

**UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

**UROŠ HOSTNIK**

**DIPLOMSKA NALOGA**

**UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE**

**Ljubljana, 2009**

**UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

**UROŠ HOSTNIK**

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

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

**DIPLOMSKA NALOGA**

**Ljubljana, 2009**

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

## **ZAHVALA**

Za kakovostno mentorsko vodenje, svetovanje in usmerjanje pri diplomski nalogi se iskreno zahvaljujem mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. in somentorju doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm.

Zahvala gre tudi staršem in prijateljem, ki so me podpirali, motivirali in vzpodbujali vsa leta študija ter vsem, ki ste mi pomagali pri študiju in pripravi diplomske naloge.

## **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelal pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša MRHARJA, mag. farm. in somentorja doc. dr. Mitje KOSA, mag. farm.

**KAZALO VSEBINE**

<b><u>SEZNAM OKRAJŠAV .....</u></b>	<b><u>VII</u></b>
-------------------------------------	-------------------

<b><u>POVZETEK .....</u></b>	<b><u>VIII</u></b>
------------------------------	--------------------

<b><u>ABSTRACT .....</u></b>	<b><u>X</u></b>
------------------------------	-----------------

<b><u>I. UVOD .....</u></b>	<b><u>1</u></b>
-----------------------------	-----------------

<b>1. RAZVOJ ANTIDEPRESIVOV .....</b>	<b>1</b>
<b>2. DELOVANJE IN DELITEV ANTIDEPRESIVOV .....</b>	<b>2</b>
<b>3. SKUPINE ANTIDEPRESIVOV PO ATC KLASIFIKACIJI .....</b>	<b>5</b>
3.1. NESELEKTIVNI ZAVIRALCI PONOVNEGA PREVZEMA MONOAMINOV (N06AA) .....	5
3.2. SELEKTIVNI ZAVIRALCI PREVZEMA SEROTONINA (N06AB) .....	6
3.3. NESELEKTIVNI ZAVIRALCI MONOAMINOOKSIDAZ (N06AF), ZAVIRALCI MONOAMINOOKSIDAZ TIPA A (N06AG) .....	8
3.4. DRUGI ANTIDEPRESIVI (N06AX) .....	9
3.5. ANTIDEPRESIVI RASTLINSKEGA IZVORA (N06AW) .....	11
<b>4. UPORABA ANTIDEPRESIVOV .....</b>	<b>11</b>
<b>5. DEPRESIJA .....</b>	<b>11</b>

<b><u>II. NAMEN DELA .....</u></b>	<b><u>16</u></b>
------------------------------------	------------------

<b><u>III. MATERIALI IN METODE .....</u></b>	<b><u>17</u></b>
--	------------------

<b>1. KOLIČINSKA ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV .....</b>	<b>18</b>
1.1. ANALIZA ŠTEVILA RECEPTOV .....	18
1.2. ANALIZA ŠTEVILA DEFINIRANIH DNEVNIH ODMERKOV NA RECEPTIH .....	19
1.3. ANALIZA DENARNE VREDNOSTI RECEPTOV .....	19
1.4. ANALIZA OSEB PREJEMNIKOV ANTIDEPRESIVOV .....	20
<b>2. ANALIZA VRSTE TERAPIJE Z ANTIDEPRESIVI .....</b>	<b>21</b>
<b>3. ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI Z ANTIDEPRESIVI .....</b>	<b>22</b>

<b><u>IV. REZULTATI .....</u></b>	<b><u>26</u></b>
-----------------------------------	------------------

<b>1. KOLIČINSKA ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV .....</b>	<b>26</b>
1.1. ANALIZA ŠTEVILA RECEPTOV .....	26
1.1.1. Število receptov glede na vrsto receptov .....	26
1.1.2. Število receptov glede na ATC skupine antidepresivov .....	26
1.1.3. Število receptov glede na posamezne antidepresive .....	27
1.2. ANALIZA ŠTEVILA DEFINIRANIH DNEVNIH ODMERKOV NA RECEPTIH .....	29
1.2.1. Letno število predpisanih definiranih dnevni odmerkov antidepresivov .....	29
1.2.2. Letno število predpisanih definiranih dnevni odmerkov glede na ATC skupine antidepresivov .....	29

