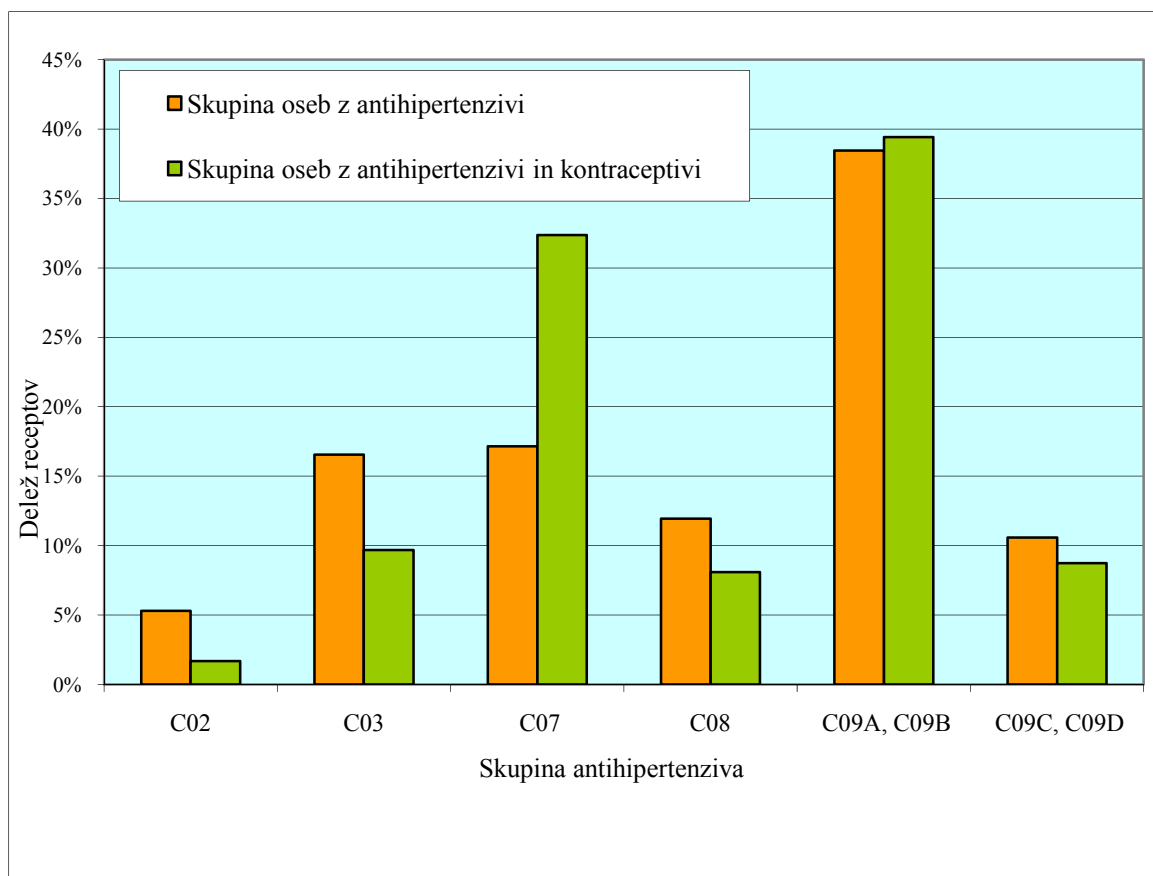
**LEGENDA:** C02: antihipertenzivi; C03: diuretiki; C07: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; C08: zaviralci kalcijevih kanalčkov; C09A, C09B: zaviralci angiotenzinske konvertaze; C09C, C09D: antagonisti receptorjev za angiotenzin II

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1 (doksazosin, terazosin, uradipil, prazosin) so bili tej skupini oseb predpisani 45.500 krat (4,60 %). V skupini oseb z arterijsko hipertenzijo so bili predpisani na 4,66 % receptov.

Med zdravili za zmanjšanje ravni serumskih lipidov so bila tej skupini bolnikov največkrat predpisana zdravila z zdravilno učinkovino simvastatin (43,21 %) in atorvastatin (33,69 %).

### 3.3 Kontraceptivi

Število oseb, ki so v letu 2006 prejele vsaj en antihipertenziv in vsaj en kontraceptiv, je bilo 3.891, to je 0,93 % vseh oseb, ki so prejemale antihipertenzive. Povprečna starost teh oseb je bila 40,5 let. Od tega je bilo 98,3 % žensk in 1,7 % moških. V skupini je bilo 3.002 oseb starejših od 35 let. Slika 24 prikazuje primerjavo deleža izdanih antihipertenzivov iz posameznih skupin oseb, ki so prejemale antihipertenzive, v primerjavi z osebami, ki so prejemale antihipertenzive in kontraceptive. Osebam, ki so prejemale antihipertenzive in kontraceptive, so bila veliko večkrat predpisana zdravila iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta kot osebam, ki so prejemale antihipertenzive. Največkrat predpisana zdravila so bila zdravila z zdravilno učinkovino bisoprolol (11,35 % receptov).



**Slika 24: Primerjava deleža izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva med skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive, in skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive in kontraceptive**

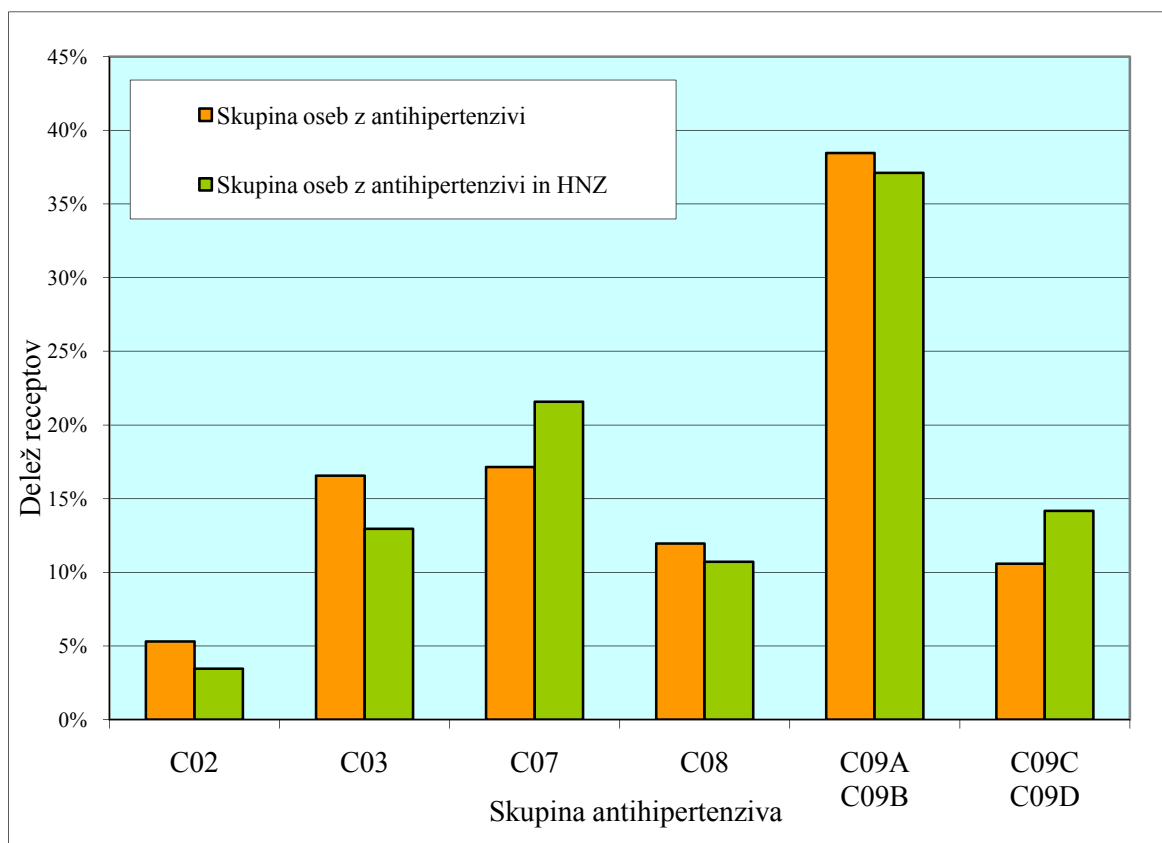
**LEGENDA:** C02: antihipertenzivi; C03: diuretiki; C07: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; C08: zaviralci kalcijevih kanalčkov; C09A, C09B: zaviralci angiotenzinske konvertaze; C09C, C09D: antagonisti receptorjev za angiotenzin II



Od 12.076 predpisanih receptov s kontraceptivi osebam, ki so prejemale kontraceptive in antihipertenzive, je bilo 75,4 % takšnih, ki so vsebovali manj kot 30 µg estrogena in manj kot 1 mg progesterona.

### 3.4 Hormonsko nadomestno zdravljenje

Število oseb, ki so se v letu 2006 prejemale antihipertenzive in hormonsko nadomestno zdravljenjem, je bilo 16.855, kar predstavlja 4,03 % vseh oseb, ki so prejele antihipertenzive. Od tega je bilo 99,80 % žensk in 0,20 % moških. Povprečna starost oseb v tej skupini je bila 59,0 let. 55,06 % oseb je bilo mlajših od 60 let. Slika 25 prikazuje primerjavo deleža izdanih antihipertenzivov iz posameznih skupin osebam, ki so prejemale antihipertenzive, v primerjavi z osebami, ki so prejemale antihipertenzive in hormonsko nadomestno zdravljenje.



**Slika 25: Primerjava deleža izdanih antihipertenzivov glede na skupino antihipertenziva med skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive, in skupino oseb, ki so prejemale antihipertenzive in hormonsko nadomestno zdravljenje**

**LEGENDA:** C02: antihipertenzivi; C03: diuretiki; C07: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; C08: zaviralci kalcijevih kanalčkov; C09A, C09B: zaviralci angiotenzinske konvertaze; C09C, C09D: antagonisti receptorjev za angiotenzin II

## V RAZPRAVA

### 1 *PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – KOLIČINSKA ANALIZA*

#### 1.1 Vrsta recepta

V diplomski nalogi smo analizirali ambulantno predpisovanje antihipertenzivov v Sloveniji v obdobju 2002–2006. Preučili smo trend predpisovanja in kombiniranja antihipertenzivov, zanimal nas je potek zdravljenja pri posamezni osebi, dejavniki, ki so vplivali na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi ter predpisovanje antihipertenzivov v posebnih okoliščinah.

Večina antihipertenzivov je bila v analiziranem obdobju predpisana na navaden zeleni recept. Za nadaljnjo analizo smo ohranili zdravila predpisana na navadni zeleni recept, zdravila izdana iz depoja ter IVZ recepte. Iz nadaljnje analize predpisovanja antihipertenzivov smo izločili osebne recepte zdravnika ter skupinske naročilnice. **Osebne recepte zdravnika** definira 210. člen Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zdravniki lahko na osebne recepte zdravnika predpisujejo zdravila zase in za svoje družinske člane, tako da oseba, ki ji je recept predpisan, ni nujno tudi končni uporabnik zdravila (59). **Naročilnice za zdravila** definira 42. člen Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Naročilnica za zdravila je vrsta zdravniškega recepta, ki ga izda javni zdravstveni zavod ali pravna ali fizična oseba, ki opravlja zdravstveno dejavnost, za zdravila, ki jih potrebuje za opravljanje svoje dejavnosti. Na naročilnici je odtisnjeno ali natiskano ime in naslov javnega zdravstvenega zavoda ali pravne ali fizične osebe, ki opravlja zdravstveno dejavnost. Iz naročilnice ni razvidno, kdo je uporabnik zdravila (60). Za nadaljnjo analizo smo ohranili vse navadne zelene recepte, IVZ receptne obrazce in ZZZS recepte – zdravila izdana iz depoja. **Zdravila izdana iz depoja** so zdravila, ki jih zdravnik izda iz svojega depoja v primerih, ko gre za nujno izdajo zdravila, na območju pa ni odprte lekarne. Zdravilo je predpisano osebi, ki je tudi končni uporabnik zdravila. Recept je enak kot običajni zeleni recept. **IVZ recept** je recept, ki ga zdravnik predpiše, če oseba ni zavarovana, če zdravnik nima

koncesije ali če je zdravnik v zdravstvenemu zavodu, ki nudi storitve v okviru samoplačniške ambulante (61).

## 1.2 Skupine antihipertenzivov

Zaviralci angiotenzinske konvertaze so bila najpogosteje predpisana zdravila v analiziranem obdobju. Razlog velikemu predpisovanju zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze so številne indikacije, za katere se ta zdravila uporabljajo (okvara levega prekata, diabetična nefropatija, srčno popuščanje, koronarni ishemični dogodki, zdravljenje po akutnem miokardnem infarktu) (14). Pomanjkljivost baze podatkov, na kateri smo izvajali analizo ambulantnega predpisovanja antihipertenzivov je, da nismo imeli podatkov, za katero izmed indikacij je bil recept predpisan. V analiziranem obdobju je opazno zmanjšanje deleža predpisovanja zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze, kljub temu da novejša Slovenske smernice niso priporočale zmanjšane uporabe zdravil iz te skupine antihipertenzivov. Vzrok lahko iščemo v neželenih učinkih, ki jih zdravila iz te skupine povzročajo.

## 1.3 Antihipertenzivne zdravilne učinkovine

Najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina je bil enalapril. Število receptov z zdravili z enalaprilom se je zmanjšalo na račun večjega predpisovanja zdravil z ramiprilom ter perindoprilom.

## 1.4 Analiza oseb prejemnikov antihipertenzivov

Število predpisanih receptov z antihipertenzivi se je v analiziranem obdobju povečalo zaradi večjega števila oseb, ki so prejemale antihipertenzive ter večjega povprečnega števila receptov na osebo. Leta 2002 je antihipertenzive prejemale 17,91 % slovenskega prebivalstva, leta 2006 pa že 20,81 % (62). Ocenjen delež Slovencev s povišanim krvnim tlakom je 42 % (63). Povečano število uporabnikov antihipertenzivov ni višje le zaradi vse pogostejšega pojava arterijske hipertenzije v Sloveniji, ampak tudi zaradi večjega poznavanja škodljivih učinkov povišanega krvnega tlaka med prebivalstvom ter vse lažjega diagnosticiranja bolezni. Glavni razlog vse večjemu številu bolnikov z arterijsko hipertenzijo je v spremembi življenjska sloga ljudi. Slabše so namreč prehranjevalne

navade, manjša je uporaba sveže zelenjave in polnozrnatih živil, večji je vnos kuhinjske soli, maščob in sladkorjev in povečan vnos kalorij. Prisotna je tudi manjša telesna aktivnost, ki vodi do pogostejše debelosti. K visokemu krvnemu tlaku pripomoreta tudi pretirano uživanje alkohola in kajenje (64). Vedno večje število zdravljenih oseb z arterijsko hipertenzijo je posledica vse pogostejšega diagnosticiranja ter osveščenost bolnikov o nevarnostih povišanega krvnega tlaka. V Sloveniji zdravniki družinske medicine merijo krvni tlak obiskovalcem ambulate in vse lažje diagnosticirajo arterijsko hipertenzijo. Razvoj elektronike je omogočil cenovno lažje dostopne merilnike krvnega tlaka, ki so enostavni za uporabo, zato ima že skoraj vsako slovensko gospodinjstvo merilnik krvnega tlaka, kar omogoča lažjo diagnozo in spremljanje arterijske hipertenzije.

Še vedno pa ostaja delež zdravljenega prebivalstva nizek glede na ocenjen delež oseb s povišanim krvnim tlakom. Ocenjeni delež oseb s povišanim tlakom je v Sloveniji visok v primerjavi z drugimi državami: ZDA 28 %, Kanada 27 %, Italija in Švedska 38 %; enak je v Angliji (42 %); višji pa v Nemčiji (55 %) in Španiji (47 %) (64). Delež obolelih, ki se je v Sloveniji zdravil farmakološko (49,5 %), je nižji le od deleža zdravljenih v ZDA (53 %) in višji od Anglije (25 %), Švedske in Nemčije (26 %), Španije (27 %), Italije (32 %) in Kanade (36 %) (65). Vrednost zdravljenih v Sloveniji je višja, ker nimamo podatka, za katero indikacijo je bilo zdravlilo predpisano. V izračunu smo upoštevali, da se je vsaka oseba, ki je imela enkrat predpisan antihipertenziv, zdravila za arterijsko hipertenzijo.

Povprečna starost z antihipertenzivi zdravljenih oseb se je od leta 2002 do leta 2006 povišala za 0,7 let. Povprečna starost moških se je povišala za 0,5 let, povprečna starost žensk pa za 1,2 leti. Znano je, da je arterijska hipertenzija pogostejša pri starejših bolnikih. Moški imajo krajšo življenjsko dobo, zato verjetno povprečna starost uporabnic antihipertenzivov narašča hitreje kot povprečna starost uporabnikov antihipertenzivov. Razlog je verjetno tudi v tem, da so ženske v rodni dobi zaščitene pred srčnožilnimi boleznimi. Po nastopu menopavze pa se verjetnost za pojav visokega krvnega tlaka pri obeh spolih izenači. Zato je verjetno večji delež žensk, ki uporabljajo antihipertenzive, starejših. V analiziranem obdobju je antihipertenzive prejemale več žensk kot moških, kar je značilno tudi za druge države (65). Prvi razlog je v večjem številu ženskega prebivalstva v primerjavi z moškim, drugi razlog pa je verjetno v večji skrbi žensk za zdravje in večjem obisku žensk v ambulanti družinskega zdravnika ter posledično lažji diagnozi bolezni. Mnoge študije so dokazale, da kljub temu, da ima zdravljenje arterijske hipertenzije manj

koristi za ženske kot za moške in imajo ženske manjšo verjetnost obolenja za arterijsko hipertenzijo, je v vseh letih zdravljenih več žensk kot moških (66). V analiziranem obdobju se je zmanjšal delež žensk proti deležu moških, ki so prejeli antihipertenzive. Čeprav se delež moških proti deležu žensk v celotnem prebivalstvu Slovenije ni bistveno spremenil (62). Leta 2006 je antihipertenzive prejelo 32.698 moških več kot v letu 2002 ter 27.962 žensk več kot v letu 2002, kar lahko pripišemo vse večji osveščenosti moških pred škodljivim vplivom povišanega krvnega tlaka v zadnjih letih.

## 1.5 Sočasno predpisovanje zdravil

Zanimala nas je možnost predpisovanja antihipertenzivov na obnovljiv recept, zato smo preučevali število izdaj receptov z enako delovno šifro ali z enako ATC oznako osebam na isti dan ali v intervalu sedmih dni. V približno 2 % vseh izdanih receptov z antihipertenzivi je bilo predpisovanje antihipertenzivov za daljše obdobje od treh mesecev. Obnovljivi zdravniški recept je recept, na katerega se zdravilo večkrat izda. Med zdravila, ki se izdajajo na obnovljiv zdravniški recept, se uvrščajo zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje kroničnih bolezni in ne vsebujejo narkotičnih in psihotropnih snovi ter se ne izdajajo na zdravniški recept s posebnim režimom izdaje (60). Arterijska hipertenzija je kronična bolezen in bolnikom, ki so jim zdravniki ugotovili ustrezno antihipertenzivno terapijo brez neželenih učinkov, bi lahko predpisovali antihipertenzive na obnovljive recepte. Krvni tlak bolniku bi izmeril farmacevt v lekarni ob izdaji zdravil in mu ustrezno svetoval o pomembnosti pravilnega in rednega jemanja antihipertenzivov. Tak ukrep bi zmanjšal čakalne vrste pri zdravnikih družinske medicine ter osebi, ki prejema antihipertenzive olajšali, pot do zdravil.

## 1.6 Kombiniranje antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin v letu 2006

Večina izdaj zdravil v letu 2006 je bila z manj kot petimi zdravilnimi učinkovinami v enem dnevu. Zdravniki so kombinacije različnega števila zdravilnih učinkovin predpisovali v skladu s Slovenskimi smernicami, ki priporočajo kombiniranje največ štirih zdravilnih učinkovin za zdravljenje arterijske hipertenzije. Upoštevali smo le kombinacije antihipertenzivov, ki so bile osebi izdane na isti datum. V analizi nismo upoštevali kombinacij, ki so jih osebe dobile z večdnevni zamikom. Pri takšnih izdajah ni bilo

jasno, ali so bile osebe na kombinirani terapiji in so jim zdravniki predpisovali zdravila z nekaj dnevnim zamikom, ali je prišlo do neželenih učinkov in do zamenjave zdravila po nekaj dneh ali tednih terapije. Zato smo kot kombinacije upoštevali le zdravila, izdana osebi na isti dan. V teh primerih smo z gotovostjo trdili, da je bila oseba na kombinirani terapiji in je jemala izdano kombinacijo zdravilnih učinkovin.

Največkrat prepisana kombinacija je bila kombinacija antagonista adrenergičnih receptorjev beta in zaviralca angiotenzinske konvertaze. Slovenske smernice iz leta 1999, 2003 in 2007 to kombinacijo omenjajo kot ne najbolj optimalno, ker obe zdravilni učinkovini znižata količino angiotenzina in zvečata dejavnost parasimpatičnega živčnega sistema. Skupni učinek obeh zdravil je manjši od aditivnega. Teoretično je boljša kombinacija antagonista adrenergičnih receptorjev beta in antagonista receptorjev za angiotenzin II, ki je bila v letu 2006 predpisana v 4,47 % primerov sestavljenih kombinacij dveh zdravilnih učinkovin (5).

Kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ki jih Slovenske smernice priporočajo kot optimalne, so bile v letu 2006 predpisane v 48 % vseh sestavljenih kombinacij dveh zdravilnih učinkovin. Kombinacije, ki jih Slovenske smernice odsvetujejo, so bile predpisane v 29,7 % primerov vseh kombinacij dveh zdravilnih učinkovin predpisanih v letu 2006. Največjo težavo predstavlja ravno kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in antagonista adrenergičnih receptorjev beta, ki ne ustreza zahtevam smernic glede kombiniranja. V skupini neustrezno predpisanih kombinacij v smernicah je omenjena tudi kombinacija antagonista receptorjev za angiotenzin II in zaviralca angiotenzinske konvertaze, ki pa je priporočljiva pri maligni hipertenziji, srčni odpovedi in ledvični odpovedi.

Slovenske smernice iz leta 2007 odsvetujejo kombiniranje tiazidnega diuretika in antagonista adrenergičnih receptorjev beta zaradi neugodnih presnovnih učinkov. Ob uporabi te kombinacije naj bi bil uporabljen diuretik indapamid. Ob predpisovanju kombinacij diuretika z antagonistom adrenergičnih receptorjev je bil uporabljen diuretik indapamid v 48,30 %. Tiazidom podobni diuretik, ksipamid, je bil z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta predpisan le 344 krat.

Med kombinacijami treh zdravil v treh zdravilih je bilo največ kombinacij z zdravili z ATC oznako C09BA02 (enalapril in hidroklorotiazid) z zdravilno učinkovino enalapril (28.281

kombinacij). Zdravniki omenjeno kombinacijo predpisujejo v dveh zdravilih. V praksi oseba vzame kombinirano tableto zjutraj, zvečer pa le zdravilo z enalaprilom. Enalapril, ki ga oseba uporabi zjutraj, potrebuje ponovno zvečer, jemanje diuretika pa zadošča le zjutraj.

Kombinacije treh učinkovin, ki jih priporočajo smernice, so bile izdane v 51 % izdanih kombinacij treh zdravilnih učinkovin. Smernice svetujejo naj bi bila ena izmed zdravilnih učinkovin diuretik, razen če ni kontraindiciran. Sklepamo lahko, da v kombinacijah, kjer diuretik ni bil predpisan, bi bila njegova uporaba kontraindicirana.