1.2.3.	Letno število predpisanih definiranih dnevni odmerkov glede na antidepresiv.....	30
1.2.4.	Število predpisanih definiranih dnevni odmerkov na receptu.....	30
1.3.	<b>ANALIZA DENARNE VREDNOSTI RECEPTOV .....</b>	<b>32</b>
1.3.1.	Letna denarna vrednost predpisanih antidepresivov .....	32
1.3.2.	Letna denarna vrednost predpisanih antidepresivov glede na ATC skupine .....	32
1.3.3.	Letna denarna vrednost posameznih predpisanih antidepresivov .....	33
1.3.4.	Denarna vrednost recepta.....	34
1.3.5.	Denarna vrednost definiranega dnevnega odmerka antidepresiva.....	35
1.4.	<b>ANALIZA OSEB PREJEMNIKOV ANTIDEPRESIVOV.....</b>	<b>36</b>
1.4.1.	Število oseb z vsaj enim predpisanim receptom z antidepresivom v letu.....	36
1.4.2.	Demografske značilnosti prejemnikov antidepresivov .....	36
1.4.3.	Število predpisanih receptov na osebo v letu.....	39
1.4.4.	Letno število predpisanih različnih antidepresivov na osebo .....	40
1.4.5.	Denarna vrednost receptov na osebo .....	40
	<b>2. ANALIZA VRSTE TERAPIJE Z ANTIDEPRESIVI.....</b>	<b>41</b>
2.1.	VRSTE TERAPIJE Z ANTIDEPRESIVI SKUPINE OSEB LETA 2003 .....	41
2.2.	ANALIZA TRENTA KOMBINIRANEGA PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV .....	43
2.3.	ANALIZA ZAMENJAV MED ANTIDEPRESIVI.....	45
2.3.1.	Trend zamenjav antidepresivov .....	45
2.3.2.	Zamenjave med antidepresivi skupine oseb leta 2003 .....	48
2.4.	ANTIDEPRESIVI PREDPISANI NA PRVEM RECEPTU V LETU 2006.....	50
	<b>3. ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI Z ANTIDEPRESIVI .....</b>	<b>51</b>
3.1.	ŠTEVILO DNI MED ZAPOREDNO PREDPISANIMI RECEPTI .....	51
3.2.	EPIZODE TERAPIJE Z ANTIDEPRESIVI.....	52
3.3.	OCENA Z NAVODILI SKLADNE UPORABE ANTIDEPRESIVOV .....	60
	<b><u>V. RAZPRAVA.....</u></b>	<b><u>62</u></b>
1.	<b>KOMENTAR NA KOLIČINSKO ANALIZO PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV .....</b>	<b>62</b>
2.	<b>KOMENTAR NA ANALIZO VRSTE TERAPIJE Z ANTIDEPRESIVI.....</b>	<b>64</b>
3.	<b>KOMENTAR NA ANALIZO VZTRAJANJA NA TERAPIJI Z ANTIDEPRESIVI .....</b>	<b>65</b>
	<b><u>VI. SKLEPI.....</u></b>	<b><u>69</u></b>
	<b><u>VII. LITERATURA .....</u></b>	<b><u>70</u></b>
	<b><u>VIII. PRILOGA.....</u></b>	<b><u>76</u></b>

## KAZALO SLIK

SLIKA 1: OSNOVNI MEHANIZMI DELOVANJA ANTIDEPRESIVOV (PRIREJENO PO VIRU 8).....	2
SLIKA 2: FAZE ZDRAVLJENJA EPIZODE DEPRESIJE Z MOŽNIMI RAZPLETI ZDRAVLJENJA (PRIREJENO PO VIRU 39). .....	14
SLIKA 3: IZSEK ZBIRKE PODATKOV S SPREMENLJIVKAMI, KI SO BILE UPORABLJENE V POSTOPKIH. ....	17
SLIKA 4: OPREDELITEV EPIZODE PO KRITERIJU A (ŠTEVILO DNI MED IZDAJAMA $< 2 \times$ ŠT. DDD) IN KRITERIJU B (ŠTEVILO DNI MED IZDAJAMA $< 120$ DNI) TER PRIKAZ IZRAČUNA DOLŽINE TERAPIJE EPIZODE.....	24
SLIKA 5: ŠTEVILO OSEB SKUPINE OSEB LETA 2003 GLEDE NA VRSTO TERAPIJE V OBDOBJU 2003–2006.....	42

## KAZALO PREGLEDNIC

PREGLEDNICA I: ANTIDEPRESIVI V ZDRAVILIH, KI SO IMELA DOVOLJENJE ZA PROMET V SLOVENIJI V LETIH 2002–2006, RAZDELJENI PO ATC KLASIFIKACIJSKEM SISTEMU.....	4
PREGLEDNICA II: ŠTEVILO PREDPISANIH RECEPTOV Z ANTIDEPRESIVI V OBDOBJU 2002–2006. ....	26
PREGLEDNICA III: LETNI DELEŽI (%) RECEPTOV GLEDE NA ATC SKUPINE ANTIDEPRESIVOV V OBDOBJU 2002– 2006. ....	27
PREGLEDNICA IV: DELEŽ (%) PREDPISANIH RECEPTOV GLEDE NA POSAMEZNE ANTIDEPRESIVE. ....	28
PREGLEDNICA V: LETNO ŠTEVILO PREDPISANIH DDD ANTIDEPRESIVOV NA RECEPTIH V OBDOBJU 2002–2006. .....	29
PREGLEDNICA VI: LETNO ŠTEVILO PREDPISANIH DDD GLEDE NA POSAMEZNE ANTIDEPRESIVE V OBDOBJU 2002–2006. ....	30
PREGLEDNICA VII: POVPREČNO ŠTEVILO DEFINIRANIH DNEVNIH ODMERKOV NA RECEPTU V OBDOBJU 2002– 2006. ....	30
PREGLEDNICA VIII: NAJPOGOSTEJŠA ŠTEVILA PREDPISANIH DDD V LETU 2002 IN 2006 (ŠTEVILO PREDPISANIH RECEPTOV IN DELEŽ (%) GLEDE NA VSE PREDPISANE RECEPTE). ....	31
PREGLEDNICA IX: LETNA DENARNA VREDNOST RECEPTOV IN LEKARNIŠKIH STORITE V EVRIH V OBDOBJU 2002–2006. ....	32
PREGLEDNICA X: LETNE DENARNE VREDNOSTI ANTIDEPRESIVOV V EVRIH V OBDOBJU 2002–2006.....	34
PREGLEDNICA XI: POVPREČNE DENARNE VREDNOSTI RECEPTA IN LEKARNIŠKE STORITVE V EVRIH. ....	34
PREGLEDNICA XII: POVPREČNA DENARNA VREDNOST DEFINIRANEGA DNEVNEGA ODMERKA POSAMEZNEGA ANTIDEPRESIVA V EVRIH V OBDOBJU 2002–2006. ....	35
PREGLEDNICA XIII: ŠTEVILO OSEB Z VSAJ ENIM PREDPISANIM RECEPTOM Z ANTIDEPRESIVOM V LETU. ....	36
PREGLEDNICA XIV: POVPREČNA STAROST PREJEMNIKOV ANTIDEPRESIVOV V OBDOBJU 2002–2006. ....	36
PREGLEDNICA XV: ŠTEVILO PREJEMNIKOV ANTIDEPRESIVOV V OBDOBJU 2002–2006 PO STAROSTNIH KATEGORIJAH. ....	37
PREGLEDNICA XVI: ŠTEVILO OSEB NA 1000 PREBIVALCEV ENAKEGA SPOLA Z VSAJ ENO IZDAJO ANTIDEPRESIVA V LETU 2006 PO STATISTIČNIH REGIJAH. ....	38
PREGLEDNICA XVII: ŠTEVILO PREJEMNIKOV ANTIDEPRESIVOV NA 1000 PREBIVALCEV PO STATISTIČNIH REGIJAH GLEDE NA STAROSTNE KATEGORIJE IN SPOL V LETU 2006.....	39
PREGLEDNICA XVIII: POVPREČNO LETNO ŠTEVILO PREDPISANIH RECEPTOV NA OSEBO V OBDOBJU 2002–2006. .....	39
PREGLEDNICA XIX: LETNO ŠTEVILO PREDPISANIH RAZLIČNIH ANTIDEPRESIVOV NA OSEBO V OBDOBJU 2002– 2006. ....	40
PREGLEDNICA XX: LETNA DENARNA VREDNOST V EVRIH PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV NA OSEBO V OBDOBJU 2002–2006. ....	40
PREGLEDNICA XXI: ŠTEVILO OSEB Z VSAJ ENO PREDPISANO KOMBINACIJO ANTIDEPRESIVOV V LETU. ....	43
PREGLEDNICA XXII: ŠTEVILO OSEB IN ŠTEVILO RECEPTOV Z ZAMENJAVO GLEDE NA ATC SKUPINO ANTIDEPRESIVA IN POSAMEZNE UČINKOVINE V LETU V OBDOBJU 2002–2006. ....	46
PREGLEDNICA XXIII: DELEŽ (%) NAJPOGOSTEJŠIH POSAMEZNIH ZAMENJAV MED ANTIDEPRESIVI GLEDE NA VSE ZAMENJAVE MED ZAPOREDNO PREDPISANIMI RECEPTI OSEBI V LETU. ....	48
PREGLEDNICA XXIV: ZAPOREDNO PREDPISANI RECEPT OSEBI OB PRVI ZAMENJAVI ANTIDEPRESIVA. ....	49
PREGLEDNICA XXV: DELEŽ POSAMEZNIH NAJPOGOSTEJŠIH PRVIH ZAMENJAV ANTIDEPRESIVOV SKUPINE OSEB LETA 2003. ....	49
PREGLEDNICA XXVI: DELEŽ PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV GLEDE NA ATC SKUPINO PRVIČ V LETU 2006... ..	50
PREGLEDNICA XXVII: DELEŽI PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV NA PRVIH RECEPTIH OSEBAM V LETU 2006.....	50