## **2 PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POTEK ZDRAVLJENJA**

### **2.1 Začetek zdravljenja**

V začetku zdravljenja arterijske hipertenzije z monoterapijo so se zdravniki pri 96,70 % oseb odločili za zdravilo iz ene izmed petih farmakoloških skupin, ki jih priporočajo Slovenske smernice. Pri 3,30 % oseb, pri katerih so se zdravniki odločili za zdravilo iz skupine C02, antihipertenzive, predpostavljamo, da je bil vzrok uporabe antihipertenziva hipertenzija ob sočasni hipertrofiji prostate (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa) ali hudi hipertenziji v času nosečnosti (metildopa). Smernice priporočajo začetek zdravljenja arterijske hipertenzije s stalno ali sestavljeno kombinacijo zdravilnih učinkovin, zlasti kadar gre za hipertenzijo druge stopnje. V večini primerov so se na začetku zdravljenja zdravniki odločili za monoterapijo in le v redkih primerih za kombinirano terapijo. Razlog je mogoče v tem, da zdravniki nočejo že na začetku terapije po nepotrebem izpostavljati bolnika dodatnemu tveganju, povezanem z dodatnim zdravilom. Mogoče se zdravniki zavedajo, da ob odsotnosti stalne kombinacije zdravilnih učinkovin na tržišču, povečajo nevarnost zmanjšanja za sodelovanje bolnika, ker mora jemati več zdravil. Razlog je mogoče tudi v tem, da smo preučevali začetek zdravljenja pri osebah v letu 2003. Šele smernice iz leta 2003 za začetek zdravljenja kot možno izbiro priporočajo kombinacijsko zdravljenje. Posledica premajhnega odločanja za kombinirano terapijo na začetku zdravljenja je veliko število menjav terapije v nadaljevanju zdravljenja. Dejstvo je, da monoterapija zniža krvni tlak le pri majhnem deležu ljudi. Pri večini oseb je za zadostno znižanje krvnega tlaka potrebno kombinacijsko zdravljenje. Velika škoda je, da se zdravniki niso pogosteje odločili za kombinirano terapijo že na začetku saj bi s tem osebi

hitreje ustrezno znižali krvni tlak. Pri 38 % oseb, ki so zdravljenje pričele z monoterapijo, so zdravniki v nadaljevanju zdravljenja ugotovili, da so osebe potrebovale kombinirano zdravljenje. Premajhno in nepravilno uporabo kombinirane terapije je pokazala že raziskava, ki je bila opravljena med slovenskimi zdravniki leta 2006. V raziskavi so ugotovili, da zdravniki premalo poznajo smernice in posledično ne uporabljajo pravih diagnostičnih postopkov, premalo svetujejo nefarmakološke ukrepe za zdravljenje arterijske hipertenzije ter pri zelo nizkem deležu oseb dosežejo ciljni krvni tlak (65).

## **2.2 Potek zdravljenja oseb, ki so zdravljenje začele z monoterapijo**

Zaskrbljujoče je dejstvo, da je 8.375 oseb prejelo antihipertenziv le enkrat. Lahko sklepamo, da so določene osebe prenehale s terapijo zaradi neželenih učinkov zdravil, določene osebe so obupale nad zdravljenjem, ker niso dosegle želenega krvnega tlaka, določenim se je zdravljenje zdelo nepomembno, ker niso imeli nobenih težav zaradi povišanega krvnega tlaka in jih zdravnik ali farmacevt ni prepričal o pomembnosti zdravljenja arterijske hipertenzije. Pogost razlog za prenehanje zdravljenja je tudi, da je bolniku zmanjkalo zdravil in ni odšel po nova. Mogoče pa je razlog tudi v pomanjkljivosti baze podatkov, na kateri smo analizo izvajali. Določene osebe so antihipertenzive prejemale zaradi drugih indikacij, za katere je zadostovalo enkratno prejemanje antihipertenziva, pri drugih se je zdravnik odločil za prekinitve terapije, ker je presodil, da bo oseba z nefarmakološkimi ukrepi ustrezno znižala krvni tlak, nekateri so umrli. V bazi podatkov o izdanih zdravilih teh podatkov nismo imeli.

Ugotovili smo, da je bila pri večini bolnikov, ki so zdravljenje pričeli z monoterapijo, potrebna zamenjava prvotno izbrane terapije. Le 15,5 % oseb je imelo celotno analizirano obdobje enako zdravilo v enaki količinski sestavi. Pri mnogih bolnikih, pri katerih so zdravniki za začetek terapije uporabili monoterapijo, so v nadaljevanju zdravljenja terapijo spremenili. V primerih, ko so se zdravniki odločili za menjavo terapije, so se pri 12.168 osebah odločili za povečevanje odmerka in šele kasneje dodajanje zdravila ali zamenjavo. Smernice priporočajo kombinacijsko zdravljenje za boljšo izbiro kot večanje odmerka v monoterapiji do največjega dopustnega. Pri večini antihipertenzivnih zdravil po zvečanju odmerka ne pričakujemo večjega učinka na znižanje krvnega tlaka, nevarnost neželenih učinkov pa se povečuje (5). Ob neželenih učinkih smernice svetujejo zamenjavo zdravila z drugim zdravilom. Torej so zdravniki v primerih, ko so se odločili za zamenjavo terapije,



ne da bi najprej povečevali odmerke, upoštevali priporočila smernic. Poudariti moramo pomanjkljivost v bazi podatkov, ker nismo imeli podatka o odmerkih zdravil, ki so jih osebe uporabljale. Spremembe odmerkov smo predpostavili na podlagi delovnih šifer zdravil. Za večino antihipertenzivov so na tržišču zdravila v različni količinski sestavi. Predpostavili smo, da če je zdravnik želel povečati količino zdravilne učinkovine, ni predpisal jemanja več tablet, ampak je predpisal zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino v višjem odmerku. Podatka o odmerjanju nismo imeli in smo o odmerkih sklepali le na podlagi količine zdravilne učinkovine v izdanem zdravilu.

### **2.3 Vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi**

Vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi smo analizirali s Kaplan-Meierjevo metodo. Upoštevali smo trajanje zdravljenja od izdaje prvega do izdaje zadnjega recepta osebam zbirke 2003. Kot zaključek zdravljenja smo upoštevali zadnjo izdajo recepta, čeprav je bila oseba na terapiji z antihipertenzivi še tri mesece po izdaji recepta. Osebe, ki po 31. maju 2006 niso več prejele recepta, smo upoštevali kot osebe, ki so zaključile s terapijo. Za osebe, ki so dobile izdan vsaj en recept po 31. maju 2006, smo predpostavili, da do konca leta 2006 še niso zaključili s terapijo in so se še naprej zdravili v letu 2007. V zbirki izdanih receptov smo imeli podatke o receptih, izdanih do konca leta 2006. Predpostavili smo, da so zdravniki predpisali zdravila na receptu največ za obdobje šestih mesecev. Upoštevali smo še dodaten mesec, v katerim bi osebe kasneje prišle po nov recept. Zato smo določili datum 31. maj 2006.

S krivuljami preživetja smo dokazali, da so bili v analiziranem obdobju na terapiji z antihipertenzivi vztrajnejši moški od žensk. Raziskava, objavljena leta 2004, je dokazala, da ni bilo razlike v vztrajanju na terapiji med moškimi in ženskami, saj je bila izvedena le na sedmih bolnikih (1). Predpostavljamo, da je manjši delež moških obiskal zdravnika in moški težje začnejo zdravljenje z antihipertenzivi. Toda moški, ki začnejo s terapijo, so vztrajnejši. Analiza vpliva spola na vztrajanje na terapiji v vsaki posamezni starostni skupini je pokazala, da so bili starejši moški manj vztrajni od žensk, mlajši moški pa vztrajnejši od žensk. Glede na leto rojstva osebe smo ugotovili, da so bile najvztrajnejše osebe rojene med leti 1921 in 1940, sledili so jim rojeni med leti 1941 in 1960. Najmanj vztrajni so bili najmlajši. Naše ugotovitve so v nasprotju s splošno veljavnimi, ki trdijo, da populacijska skupina starejših od 65 let najpogosteje neredno jemlje zdravila ali jih celo

opušča, ker ob odsotnosti simptomov in znakov arterijske hipertenzije ne vidi smisla v dolgotrajnem jemanju zdravil (1). Dokazali smo, da regija, iz katere oseba izhaja, ni imela vpliva na vztrajanje na terapiji z antihipertenzivi. Arterijska hipertenzija je razširjena bolezen in programi o zavedanju škodljivih vplivov potekajo na nacionalni ravni; bolniki v celotni Sloveniji se enako zavedajo pomembnosti vztrajanja na terapiji.

Na vztrajanje oseb na terapiji z antihipertenzivi je imel velik vpliv tudi zdravnik, ki je zdravila predpisoval. V Sloveniji je prisotno pogosto menjavanje zdravnikov, kar je eden izmed ključnih razlogov za neustrezno obravnavanje arterijske hipertenzije (1). Ugotovili smo, da je le pri 42 % oseb celotno analizirano obdobje vse recepte z antihipertenzivi predpisal isti zdravnik. Analizo vztrajanja smo izvedli le na teh osebah, ker smo le pri njih lahko določili leto rojstva in spol zdravnika. Pomanjkljivost takega izbora je, da niso zajete vse osebe zbirke 2003, zato predstavljajo osebe, ki so le enkrat prejele antihipertenziv, večji delež in s tem imajo večji vpliv na rezultate analize. Dokazali smo, da so bile vztrajnejše osebe, ki so jim antihipertenzive predpisovale ženske zdravnice, ter osebe, ki so jim zdravila predpisovali mlajši zdravniki. Najmanj so bile vztrajne osebe, ki so jim zdravila predpisovali starejši zdravniki. Razlog je mogoče v slabem poznavanju smernic med starejšimi zdravniki zaradi njihove majhne motivacije za nadaljnje izobraževanje in izpopolnjevanje ter prevelikem zanašanju na pridobljene dolgoletne izkušnje in spretnosti (67). Raziskava, opravljena med slovenskimi zdravniki, ni pokazala povezave med spolom, starostjo in časom, v katerem je zdravnik služboval v zdravstvu, in zdravnikovim poznavanjem smernic. Študija je bila oblikovano tako, da zdravniki, ki niso dovolj poznali smernic, vprašalnika niso vrnil, in zato so se rezultati študije mogoče razlikovali od pričakovanih (67). Študija med nemškimi in italijanskimi zdravniki je pokazala nasprotno: starost zdravnika je vplivala na poznavanje smernic in starejši zdravniki so smernice slabše poznali od mlajših (67).

### ***3 PREDPISOVANJE ANTIHIPERTENZIVOV – POSEBNE OKOLIŠČINE***

#### **3.1 Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni**

14,02 % oseb, ki je prejelo antihipertenzive, je v letu 2006 prejelo zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Ciljni krvni tlak je pri bolnikih s sladkorno boleznijo nižji

kot pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Raziskava iz leta 2007, opravljena v Sloveniji, je pokazala, da je v skupini bolnikov s sladkorno boleznijo ciljni krvni tlak dosežen le pri 12 %. Razlika med doseganjem ciljnega krvnega tlaka pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih brez sladkorne bolezni je bila statistično značilna. Ob predpostavki, da bi bil ciljni krvni tlak za obe skupini 140/90, razlika ni več statistično značilna (2). Zanimivo je dejstvo, da so bila tej skupini ljudi zdravila iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze predpisana v manjšem deležu kot skupini vseh oseb, ki so prejemale antihipertenzive. Slovenske smernice priporočajo uporabo zdravil, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem za zdravljenje arterijske bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo. 53,6 % oseb je imelo vsaj enkrat v letu predpisano priporočljivo kombinacijo za zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Lahko predpostavljamo, da zdravniki ne poznajo dovolj smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije v posebnih okoliščinah. 7.543 oseb je prejelo kombinacijo tiazidnega diuretika in zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, ki ima neugodne presnovne učinke ter jo Slovenske smernice iz leta 2007 odsvetujejo za uporabo pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

### **3.2 Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov**

Približno 30 % oseb glede na vse osebe, ki so prejemale antihipertenzive, je leta 2006 prejemale antihipertenzive in zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. Ker v bazi podatkov nismo imeli podatkov o indikaciji, za katero je bilo zdravilo predpisano, nismo vedeli, ali je bila lipolitična terapija predpisana zaradi povišanih vrednosti holesterola ali kot podporna terapija pri zdravljenju arterijske hipertenzije, čerpav so imele osebe v krvi normalne vrednosti holesterola. Delež oseb na terapiji z obema skupinama zdravil je nizek. Raziskave dokazujejo, da zdravila za zmanjševanje ravni serumskih lipidov ugodno vplivajo na zmanjševanje srčnožilnih bolezni, še posebno pri osebah z visokim srčnožilnim tveganjem. Mogoče zdravniki niso želeli oseb obremenjevati s prevelikim številom zdravil, kar zmanjšuje njihovo vztrajanje na terapiji, in bi bile potrebne stalne kombinacije antihipertenzivov in statinov v eni tableti.