PREGLEDNICA XXVIII: PRIMERJAVA ŠTEVILA OSEB S TERAPIJO POSAMEZNE EPIZODE DEFINIRANE PO TREH KRITERIJIH DOPUSTNEGA ŠTEVILA DNI (A: ŠTEVILO DNI <math>2 \times \text{št. DDD}</math>, B: ŠTEVILO DNI <math>< 120</math>, C: ŠTEVILO DNI <math>< 155</math>).	52
PREGLEDNICA XXIX: DOLŽINA TERAPIJE EPIZOD V DNEVIH.	53
PREGLEDNICA XXX: P VREDNOSTI TESTOV STATISTIČNE ZNAČILNOSTI KRIVULJ PRIKAZANIH NA GRAFU 14.	54
PREGLEDNICA XXXI: ŠTEVILO OSEB S PRVO EPIZODO Z VZTRAJANJEM PO KRITERIJIH A, B, C GLEDE NA STAROSTNE KATEGORIJE.	56
PREGLEDNICA XXXII: ŠTEVILO OSEBE S PRVO EPIZODO Z VZTRAJANJEM GLEDE NA ATC SKUPINO PREDPISANEGA ANTIDEPRESIVA.	58
PREGLEDNICA XXXIII: ŠTEVILO OSEB GLEDE NA RAZMERJE PONOVIH IZDAJ.	61
PREGLEDNICA XXXIV: DELEŽ OSEB RAZMERJA PONOVIH IZDAJ GLEDE NA ATC SKUPINE PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV.	61

## KAZALO GRAFOV

GRAF 1: TREND NAJPOGOSTEJE PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV V OBDOBJU 2002–2006 V TISOČIH RECEPTOV.	28
GRAF 2: TREND LETNEGA ŠTEVILA PREDPISANIH DDD ANTIDEPRESIVOV GLEDE NA ATC SKUPINO V MILIJONIH V OBDOBJU 2002–2006.	29
GRAF 3: ŠTEVILO DEFINIRANIH DNEVNIH ODMERKOV ANTIDEPRESIVOV NA RECEPTIH V LETU 2002 IN 2006.	31
GRAF 4: LETNA DENARNA VREDNOST PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV GLEDE NA ATC SKUPINO V MILIJONIH EVROV V OBDOBJU 2002–2006.	33
GRAF 5: ŠTEVILO OSEB PO STAROSTI, KATERIM JE BIL V LETU PREDPISAN VSAJ EN RECEPT Z ANTIDEPRESIVOM.	36
GRAF 6: ŠTEVILO OSEB NA 1000 PREBIVALCEV Z VSAJ ENO IZDAJO ANTIDEPRESIVA V LETU 2006 PO STATISTIČNIH REGIJAH.	38
GRAF 7: DELEŽ POSAMEZNIH KOMBINACIJ DVEH ANTIDEPRESIVOV GLEDE NA ATC SKUPINE V OBDOBJU 2002–2006.	44
GRAF 8: POSAMEZNI ANTIDEPRESIVI, KI SO SE V OBDOBJU 2002–2006 POGOSTEJE PREDPISOVALI V KOMBINACIJAH.	44
GRAF 9: TREND POGOSTEJŠIH POSAMEZNIH KOMBINACIJE DVEH ANTIDEPRESIVOV V LETU 2002 IN 2006.	45
GRAF 10: DELEŽ OSEB Z VSAJ ENO ZAMENJAVO ANTIDEPRESIVA V LETU V OBDOBJU 2002–2006.	46
GRAF 11: DELEŽ NAJPOGOSTEJŠIH ZAMENJAV MED ANTIDEPRESIVI GLEDE NA ATC SKUPINE V OBDOBJU 2002–2006 (1-NESELEKTIVNI ZAVIRALCI PREVZEMA MONOAMINOV, 2-SELEKTIVNI ZAVIRALCI PREVZEMA SEROTONINA, 5-DRUGI ANTIDEPRESIVI).	47
GRAF 12: PRIMERJAVA ŠTEVILA DNI MED ZAPOREDNO PREDPISANIMI RECEPTI V LETIH 2002 IN 2006.	51
GRAF 13.: ŠTEVILO DNI MED ZAPOREDNO PREDPISANIMI RECEPTI SKUPINE OSEB LETA 2003 (PRIKAZ KRITERIJA B IN C OPREDELITVE EPIZODE).	52
GRAF 14: KAPLAN-MEIERJEVE KRIVULJE PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJEM IZRAČUNANE PO KRITERIJIH A, B IN C.	53
GRAF 15: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJE PO KRITERIJU A GLEDE NA SPOL OSEB.	54
GRAF 16: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJE PO KRITERIJU B GLEDE NA SPOL OSEB.	55
GRAF 17: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJE PO KRITERIJU C GLEDE NA SPOL OSEB.	55
GRAF 18: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJEM PO KRITERIJU A GLEDE NA STAROSTNE KATEGORIJE OSEB.	56
GRAF 19: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJEM PO KRITERIJU B GLEDE NA STAROSTNE KATEGORIJE OSEB.	57
GRAF 20: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJEM PO KRITERIJU C GLEDE NA STAROSTNE KATEGORIJE OSEB.	57
GRAF 21: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJEM PO KRITERIJU A GLEDE NA ATC SKUPINE PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV.	58
GRAF 22: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJEM PO KRITERIJU B GLEDE NA ATC SKUPINE PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV.	59
GRAF 23: KAPLAN-MEIERJEVA KRIVULJA PREŽIVETJA DOLŽINE TERAPIJE PRVE EPIZODE Z VZTRAJANJEM PO KRITERIJU C GLEDE NA ATC SKUPINE PREDPISANIH ANTIDEPRESIVOV.	59
GRAF 24: ŠTEVILO OSEB GLEDE NA VREDNOST RAZMERJA PONOVIH IZDAJ.	60
GRAF 25: DELEŽ OSEB RAZMERJA PONOVIH IZDAJ GLEDE NA STAROSTNE KATEGORIJE.	61

## SEZNAM OKRAJŠAV

ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem
CŽŠ	centralni živčni sistem
CYP450	encim citohrom P450
DDD	definirani dnevni odmerek
GIT	gastrointestinalni trakt
TCA	triciklični antidepresivi
MAO	encim monoaminooksidaza
MAOI	zaviralec monoaminooksidaze (monoamine oxidase inhibitors)
RIMA	zaviralci monoaminooksidaz tipa A (reversible inhibitors of monoamine oxidase)
SSRI	selektivni zaviralci prevzema serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors)
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije
WHO	World health organisation
5-HT	serotonin



## POVZETEK

Antidepresivi so med najpomembnejšimi zdravili sodobne psihofarmakoterapije. So heterogena skupina zdravil z različno kemijsko strukturo in različnimi mehanizmi delovanja. Poleg zdravljenja različnih vrst depresije se danes antidepresive uporablja tudi za zdravljenje drugih motenj, ki imajo podobne simptome.