Zanimiv je podatek, da je bilo v tej skupini oseb 5 % več moških kot v skupini vseh oseb, ki so prejemale antihipertenzive. Mogoče je razlog v tem, da imajo moški z arterijsko hipertenzijo večkrat povišane vrednosti holesterola kot ženske ali pa da je več moških z visokim tveganjem za srčnožilne bolezni.

Pričakovati bi bilo, da so osebam s povišanimi vrednostmi holesterola zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa pogosteje predpisani, ker ugodno vplivajo na koncentracijo krvnih lipidov, toda v letu 2006 so bili predpisani v enaki meri osebam v tej skupini ter osebam, ki so prejemale antihipertenzive. Smernice osebam z lipolitičnim sindromom odsvetujejo predpisovanje diuretikov in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Diuretiki so bili v tej skupini predpisani na manjšem deležu receptov z antihipertenzivi kot pri vseh osebah z antihipertenzivi, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pa so bili predpisani večkrat. V tem primeru ne moremo trditi, da zdravniki niso sledili smernicam, ker ne poznamo indikacij predpisovanja zdravil za zmanjševanje ravni serumskih lipidov v krvi.

### 3.3 Kontraceptivi

Kontraceptive in antihipertenzive je v letu 2006 prejelo 0,93 % oseb, ki so prejemale antihipertenzive. Večina oseb iz te skupine je bila starejših od 35 let. Smernice priporočajo previdnost pri predpisovanju kontraceptivov ženskam z arterijsko hipertenzijo, še posebno starejšim od 35 let. Verjetno so se zdravniki zavedali nevarnosti predpisovanja takih kombinacij in so ženskam na terapiji redno merili krvni tlak ter upoštevali smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije in predpisovali recepte s kontraceptivi (75 % receptov), ki so vsebovali manj kot 30 µg estrogena in manj kot 1 mg progesterona.

Osebe iz te skupine so imele največkrat predpisana zdravila iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Verjetno je razlog v tem, da je bila povprečna starost oseb v tej skupini 40,5 let. Mlajšim osebam pa zdravniki za zdravljenje večkrat predpisujejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta.

Zanimiv je podatek, da so bili kontraceptivi predpisani tudi moškim ter starejšim ženskam, ki so bile verjetno že v menopavzi. V bazi podatkov nismo imeli podatka o indikacijah, za katere so bili kontraceptivi predpisani. Nekatere raziskave dokazujejo, da estradiol zmanjšuje bolečine v kosteh pri moških z metastatičnim rakom prostate, pri moških preprečuje koronarno arterijsko bolezen; estradiol je pokazal pozitiven vpliv na krvne lipide in na faktorje strjevanja krvi. Estrogen, uporabljen pri moških, ima vpliv na kostni metabolizem – zmanjša reabsorpcijo kosti. Uporablja se tudi za preprečevanje agresivnosti pri moških (68).

### **3.4 Hormonsko nadomestno zdravljenje**

V letu 2006 je 4,03 % oseb, ki je prejemale antihipertenzive, prejelo tudi hormonsko nadomestno zdravljenje. Od tega je bilo 55,06 % oseb mlajših od 60 let. Mednarodno menopavzno združenje svetuje hormonsko nadomestno zdravljenje za preprečevanje srčnožilnih bolezni pri ženskah mlajših od 60 let. Pri starejših ženskah pa naj bi se hormonskega nadomestnega zdravljenja izogibali.

Osebe, ki so prejemale tudi hormonsko nadomestno zdravljenje, so imele od antihipertenzivov največkrat predpisana zdravila iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze, toda v manjšem deležu kot vse osebe, ki so prejemale antihipertenzive. V večjem deležu so imeli predpisana zdravila iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in antagonistov receptorjev za angiotenzin II.

## VI SKLEP

Število receptov z antihipertenzivi se je od leta 2002 do leta 2006 povečalo za 1,43 krat. Največkrat predpisani antihipertenzivi so bili zaviralci angiotenzinske konvertaze.

Število prejemnikov antihipertenzivov se je povečalo v obdobju 2002–2006 za 1,17 krat. Povprečna starost oseb je bila v letu 2006 64,8 let in se je glede na leto 2002 povečala za 0,7 let. Delež žensk, ki so prejemale antihipertenzive, je bil višji od deleža moških.

V 2 % izdaj so bili antihipertenzivi izdani za obdobje daljše od treh mesecev.

Večji delež izdaj zdravil v letu 2006 je bil v monoterapiji. Kombinacija dveh zdravilnih učinkovin je bila v letu 2006 večkrat predpisana v sestavljeni kombinaciji kot v stalni kombinaciji. Največkrat izdana sestavljena kombinacija dveh zdravilnih učinkovin v letu 2006 je bila kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in antagonista adrenergičnih receptorjev beta, ki jo Slovenske smernice iz leta 1999, 2003 in 2007 odsvetujejo.

Za začetek zdravljenja so se zdravniki v večini primerov odločili za monoterapijo in premalokrat za kombinirano terapijo. 17,22 % oseb zbirke 2003 je antihipertenziv prejelo le enkrat. Pri spreminjanju terapije so se zdravniki v večini primerov raje odločili za zamenjavo zdravila ali prehod na kombinirano terapijo kot pa za povečevanje količine zdravilne učinkovine v zdravilu.

Vztrajnejši na terapiji so bili moški, rojeni po letu 1940, in ženske, rojene pred letom 1940; statistična regija ni vpliva na vztrajanje na terapiji. Vztrajnejše na terapiji so bile osebe, ki so jim antihipertenzive predpisovale ženske zdravnice ter zdravniki rojeni po letu 1940.

14,02 % oseb, ki so prejele antihipertenzive, so dobile tudi antidiabetike, 31.441 oseb je vsaj enkrat prejelo kombinacijo zdravil, ki jo priporočajo smernice. 29,6 % oseb, ki so prejeli antihipertenzive, so prejeli tudi zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. 0,93 % oseb, ki so prejele antihipertenzive, je prejemale tudi kontraceptive; 75 % izdanih receptov s kontraceptivi je bilo z manj kot 30 µg estrogena in 1 mg progesterona. 4,03 % oseb, ki so prejemale antihipertenzive, so prejemale tudi hormonsko nadomestno zdravljenje.

V analiziranem obdobju zdravniki v splošnem niso sledili Slovenskim smernicam za zdravljenje arterijske hipertenzije. Sledenje smernicam bi se lahko izboljšalo pri predpisovanju zdravil v posebnih okoliščinah in pri začenjanju terapije s kombinacijskim zdravljenjem. Razlog premajhnemu sledenju smernicam je mogoče v nejasnosti smernic. Upoštevati moramo tudi pomankljivost baz podatkov v katerih ni podatkov o indikacijah ter količini predpisanih zdravil.

## VII LITERATURA

1. Farkaš J, Zaletel-Kragelj L, Accetto R: Obravnava bolnikov z arterijsko hipertenzijo: dosedanje izkušnje in možnosti za izboljšanje; *Zdrav Vestn* 2008; 77: 97-102
2. Petek-Šter M, Švab I: Nadzor krvnega tlaka pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo v Sloveniji; *Zdrav Vestn* 2007; 76: 397-403
3. Ribarič S: Izbrana poglavja iz patološko fiziologije; 9 izdaja; Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; Ljubljana; 2005; 227-234
4. Petek-Šter M: Kako zdravimo arterijsko hipertenzijo zdravniki družinske medicine?; 6. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 8. – 9. 10. 2004; 37-44
5. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B: Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007; *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349-63
6. Skupina za pripravo smernic: Slovenske smernice za zdravljenje ARTERIJSKE HIPERTENZIJE, 2007; žepna izdaja, Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Ljubljana, 2007
7. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B: Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003); *Zdrav Vestn* 2004; 73: 507-17
8. The task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for Management of Hypertension; *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187
9. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension; *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011–1053
10. U. S. Department of Health and human Services: JNC 7 Express The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; NIH Publication No. 03-5233; 2003
11. Cushman WC: JNC-7 Guidelines: Are They Still Relevant?; *Current Hypertension Reports* 2007; 9: 380-386



12. Weycker D, Edelsberg J, Vincze G, Levy DG, Kartashov A, Oster G: Blood Pressure Control in Patients Initiating Antihypertensive Therapy; *The analis of Pharmacotherapy* 2008; 42: 169 – 176
13. Sever P: New Hypertension Guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society; *JRAAS* 2006; 7: 61-63
14. Williams DA, Lemke TL: Foye's principles of Medicinal Chemistry; peta izdaja, Lippincott Williams&Wilkins; 2005: 518-579
15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK: Pharmacology; peta izdaja; Churchill Livingstone; 2003: 285-305
16. Dobovišek J, Accetto R: Arterijska hipertenzija; peta izdaja; Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD; Ljubljana; 2007: 352 – 378
17. Kamibayashi T, Maze M: Clinical Uses of  $\alpha_2$ -Adrenergic Agonists; *Anesthesiology* 2000; 93:1345-9
18. Prescott LF, Bush RP, Beattie JO, Speth OC, Trenner NR, Lasagna L: Combined Clinical and Metabolic Study of the Effects of Alpha-Methyldopa on Hypertensive Patients; *Circulation* 1966; 34; 308-321
19. Wenzel RR, Spiker L, Qui S, Shaw S, Luscher TF, Noll G: I1-Imidazoline Agonist Moxonidine Decreases Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure in Hypertensives; *Hypertension* 1998; 32: 1022-1027
20. Koshy MC, Mickley D, Bourgiognie J, Blaufox MD: Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent: prazosin HCl; *Circulation* 1977; 55: 533-537
21. Dobovišek J: Vloga blokatorjev alfa v zdravljenju hipertenzije; 7. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.–15.10.2005; 63-66
22. Nawar T, Nolin L, Caron C, Planete GE, Montambault P: Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil; *CMA Journal* 1977; 117: 1178–1182
23. Doyle AE: The introduction of ganglion blocking drugs for the treatment of hypertension; *Br J clin Pharmac* 1982; 13: 63-65

24. Shah SU, Anjum S, Littler WA: Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension; *Postgraduate Medical Journal* 2004; 80: 271-276
25. Krakoff LR: Diuretics for Hypertension; *Circulation* 2005; 112: 127-129
26. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Should  $\beta$  Blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis; *Lancet* 2005; 366: 1545-1553
27. Khan N, McAlister FA: Re-examining the efficacy of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis; *CMAJ* 2006; 174 (12): 1737-1742
28. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, Demets LD: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure; *N Engl J Med* 2001; 344: 1652-1658
29. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, Furberg CD: Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials; *The Lancet* 2000; 356: 1949-1954
30. Abernethy DR, Schwartz JB: Calcium-Antagonist Drugs; *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-1457
31. Erdos EG: Angiotensin I converting Enzyme and the changes in our concepts through the years; *Hypertension* 1990; 16: 363-370
32. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro B, Saito I, Benedict C, Bunt A: Angiotensin II Antagonists for Hypertension: Are There Differences in Efficacy; *AJH* 2000; 13: 418-426
33. Burnier M, Brunner HR: Angiotensin II receptor antagonists; *The Lancet* 2000; 355: 637-645
34. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP: Aliskiren, a Novel Orally Effective Renin Inhibitor, Provides Dose-Dependent Antihypertensive Efficacy and Placebo-Like Tolerability in Hypertensive Patients; *Circulation* 2005; 111: 1012-1018

35. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E: Blood Pressure Lowering in Essential Hypertension With an Oral Renin Inhibitor, Aliskiren; *Hypertension* 2003; 42:; 1137-1143
36. Neutel JM: The role of combination therapy in the management of hypertension; *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1469–1473
37. Accetto R, Dobovišek J: Slovenske smernice za obravnavanje bolnikov z arterijsko hipertenzijo, Ljubljana 1999; Lek
38. Dobovišek J: Ali je kombinacija zaviralca konvertaze in kalcijevega antagonista res najboljša za nadzor arterijske hipertenzije; 10. Fajndigovi dnevi: Kranjska Gora, 24. in 25. oktober 2005; 61-68
39. Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V, Weber MA, Adegbile IA, Alemayehu D, Lefkowitz MP, Carr A: Low-dose combination therapy: An alternative first-line approach to hypertension treatment; *AM HEART J* 1995; 130: 359-66
40. Kaplan NM: Combination Therapy for Systemic Hypertension; *The American Journal of Cardiology* 1995; 76: 595-597
41. Ahčin J: Zavzetost bolnikov z arterijsko hipertenzijo za zdravljenje; *Zdrav vestn* 2004; 73: 69-72
42. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U: High Blood Pressure and Diabetes Mellitus; *Arch Intern Med* 2000; 160: 2447-2452
43. Zaletel Vrtovec J: Sladkorna bolezen – zdravljenje pri bolniku s hipertenzijo; XVI strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, Portorož 2007; 89-93
44. Battelino T, Blinc A, Globočnik Petrovič M, Janež A, Lejko Zupanc T, Medvešek M, Mrevlje F, Ravnik Oblak M, Skvarča A, Tomažič M, Urbanič Rovar V, Vrtovec B, Vrtovec M, Zaletel Vrtovec J, Žvan B: Slovenske smernice za zdravstveno oskrbo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2; Združenje endokrinologov Slovenije; Ljubljana, 2008
45. Cevc M: Hipertenzija in dislipidemija; XVI Strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, Portorož 2007; 77-82

46. Kančič V: Zdravljenje Hiperlipidemij s statini; X Strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, SZD 2001; 87-96
47. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ: Prospective Study of Oral Contraceptives and Hypertension Among Women in the United States; *Circulation*; 1996; 94: 483-489
48. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD: Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women; *Elsevier Science Inc* 2003; 67: 19-24
49. Gižič Salobir B: Hormonsko nadomestno zdravljenje v pomenopavzi in srčno-žilne bolezni; *Zdrav Vestn* 2008; 77: III-33-37
50. Franič D: Hormonske možnosti zdravljenja v perimenopavzi in kasneje; *Zdrav Vestn* 2008; 77: III-9-15
51. Pečar-Čad S, Hribovšek T: Register zdravil Republike Slovenije VII; Ministrstvo za zdravstvo: Urad Republike Slovenije za zdravila: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2002
52. Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije VIII; Ministrstvo za zdravstvo: Urad Republike Slovenije za zdravila: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2003
53. Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije IX; Ministrstvo za zdravstvo: Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2005
54. Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije X; Ministrstvo za zdravstvo: Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2007
55. Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije XI; Ministrstvo za zdravstvo: Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2008
56. Baza podatkov o zdravilih (BPZ online) URL: <http://www.zdravila.net/> (dostop: september 2009)

57. Dawson, Trapp: Basic & Clinical Biostatistics, četrta izdaja, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004, 112-178
58. Stare J: Krivulje preživetja; *Med razgl* 2001; 40: 173-181
59. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja, Uradni list RS, št 30/2003 z dne 27.3.2003; 2003: 3693-3727
60. Uradni list RS, št. 86/2008 z dne 05.09.2008: Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini; Uradni list RS št. 86/2008 z dne 05.09.2008; 11.978-11.985
61. Inštitut za varovanje zdravja URL: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=tisk&n=757> (dostop: julij 2009)
62. Statistični urd Republike Slovenije URL: <http://www.stat.si/doc/pub/05-RR-007-0801.pdf> (dostop: oktober 2009)
63. Petek-Šter M, Kersnik J, Švab I: Compliance with hypertension guidelines in general practice in Slovenia; *BIBLID* 2007; 135: 191-196
64. Sekcija za arterijsko hipertenzijo URL: <http://www.hipertenzija.org/index.htm> (dostop september 2009)
65. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M: Hypertension Treatment and Control in Five Edeuropean Countries, Canada and the United States; *Hypertension* 2004; 43: 10-17
66. Klungel OH: Studies on the quality of the pharmacological treatment of hypertension in the general population; *OH Klungel* 1999; 35: 13-32
67. Petek-Šter M, Kersnik J: Knowledge and acceptance of hypertension guidelines in clinical practice: Experience from Slovenia; *Wiener Klinische Wochenschrift* 2005; 117: 534-540
68. Sayed Y, Taxel P: The use of estrogen therapy in men; *Current opinion in pharmacology* 2003; 3: 650-654

## **PRILOGA - Postopki**

### **Predpisovanje antihipertenzivov – količinska analiza**

#### **Postopek 1**

##### **Izbor receptov, na katerih so bili predpisani antihipertenzivi**

GET FILE="C:\SPSS\2006.sav".

```
SELECT IF (ANY (ATCaktual,
"C02AB01", "C02AC01", "C02AC05", "C02CA01", "C02CA04", "C02CA06", "C02DC01",
"C02LA51", "C02LB01", "G04CA03", "C03BA04", "C03BA10", "C03BA11", "C03CA01",
"C03CA02", "C03CA04", "C03DA01", "C03DA04", "C03EA01", "C07AA02", "C07AA05",
"C07AA07", "C07AB02", "C07AB03", "C07AB07", "C07AB12", "C07AG02", "C07BB07",
"C07CA03", "C08CA01", "C08CA03", "C08CA04", "C08CA05", "C08CA06", "C08CA08",
"C08CA09", "C08CA13", "C08DA01", "C08DB01", "C09AA01", "C09AA02", "C09AA03",
"C09AA04", "C09AA05", "C09AA08", "C09AA09", "C09AA10", "C09AA15", "C09BA02",
"C09BA03", "C09BA04", "C09BA05", "C09BA09", "C09BB10", "C09CA01", "C09CA03",
"C09CA04", "C09CA06", "C09CA07", "C09CA08", "C09DA01", "C09DA02", "C09DA03",
"C09DA04", "C09DA06", "C09DA07", "C09DA08", "C09DB01", "C09XA02")).
EXECUTE.
```

SAVE OUTFILE ="C:\SPSS\2006\dbku.sav".

#### **Postopek 2**

a)

**S pomočjo programa Microsoft Office Access 2007 smo pregledali, če je bila v zbirki zdravil vsaki delovni šifri pripisana ustrezna ATC oznaka.**

GET FILE="C:\SPSS\2006\dbku.sav".

*SORT CASES by DELSifra (A).*

*MATCH FILES /FILE=\* by DELSifra*

*/FIRST=prvi*

*/LAST=zadnji.*

*SELECT IF prvi=1.*

*EXECUTE.*

*SAVE TRANSLATE /TYPE=ODBC*

*/CONNECT='DSN=MS Access Database;DBQ=C:\Documents and '+*

*'Settings\slab1\Desktop\db1.mdb;DriverId=25;FIL=MS*

*Access;MaxBufferSize=2048;PageTimeout=5;'*

*/ENCRYPTED*

*/MISSING=IGNORE*

*/SQL='CREATE TABLE `2006` (DELSifra varchar(6), ATCaktual varchar(7), primary*

*key(DELSifra))'*

*/REPLACE*

*/TABLE='SPSS\_TEMP'*

*/KEEP=DELSifra, ATCaktual*

```
/SQL='INSERT INTO `2006`(DELSifra, ATCaktual) SELECT DELSifra, ATCaktual FROM
SPSS_TEMP'
/SQL='DROP TABLE SPSS_TEMP'.
```

**b)** V primeru delovne šifre »079138« smo ATC oznako popravili iz »C09CA06« v »C09DA06«.

```
GET FILE="C:\SPSS\2006\dbku.sav".
```

```
IF (DELSifra="079138") ATCaktual="C09DA06".
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:\SPSS\2006\dbku_A.sav".
```

### Postopek 3

Število izdanih receptov z antihipertenzivi v posameznem letu glede na vrsto recepta

```
GET FILE="C:/SPSS/2006/dbku_A.sav".
```

```
FREQUENCIES VARIABLE=BARVARp
/ORDER=analysis.
```

```
SELECT IF (ANY (BARVARp, 1, 3, 9)).
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/dbku_A1.sav".
```

### Postopek 4

ATC oznakam antihipertenzivov smo dodali številčne spremenljivke

```
GET FILE="C:\SPSS\2006\dbku_A1.sav".
```

```
RECODE ATCaktual
```

```
("C02AB01"=20) ("C02AC01"=21) ("C02AC05"=22) ("C02CA01"=23) ("C02CA04"=24)
("C02CA06"=25) ("C02DC01"=26) ("C02LA51"=27) ("C02LB01"=28) ("G04CA03"=29)
("C03BA04"=30) ("C03BA10"=31) ("C03BA11"=32) ("C03CA01"=33) ("C03CA02"=34)
("C03CA04"=35) ("C03DA01"=36) ("C03DA04"=37) ("C03EA01"=38) ("C07AA02"=70)
("C07AA05"=71) ("C07AA07"=72) ("C07AB02"=73) ("C07AB03"=74) ("C07AB07"=75)
("C07AB12"=76) ("C07AG02"=77) ("C07BB07"=78) ("C07CA03"=79) ("C08CA01"=80)
("C08CA03"=81) ("C08CA04"=82) ("C08CA05"=83) ("C08CA06"=84) ("C08CA08"=85)
("C08CA09"=86) ("C08CA13"=87) ("C08DA01"=88) ("C08DB01"=89) ("C09AA01"=90)
("C09AA02"=91) ("C09AA03"=92) ("C09AA04"=93) ("C09AA05"=94) ("C09AA08"=95)
("C09AA09"=96) ("C09AA10"=97) ("C09AA15"=98) ("C09BA02"=99) ("C09BA03"=100)
("C09BA04"=101) ("C09BA05"=102) ("C09BA09"=103) ("C09BB10"=104) ("C09CA01"=110)
("C09CA03"=111) ("C09CA04"=112) ("C09CA06"=113) ("C09CA07"=114) ("C09CA08"=115)
("C09DA01"=116) ("C09DA02"=117) ("C09DA03"=118) ("C09DA04"=119) ("C09DA06"=120)
("C09DA07"=121) ("C09DA08"=122) ("C09DB01"=123) ("C09XA02"=124)
```

```
INTO ATCnova.
```

```
EXECUTE.
```

```
VARIABLE LABELS ATCnova "številke ATC".
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ATCnova
```

*/ORDER=ANALYSIS.*

*SAVE OUTFILE="C:\SPSS\2006\dbku\_1.sav".*

## Postopek 5

### Razdelitev zdravilnih učinkovin v skupine po ATC klasifikaciji

*GET FILE="C:\SPSS\2006\dbku\_1.sav".*

*RECODE ATCnova*

*(20 thru 29=2) (30 thru 38=3) (70 thru 79=7) (80 thru 89=8) (90 thru 104=9) (110 thru 124=11)*  
*INTO ATCskupina.*

*VARIABLE LABELS ATCskupina "skupina antihipertenzivov po ATC klasifikaciji".*

*VALUE LABELS ATCskupina 2 "antihipertenzivi" 3 "diuretiki" 7 "zaviralci adrenergičnih receptorjev beta" 8 "zaviralci kalcijevih kanalčkov" 9 "zaviralci angiotenzinske konvertaze" 11 "zaviralci receptorjev angiotenzina".*

*EXECUTE.*

*FREQUENCIES VARIABLES=ATCskupina*

*/ORDER=ANALYSIS.*

*SAVE OUTFILE="C:\SPSS\2006\dbku\_2.sav".*

## Postopek 6

### Dodali smo novo spremenljivko, ki je označevala število zdravilnih učinkovin v zdravilu.

*GET FILE="C:\SPSS\2006\dbku\_2.sav".*

*RECODE ATCaktual*

*("C02AB01"=1) ("C02AC01"=1) ("C02AC05"=1) ("C02CA01"=1) ("C02CA04"=1)*  
*("C02CA06"=1) ("C02DC01"=1) ("C02LA51"=3) ("C02LB01"=2) ("G04CA03"=1)*  
*("C03BA04"=1) ("C03BA10"=1) ("C03BA11"=1) ("C03CA01"=1) ("C03CA02"=1)*  
*("C03CA04"=1) ("C03DA01"=1) ("C03DA04"=1) ("C03EA01"=2) ("C07AA02"=1)*  
*("C07AA05"=1) ("C07AA07"=1) ("C07AB02"=1) ("C07AB03"=1) ("C07AB07"=1)*  
*("C07AB12"=1) ("C07AG02"=1) ("C07BB07"=2) ("C07CA03"=2) ("C08CA01"=1)*  
*("C08CA03"=1) ("C08CA04"=1) ("C08CA05"=1) ("C08CA06"=1) ("C08CA08"=1)*  
*("C08CA09"=1) ("C08CA13"=1) ("C08DA01"=1) ("C08DB01"=1) ("C09AA01"=1)*  
*("C09AA02"=1) ("C09AA03"=1) ("C09AA04"=1) ("C09AA05"=1) ("C09AA08"=1)*  
*("C09AA09"=1) ("C09AA10"=1) ("C09AA15"=1) ("C09BA02"=2) ("C09BA03"=2)*  
*("C09BA04"=2) ("C09BA05"=2) ("C09BA09"=2) ("C09BB10"=2) ("C09CA01"=1)*  
*("C09CA03"=1) ("C09CA04"=1) ("C09CA06"=1) ("C09CA07"=1) ("C09CA08"=1)*  
*("C09DA01"=2) ("C09DA02"=2) ("C09DA03"=2) ("C09DA04"=2) ("C09DA06"=2)*  
*("C09DA07"=2) ("C09DA08"=2) ("C09DB01"=2) ("C09XA02"=1)*

*INTO stZU.*

*EXECUTE.*

*FREQUENCIES VARIABLES=stZU*

*/ORDER=ANALYSIS.*

*COMPUTE LETO=2006.*



EXECUTE.

SAVE OUTFILE="C:\SPSS\2006\dbku\_3.sav".

### Postopek 7

**Število različnih zdravilnih učinkovin, ki jih je oseba prejela v posameznem letu**

GET FILE="C:\SPSS\2006\dbku\_3.sav".

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

EXECUTE.

MATCH FILES/FILE =\*/BY oseba

/FIRST =prvi

/LAST =zadnji.

COMPUTE drugaU=0.

EXECUTE.

IF prvi =1        drugaU=stZU.

IF (oseba = LAG (oseba) & ATCnova<>LAG (ATCnova) )        drugaU=stZU.

EXECUTE.

AGGREGATE

/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES

/BREAK=oseba

/drugaU\_sum=SUM(drugaU)

/N\_BREAK=N.

EXECUTE.

FILTER by prvi.

FREQUENCIES VARIABLES=drugaU\_sum

/ORDER=analysis.

FILTER OFF.

SAVE OUTFILE="C:\SPSS\2006\dbku\_razlicneZU.sav".

### Postopek 8

**Število oseb, ki jim je bil v posameznem letu predpisan vsaj en recept z antihipertenzivom**

GET FILE="C:\SPSS\2006\dbku\_3.sav".

SORT CASES by oseba(A) ATCnova(A).

MATCH FILES/FILE=\*/by oseba

/FIRST=prvi

/LAST=zadnji.

VARIABLE LABELS prvi "oseba se prvič pojavi"/ zadnji "oseba se zadnjič pojavi".

VALUE LABELS prvi 0 "podvojen primer" 1 "prvi primer" / zadnji 0 "podvojen primer" 1 "zadnji primer".

VARIABLE LABEL prvi (ORDINAL) / zadnji (ORDINAL).

FREQUENCIES VARIABLES=prvi.  
EXECUTE.

COMPUTE STAROSToseba = 2006 - LETOoseba.  
EXECUTE .

RECODE STAROSToseba  
(0 thru 40=3) (41 thru 50 =4) (51 thru 60 =5) (61 thru 70=6) (71 thru 80 =7) (81 thru 90=8) (91 thru 200 =9)  
INTO STskupina.

VARIABLE LABELS STskupina "starostna skupina".  
VALUE LABELS STskupina  
3 "pod 40 let" 4 "med 41 in 50 let" 5 "med 51 in 60 let" 6 "med 61 in 70 let" 7 "med 71 in 80 let" 8 "med 81 in 90 let" 9 "več kot 91 let".  
EXECUTE .

FILTER by prvi.

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

SORT CASES by STskupina.  
SPLIT FILE LAYERED BY STskupina.  
FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba / ORDER = ANALYSIS.  
SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY STATREGoseba.  
SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.  
FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba STskupina / ORDER = ANALYSIS.  
SPLIT FILE OFF.  
FILTER OFF.  
USE ALL.

SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/dbku\_osebe.sav".

## Postopek 9

### Povprečno število receptov ter povprečno število izdanih vsebnikov zdravila posamezni osebi

GET FILE="C:/SPSS/2006/dbku\_3.sav".

SORT CASES BY oseba(A).

AGGREGATE  
/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/kolicina0406\_sum=SUM(kolicina0406)  
/STEVILOpriemerov=N.

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

USE ALL.  
FILTER BY prvi.  
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=STEVILOprimerov kolicina0406\_sum  
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN  
/ORDER=ANALYSIS.

USE ALL.

SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/dkbu\_steviloRECEPTOVoseba.sav".

## Postopek 10

**Število primerov, ko sta bila osebi na isti dan ali v intervalu sedmih dni izdana recepta, na katerih so bila predpisana zdravila z enako ATC oznako**

GET FILE="C:/SPSS/2006/dbku\_3.sav".

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

DO IF (oseba=LAG(oseba) & ATCnova=LAG(ATCnova)).  
COMPUTE stDNI2=DATEDIF (DATUMizdaja, LAG(DATUMizdaja), "days").  
END IF.  
EXECUTE .

COMPUTE Y=0.  
IF stDNI2=0 Y=1.  
IF (stDNI2>0 & stDNI2<8) Y=2.  
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=Y  
/ORDER=ANALYSIS.

## Postopek 11

**Število primerov, ko sta bila osebi na isti dan ali v intervalu sedmih dni izdana recepta, na katerih so bila predpisana zdravila z enako delovno šifro**

GET FILE="C:/SPSS/2006/dbku\_3.sav".

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

DO IF (oseba=LAG(oseba) & DELsifra=LAG(DELsifra)).  
COMPUTE stDNI=DATEDIF (DATUMizdaja, LAG(DATUMizdaja), "days").  
END IF.  
EXECUTE .

COMPUTE X=0.  
IF stDNI=0 X=1.  
IF (stDNI>0 & stDNI<8) X=2.  
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=X  
/ORDER=ANALYSIS.

Postopke 1–11 smo izvajali na vseh petih letnih zbirkah. Na vsaki letni zbirki smo postopke izvajali posebej. V opisanih postopkih so primeri za leto 2006, zato so v postopkih podčrtane letnice 2006. Za izvajanje postopkov na ostalih štirih zbirkah smo podčrtane letnice 2006 zamenjali z 2005, 2004, 2003, 2002.

Postopke 12–15 smo opravili samo na letni zbirki 2006.

## Postopek 12

### Število različnih zdravilnih učinkovin, ki je bilo osebi izdano na isti datum

```
GET FILE="C:/SPSS/2006/dbku_3.sav".
```

```
SORT CASES BY oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCnova(A).  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE stZU1=stZU.  
IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja) & ATCnova=LAG(ATCnova))  
stZU1=0.  
EXECUTE .
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/stZU_sum=SUM(stZU1).  
EXECUTE.
```

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

```
COMPUTE stZUizdaja=0.  
IF istiDATUM=1 stZUizdaja=stZU_sum.  
EXECUTE.
```

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

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/kombinacija_1.sav".
```

## Postopek 13

### Število izdaj zdravil v monoterapiji

```
GET FILE="C:/SPSS/2006/kombinacija_1.sav".
```

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

```
SELECT IF NOT stZU1=0.  
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ATCnova ATCskupina  
/ORDER =ANALYSIS.
```

*SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/kombinacije\_enaZU.sav".*

#### **Postopek 14**

#### **Število izdaj zdravil v kombinirani terapiji – izdaja dveh zdravilnih učinkovin**

**a) Število izdaj, ko sta bili osebi na isti dan izdani dve zdravilni učinkovini**

*GET FILE="C:/SPSS/2006/kombinacija\_1.sav".*

*SELECT IF stZU\_sum=2.  
EXECUTE.*

*SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/kombinacija\_dveh\_1.sav".*

**b) Kombinacij dveh učinkovin v stalni kombinaciji**

*GET FILE="C:/SPSS/2006/kombinacija\_dveh\_1.sav".*

*SELECT IF stZU1=2.  
EXECUTE.*

*FREQUENCIES VARIABLES=ATCnova ATCskupina  
/ORDER=ANALYSIS.*

*SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/kombinacije\_dveZU\_2.sav".*

**c) Kombinacija dveh učinkovin v sestavljeni kombinaciji**

*GET FILE="C:/SPSS/2006/kombinacija\_dveh\_1.sav".*

*SELECT IF stZU1=1.  
EXECUTE*

*IF (oseba=LAG(oseba)&DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ATCpredhoden=LAG(ATCnova).  
EXECUTE .*

*IF (oseba=LAG(oseba)&DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja))  
SKUPINApredhoden=LAG(ATCskupina).  
EXECUTE .*

*FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (istiDATUM = 0).  
DATASET ACTIVATE .  
EXECUTE.*

*CROSSTABS/TABLES=ATCpredhoden BY ATCnova /CELLS=COUNT TOTAL / COUNT ROUND  
CELL.*

*CROSSTABS/TABLES=SKUPINApredhoden BY ATCskupina /CELLS=COUNT TOTAL / COUNT  
ROUND CELL.*

*SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/kombinacije\_dveZU\_3.sav".*

**Postopek 15****Kombinacije treh zdravilnih učinkovin****a) Izbor izdaj, ko so bile na isti dan osebi izdane tri zdravilne učinkovine**

```
GET FILE="C:/SPSS/2006/kombinacija_1.sav".  
  
SELECT IF stZU_sum=3.  
EXECUTE.  
  
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/stZU_max=MAX(stZU1).  
  
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/kombinacije_trehZU_1.sav".
```

**b) Kombinacija treh zdravilnih učinkovin v dveh zdravilih**

```
GET FILE="C:/SPSS/2006/kombinacije_trehZU_1.sav".  
  
SELECT IF stZU_max=2.  
EXECUTE.  
  
SELECT IF NOT stZU1=0.  
EXECUTE.  
  
IF (oseba=LAG(oseba)&DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ATCpredhoden=LAG(ATCnova).  
EXECUTE .  
  
IF (oseba=LAG(oseba)&DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja))  
SKUPINApredhoden=LAG(ATCskupina).  
EXECUTE .  
  
DATASET COPY kombinacije_treh.  
DATASET ACTIVATE kombinacije_treh.  
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (istiDATUM = 0).  
DATASET ACTIVATE .  
EXECUTE.  
  
CROSSTABS/TABLES=ATCpredhoden BY ATCnova /CELLS=COUNT TOTAL / COUNT ROUND  
CELL.  
  
CROSSTABS/TABLES=SKUPINApredhoden BY ATCskupina /CELLS=COUNT TOTAL / COUNT  
ROUND CELL.  
  
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/kombinacije_trehZU_2.sav".
```

**c) Kombinacija treh zdravilnih učinkovin v treh zdravilih**

```
GET FILE="C:/SPSS/2006/kombinacije_trehZU_1.sav".  
  
SELECT IF stZU_max=1.
```

```
SELECT IF NOT stZU1=0.
EXECUTE.
```

```
IF (oseba=LAG(oseba)&DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ATC1=LAG(ATCnova).
IF (oseba=LAG(oseba)&DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) ATC2=LAG(ATC1).
IF (oseba=LAG(oseba)&DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) SKUPINA1=LAG(ATCskupina).
IF (oseba=LAG(oseba)&DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) SKUPINA2=LAG(SKUPINA1).
EXECUTE .
```

```
DO IF (istiDATUM=1).
COMPUTE istiDATUM2=istiDATUM.
ELSE.
COMPUTE istiDATUM2=istiDATUM+1.
END IF.
LEAVE istiDATUM2.
EXECUTE.
```

```
DATASET COPY komb3.
DATASET ACTIVATE komb3.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (istiDATUM2 = 3).
DATASET ACTIVATE .
EXECUTE.
```

```
STRING ATCskupina_str (A2) SKUPINA1_str1 (A2) SKUPINA2_str2 (A2) SKUPINA4 (A6).
COMPUTE ATCskupina_str = STRING(ATCskupina, F2.0).
COMPUTE SKUPINA1_str1 = STRING(SKUPINA1, F2.0).
COMPUTE SKUPINA2_str2 = STRING(SKUPINA2, F2.0).
COMPUTE SKUPINA4=CONCAT(LTRIM(RTRIM(ATCskupina_str)),
LTRIM(RTRIM(SKUPINA1_str1)), LTRIM(RTRIM(SKUPINA2_str2))).
EXECUTE .
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=SKUPINA4
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/kombinacije_trehZU_3.sav".
```

## ***Predpisovanje antihipertenzivov – potek zdravljenja***

### **Postopek 16**

**Združitev petih letnih zbirk in izbor bolnikov, ki so prvi antihipertenziv prejeli v letu 2003.**

```
ADD FILES /FILE="C:\SPSS\2002\dbku_3.sav" /FILE="C:\SPSS\2003\dbku_3.sav"
/FILE="C:\SPSS\2004\dbku_3.sav" /FILE="C:\SPSS\2005\dbku_3.sav"
/FILE="C:\SPSS\2006\dbku_3.sav".
```

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

```
MATCH FILES/FILE=*/by oseba
/FIRST=prvi
```

```
/LAST=zadnji.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER =ANALYSIS.  
  
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ZACETEKterapija=MIN(LETO).  
  
SELECT IF (ZACETEKterapija =2003).  
EXECUTE.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER =ANALYSIS.  
  
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/zbirka03.sav".
```

## Postopek 17

### Priprava zbirke 2003 za nadaljnjo analizo

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/zbirka03.sav".  
  
SORT CASES by oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCnova(A).  
  
COMPUTE ISTOzdravilo=0.  
IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja) & ATCnova=LAG(ATCnova))  
ISTOzdravilo=1.  
EXECUTE.  
  
SELECT IF ISTOzdravilo=0.  
EXECUTE.  
  
MATCH FILES/FILE=*/by oseba  
/FIRST=prvi  
/LAST=zadnji.  
  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.  
  
IF (oseba=LAG(oseba)) stDNI=DATEDIF(DATUMizdaja, LAG(DATUMizdaja), "days").  
EXECUTE .  
  
IF (prvi=1) stDNI=0.  
EXECUTE .  
  
DO IF (prvi=0).  
RECODE stDNI (0=0.1).  
END IF.  
EXECUTE.  
  
DO IF (prvi).  
COMPUTE PAR=1.  
ELSE.  
COMPUTE PAR=PAR+1.  
END IF.
```



LEAVE PAR.  
EXECUTE.

COMPUTE MONOTERAPIJA=0.  
IF (PAR=2 & stDNI=0.1) MONOTERAPIJA=1.  
IF (PAR=1 & stZU>1) MONOTERAPIJA=1.  
EXECUTE.

AGGREGATE  
/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/MONOTERAPIJA\_sum=SUM(MONOTERAPIJA).

SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/kohort.sav".

## Postopek 18

### Monoterapija

#### a) Izbor bolnikov, ki so zdravljenje pričeli z monoterapijo.

GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/kohort.sav".

SELECT IF MONOTERAPIJA\_sum=0.  
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.

RECODE stZU (1=0) (2=2) (3=3) INTO stZUI.  
EXECUTE.

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja) & ATCnova=LAG(ATCnova))  
stZUI=0.  
EXECUTE.

AGGREGATE  
/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/stZUI\_sum=SUM(stZUI).

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

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

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

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

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

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

```
COMPUTE nova=0.
IF ((stDNI=0.1)&(ATCnova<>LAG(ATCnova))) nova=1.
EXECUTE .
```

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/nova_sum=SUM(nova).
```

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/monoterapija.sav".
```

#### **b) Začetek terapije**

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/monoterapija.sav".
```

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

```
SELECT IF (DATUMizdaja=DATUMizdaja_first).
EXECUTE .
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ATCnova ATCskupina
/ORDER=ANALYSIS.
```

### **Postopek 19**

#### **Stalna kombinacija**

#### **a) Izbor bolnikov, ki so zdravljenje začeli s stalno kombinacijo.**

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/kohort.sav".
```

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

```
COMPUTE KOMBIfikсна=0.  
IF (DATUMizdaja=DATUMizdaja_first & stZU>1) KOMBIfikсна=1.  
EXECUTE .
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/KOMBIfikсна_sum=SUM(KOMBIfikсна).
```

```
COMPUTE KOMBI=0.  
IF (PAR=2 &stDNI=0.1) KOMBI=1.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/KOMBI_sum=SUM(KOMBI).
```

```
SELECT IF KOMBIfikсна_sum>0 & KOMBI_sum=0.  
EXECUTE.
```

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

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/kombiFIKSNA.sav".
```

## **b) Začetek terapije**

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/kombiFIKSNA.sav".
```

```
SELECT IF DATUMizdaja=DATUMizdaja_first.  
EXECUTE .
```

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

## **Postopek 20**

### **Sestavljena kombinacija**

#### **a) Izbor bolnikov, ki so zdravljenje pričeli s sestavljeno kombinacijo.**

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/kohort.sav".
```

```
COMPUTE KOMBI=0.  
IF (PAR=2 &stDNI=0.1) KOMBI=1.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
```

```
/BREAK=oseba
/KOMBI_sum=SUM(KOMBI).
```

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

```
COMPUTE KOMBIfikсна=0.
IF (DATUMizdaja=DATUMizdaja_first & stZU>1) KOMBIfikсна=1.
EXECUTE .
```

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/KOMBIfikсна_sum=SUM(KOMBIfikсна).
```

```
SELECT IF KOMBI_sum>0 & KOMBIfikсна_sum=0.
EXECUTE.
```

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

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/kombi.sav".
```

## **b) Začetek terapije**

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/kombi.sav".
```

```
SELECT IF (DATUMizdaja=DATUMizdaja_first).
EXECUTE .
```

```
COMPUTE DAN=1.
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/DAN_sum=SUM(DAN).
```

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

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

```
USE ALL.
SELECT IF DAN_sum=2.
```

EXECUTE .

IF oseba=LAG(oseba) ATC2=LAG(ATCnova).  
IF oseba=LAG(oseba) skupina2=LAG(ATCskupina).  
EXECUTE .

SELECT IF prvi=0.  
EXECUTE .

CROSSTABS/TABLES=ATCnova BY ATC2 /CELLS=COUNT TOTAL / COUNT ROUND CELL.  
CROSSTABS/TABLES=ATCskupina BY skupina2 /CELLS=COUNT TOTAL / COUNT ROUND CELL.

## Postopek 21

### Izbor bolnikov, ki so zdravljenje pričeli s kombinacijo stalne in sestavljene kombinacije.

GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/kohort.sav".

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

COMPUTE KOMBIfikсна=0.  
IF (DATUMizdaja=DATUMizdaja\_first & stZU>1) KOMBIfikсна=1.  
EXECUTE .

AGGREGATE  
/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/KOMBIfikсна\_sum=SUM(KOMBIfikсна).

COMPUTE KOMBI=0.  
IF (PAR=2 & stDNI=0.1) KOMBI=1.  
EXECUTE .

AGGREGATE  
/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/KOMBI\_sum=SUM(KOMBI).

SELECT IF KOMBI\_sum>0 & KOMBIfikсна\_sum>0.  
EXECUTE .

FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/kombi\_kombistalna.sav".

## Postopek 22

**Osebe z enkratno izdajo antihipertenziva.**

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/monoterapija.sav".
```

```
SELECT IF (stZU1_sum=0&kombinacija_sum = 1 & stDNI_sum = 0).  
EXECUTE.
```

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

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

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/mono_enkratna.sav".
```

**Postopek 23****Osebe, ki so imele celoten potek zdravljenja predpisano enako zdravilo v enaki količinski sestavi.**

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/monoterapija.sav".
```

```
SELECT IF (stZU1_sum=0 & kombinacija_sum=1 & stDNI_sum>0).  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE ISTAds=1.  
IF (oseba=LAG(oseba)&DELSifra=LAG(DELSifra)) ISTAds=0.  
EXECUTE .
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ISTAds_sum=SUM(ISTAds).
```

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

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

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/mono_brez_istaDS.sav".
```

**Postopek 24****Analiza vztrajanja oseb na terapiji z antihipertenzivi – osebe**

```
GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/zbirka03.sav".
```

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

```
COMPUTE stDNI=DATEDIF(DATUMizdaja_last, DATUMizdaja_first, "days").  
EXECUTE .
```

```
COMPUTE trajanje=0.  
IF DATUMizdaja_last>=13368412800 trajanje=1.  
EXECUTE.
```

```
SORT CASES by oseba(A) zdravnik (A).
```

```
COMPUTE ZDR=1.  
IF oseba=LAG(oseba) & zdravnik=LAG(zdravnik) ZDR=0.  
EXECUTE .
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ZDR_sum=SUM(ZDR).
```

```
SELECT IF prvi=1.  
EXECUTE .
```

```
KM stDNI BY SPOLoseba  
/STATUS=trajanje(0)  
/PRINT NONE  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
KM stDNI BY STATREGoseba  
/STATUS=trajanje(0)  
/PRINT NONE  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
COMPUTE RAZREDoseba=0.  
IF (LETOoseba>1800 & LETOoseba<=1920) RAZREDoseba=1.  
IF (LETOoseba>1920 & LETOoseba<=1940) RAZREDoseba=2.  
IF (LETOoseba>1940 & LETOoseba<=1960) RAZREDoseba=3.  
IF (LETOoseba>1960 & LETOoseba<=1980) RAZREDoseba=4.  
IF (LETOoseba>1980 & LETOoseba<=2006) RAZREDoseba=5.  
EXECUTE.
```

```
KM stDNI BY RAZREDoseba  
/STATUS=trajanje(0)  
/PRINT NONE  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/zdruzena/KM.sav".
```

## Postopek 25

**Analiza vztrajanja oseb na terapiji z antihipertenzivi – zdravniki**

*GET FILE="C:/SPSS/zdruzena/KM.sav".*

*SELECT IF prvi=1.  
SELECT IF ZDR\_sum=1.  
EXECUTE .*

*KM stDNI BY SPOLzdravnik  
/STATUS=trajanje(0)  
/PRINT NONE  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.*

*KM stDNI BY VITSTATzdravnik  
/STATUS=trajanje(0)  
/PRINT NONE  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.*

*COMPUTE RAZREDzdravnik=0.  
IF (LETOzdravnik>1910 & LETOzdravnik<=1940) RAZREDzdravnik=1.  
IF (LETOzdravnik>1940 & LETOzdravnik<=1960) RAZREDzdravnik=2.  
IF (LETOzdravnik>1960 & LETOzdravnik<=1990) RAZREDzdravnik=3.  
EXECUTE .*

*KM stDNI BY RAZREDzdravnik  
/STATUS=trajanje(0)  
/PRINT NONE  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.*

***Predpisovanje antihipertenzivov – posebne okoliščine*****Postopek 26**

**Iz zbirke receptov smo izločili osebne recepte zdravnika ter skupinske naročilnice.**

*GET FILE="C:/SPSS/2006/dbkomed.sav".*

*FREQUENCIES VARIABLE=BARVARp  
/ORDER=analysis.*

*SELECT IF (ANY (BARVARp, 1, 3, 9)).  
EXECUTE.*

*SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/dbkomed\_A.sav".*



**Postopek 27**

**ATC oznakam antihipertenzivov iz baze podatkov smo dodali številčne spremenljivke.**

*GET FILE="C:\SPSS\2006\dbkomed\_A.sav".*

*RECODE ATCaktual*

*("C02AB01"=20) ("C02AC01"=21) ("C02AC05"=22) ("C02CA01"=23) ("C02CA04"=24)  
 ("C02CA06"=25) ("C02DC01"=26) ("C02LA51"=27) ("C02LB01"=28) ("G04CA03"=29)  
 ("C03BA04"=30) ("C03BA10"=31) ("C03BA11"=32) ("C03CA01"=33) ("C03CA02"=34)  
 ("C03CA04"=35) ("C03DA01"=36) ("C03DA04"=37) ("C03EA01"=38) ("C07AA02"=70)  
 ("C07AA05"=71) ("C07AA07"=72) ("C07AB02"=73) ("C07AB03"=74) ("C07AB07"=75)  
 ("C07AB12"=76) ("C07AG02"=77) ("C07BB07"=78) ("C07CA03"=79) ("C08CA01"=80)  
 ("C08CA03"=81) ("C08CA04"=82) ("C08CA05"=83) ("C08CA06"=84) ("C08CA08"=85)  
 ("C08CA09"=86) ("C08CA13"=87) ("C08DA01"=88) ("C08DB01"=89) ("C09AA01"=90)  
 ("C09AA02"=91) ("C09AA03"=92) ("C09AA04"=93) ("C09AA05"=94) ("C09AA08"=95)  
 ("C09AA09"=96) ("C09AA10"=97) ("C09AA15"=98) ("C09BA02"=99) ("C09BA03"=100)  
 ("C09BA04"=101) ("C09BA05"=102) ("C09BA09"=103) ("C09BB10"=104) ("C09CA01"=110)  
 ("C09CA03"=111) ("C09CA04"=112) ("C09CA06"=113) ("C09CA07"=114) ("C09CA08"=115)  
 ("C09DA01"=116) ("C09DA02"=117) ("C09DA03"=118) ("C09DA04"=119) ("C09DA06"=120)  
 ("C09DA07"=121) ("C09DA08"=122) ("C09DB01"=123) ("C09XA02"=124)*

*INTO ATCnova.*

*COMPUTE STAROSToseba=2006-LETOoseba.*

*EXECUTE .*

*RECODE STAROSToseba*

*(0 thru 40=3) (41 thru 50 =4) (51 thru 60 =5) (61 thru 70=6) (71 thru 80 =7) (81 thru 90=8) (91 thru 200 =9)*

*INTO STskupina.*

*VARIABLE LABELS STskupina "starostna skupina".*

*VALUE LABELS STskupina*

*3 "pod 40 let"*

*4 "med 41 in 50 let"*

*5 "med 51 in 60 let"*

*6 "med 61 in 70 let"*

*7 "med 71 in 80 let"*

*8 "med 81 in 90 let"*

*9 "več kot 91 let".*

*EXECUTE.*

*SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/dbkomed\_B.sav".*

**Postopek 28**

**Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni**

*GET FILE="C:/SPSS/2006/dbkomed\_B.sav".*

*RECODE ATCaktual*

```

("A10AB01"=1) ("A10AB04"=1) ("A10AB05"=1) ("A10AC01"=1) ("A10AD01"=1)
("A10AD04"=1) ("A10AD05"=1) ("A10AE04"=1) ("A10AE05"=1) ("A10BA02"=1)
("A10BB01"=1) ("A10BB02"=1) ("A10BB07"=1) ("A10BB08"=1) ("A10BB09"=1)
("A10BB12"=1) ("A10BD02"=1) ("A10BD03"=1) ("A10BF01"=1) ("A10BF02"=1)
("A10BG02"=1) ("A10BG03"=1) ("A10BX02"=1) ("A10BX03"=1)

```

INTO SB.

VARIABLE LABELS SB "antidiabetiki".

EXECUTE.

RECODE ATCaktual

```

("A10AB01"=200) ("A10AB04"=201) ("A10AB05"=202) ("A10AC01"=203) ("A10AD01"=204)
("A10AD04"=205) ("A10AD05"=206) ("A10AE04"=207) ("A10AE05"=208) ("A10BA02"=209)
("A10BB01"=210) ("A10BB02"=211) ("A10BB07"=212) ("A10BB08"=213) ("A10BB09"=214)
("A10BB12"=215) ("A10BD02"=216) ("A10BD03"=217) ("A10BF01"=218) ("A10BF02"=219)
("A10BG02"=220) ("A10BG03"=221) ("A10BX02"=222) ("A10BX03"=223)

```

INTO ATCnova.

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

AGGREGATE

/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES

/BREAK=oseba

/SB\_sum=SUM(SB).

SELECT IF (SB\_sum>0).

EXECUTE .

FREQUENCIES VARIABLES=ATCnova

/ORDER=ANALYSIS.

MATCH FILES/FILE=\* /by oseba

/FIRST=prvi

/LAST=zadnji.

FREQUENCIES VARIABLE=prvi

/ORDER=ANALYSIS.

FILTER by prvi.

EXECUTE .

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba

/STATISTICS = MAXIMUM MINIMUM MEAN MEDIAN STDDEV

/ORDER ANALYSIS.

SORT CASES by STskupina.

SPLIT FILE LAYERED BY STskupina.

FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba / ORDER = ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY STATREGoseba.

SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.

FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba STskupina / ORDER = ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

FILTER OFF.

USE ALL.

SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/SB.sav".

## Postopek 29

### Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov

GET FILE="C:\SPSS\2006\dbkomed\_B.sav".

RECODE ATCaktual

("C10AA01"=1) ("C10AA02"=1) ("C10AA03"=1) ("C10AA04"=1) ("C10AA05"=1)  
 ("C10AA07"=1) ("C10AB04"=1) ("C10AB05"=1) ("C10AX06"=1) ("C10AX09"=1)  
 ("C10BX03"=1) ("C10BA02"=1)

INTO DIS.

EXECUTE.

RECODE ATCaktual

("C10AA01"=500) ("C10AA02"=501) ("C10AA03"=502) ("C10AA04"=503) ("C10AA05"=504)  
 ("C10AA07"=505) ("C10AB04"=506) ("C10AB05"=507) ("C10AX06"=508) ("C10AX09"=509)  
 ("C10BX03"=510) ("C10BA02"=511)

INTO ATCnova.

SORT CASES BY oseba(A).

AGGREGATE

/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES

/BREAK=oseba

/DIS\_sum=SUM(DIS).

SELECT IF (DIS\_sum>0).

EXECUTE .

FREQUENCIES VARIABLES=ATCnova

/ORDER=ANALYSIS.

MATCH FILES/FILE=\*/by oseba

/FIRST=prvi

/LAST=zadnji.

FREQUENCIES VARIABLE=prvi

/ORDER=ANALYSIS.

FILTER by prvi.

EXECUTE .

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba

/STATISTICS = MAXIMUM MINIMUM MEAN MEDIAN STDDEV

/ORDER ANALYSIS.

SORT CASES by STskupina.

SPLIT FILE LAYERED BY STskupina.

FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba / ORDER = ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY STATREGoseba.

SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.

FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba STskupina / ORDER = ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

FILTER OFF.

USE ALL.

SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/DIS.sav".

### Postopek 30

#### Kontraceptivi

GET FILE="c:\SPSS\2006\dbkomed\_B.sav".

RECODE ATCaktual

("G02BA03"=1) ("G02BB01"=1) ("G03AA06"=1) ("G03AA07"=1) ("G03AA09"=1)

("G03AA10"=1) ("G03AA11"=1) ("G03AA12"=1) ("G03AA13"=1) ("G03AB03"=1)

("G03AB04"=1) ("G03AC03"=1) ("G03AC09"=1)

INTO KONT.

VARIABLE LABELS KONT "kontraceptivi".

EXECUTE.

RECODE ATCaktual

("G02BA03"=300) ("G02BB01"=301) ("G03AA06"=302) ("G03AA07"=303) ("G03AA09"=304)

("G03AA10"=305) ("G03AA11"=306) ("G03AA12"=307) ("G03AA13"=308) ("G03AB03"=309)

("G03AB04"=310) ("G03AC03"=311) ("G03AC09"=312)

INTO ATCnova.

SORT CASES BY oseba(A).

AGGREGATE

/OUTFILE=\* MODE=ADDVARIABLES

/BREAK=oseba

/KONT\_sum=SUM(KONT).

SELECT IF (KONT\_sum>0).

EXECUTE .

FREQUENCIES VARIABLES=ATCnova

/ORDER=ANALYSIS.

MATCH FILES/FILE=\*/by oseba

/FIRST=prvi

/LAST=zadnji.

FREQUENCIES VARIABLE=prvi

/ORDER=ANALYSIS.

FILTER by prvi.

EXECUTE .

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

```
SORT CASES by STskupina.
SPLIT FILE LAYERED BY STskupina.
FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba / ORDER = ANALYSIS.
SPLIT FILE OFF.
```

```
SORT CASES BY STATREGoseba.
SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.
FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba STskupina / ORDER = ANALYSIS.
SPLIT FILE OFF.
FILTER OFF.
USE ALL.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/KONT.sav".
```

### Postopek 31

#### Hormonsko nadomestno zdravljenje

```
GET FILE="c:\SPSS\2006\dbkomed_B.sav".
```

```
RECODE ATCaktual
("G03CA03"=1) ("G03CA04"=1) ("G03CA57"=1) ("G03DA02"=1) ("G03DB01"=1)
("G03DC02"=1) ("G03DC03"=1) ("G03DC05"=1) ("G03EA03"=1) ("G03FA01"=1)
("G03FA04"=1) ("G03FA15"=1) ("G03FB01"=1) ("G03FB05"=1)
INTO HNZ.
VARIABLE LABELS HNZ "hormonsko nadomestno zdravljenje".
EXECUTE.
```

```
RECODE ATCaktual
("G03CA03"=401) ("G03CA04"=402) ("G03CA57"=403) ("G03DA02"=404) ("G03DB01"=405)
("G03DC02"=406) ("G03DC03"=407) ("G03DC05"=408) ("G03EA03"=409) ("G03FA01"=410)
("G03FA04"=411) ("G03FA15"=412) ("G03FB01"=413) ("G03FB05"=414)
INTO ATCnova.
```

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

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/HNZ_sum=SUM(HNZ).
```

```
SELECT IF (HNZ_sum>0).
EXECUTE .
```

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

```
MATCH FILES/FILE=*/by oseba
```

*/FIRST=prvi*  
*/LAST=zadnji.*

*FREQUENCIES VARIABLE=prvi*  
*/ORDER=ANALYSIS.*

*FILTER by prvi.*  
*EXECUTE .*

*FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba*  
*/STATISTICS = MAXIMUM MINIMUM MEAN MEDIAN STDDEV*  
*/ORDER ANALYSIS.*

*SORT CASES by STskupina.*  
*SPLIT FILE LAYERED BY STskupina.*  
*FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba / ORDER = ANALYSIS.*  
*SPLIT FILE OFF.*

*SORT CASES BY STATREGoseba.*  
*SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.*  
*FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba STskupina / ORDER = ANALYSIS.*  
*SPLIT FILE OFF.*  
*FILTER OFF.*  
*USE ALL.*

*SAVE OUTFILE="C:/SPSS/2006/HNZ.sav".*