Analizirali smo ambulantno predpisovanje antidepresivov v Sloveniji v obdobju 2002–2006 iz zbirke podatkov vseh ambulantno predpisanih zdravil, ki se vodi na nacionalni ravni, s pomočjo statističnega računalniškega programa SPSS. V ta namen smo razvili ustrezne postopke za analizo te zbirke podatkov.

Večino predpisanih receptov z antidepresivi je bilo na navaden zeleni recept ZZZS, od tega so bili na 65–71 % receptih predpisani antidepresivi skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina. V analiziranem obdobju se je povečalo število predpisanih receptov za 65 %, medtem ko se je število prejemnikov povečalo za 52 %. Na receptih se je zvišal delež predpisovanja antidepresivov skupine drugi antidepresivi, predvsem zaradi venlafaksina in mirtazapina, medtem ko je bil opazen trend zmanjševanja predpisovanja antidepresivov skupine neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov. Tako je bilo predpisano v letu 2006 11,8 definiranih dnevni odmerkov antidepresiva na Slovenca, denarna vrednost predpisanih antidepresivov pa je bila 15,4 milijona evrov. Povprečna starost prejemnikov se je zvišala na 55,3 leta v letu 2006, medtem ko je bilo ženskih prejemnic okoli 2/3 in 1/3 moških, v Zasavju pa so bile ženske prejemnice glede na populacijo visoko nad slovenskim povprečjem.

Ugotovili smo tudi, da je večino prejemnikov prejemale sočasno en antidepresiv. Osebe, katerim je bila sočasno predpisana kombinacija antidepresivov, so prejele po letu 2005 predvsem kombinacije antidepresivov skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina in drugih antidepresivov, medtem ko prejemniki, ki so bili deležni zamenjave antidepresivov, so prejeli v večini primerov zamenjave znotraj skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina.

Večino zaporedno predpisanih receptov je bila v 1–13 tedenskih razmikih. 23–37 % osebam je bil predpisan le en recept z antidepresivom med terapijo epizode bolezni, medtem ko so osebe z več predpisanimi recepti imele povprečno 9–10 mesecev dolgo terapijo z antidepresivi, ki se ni razlikovala med spoloma. Mladi so imeli krajše terapije kot odrasli in starostniki. Ravno tako so imele osebe na terapiji z antidepresivi skupine

neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov krajše dolžino terapije kot ostali. Ocenili smo tudi, da je okoli 50 % oseb prejelo antidepresive skladno z navodili.

V zbirki podatkov bi bila predvsem potrebna podatka o namenu izdaje zdravila (antidepresivi se izdajajo za več različnih indikacij) ter predpisani dnevni odmerek zdravila za te vrste analiz.

**ABSTRACT**

Antidepressants are one of the most important medicines in psychopharmacotherapy. They are a heterogeneous group of medicines with different chemical structures and mechanisms of action. Antidepressants are nowadays used for the treatment of depression and other diseases with similar symptoms.

We analyzed the outpatient prescriptions of antidepressants in Slovenia for the period 2002-2006 in the national database of all outpatient prescriptions. For the analysis, we used SPSS, a program for statistical analysis, and for this purpose we developed a specific syntax.

Most prescriptions were prescribed on ordinary green prescription forms issued by the ZZZS. Selective serotonin reuptake inhibitors were prescribed in 65-71 % of these cases. In the analysis period, the number of prescriptions increased by 65 % and the number of patients increased by 52 %. The share of prescribed antidepressants from the group 'other antidepressants' increased, mostly because of venlafaxine and mirtazapine. On the other hand, the share of the non-selective monoamine reuptake inhibitors group decreased in the same period. In 2006, 11.8 defined daily doses of antidepressants were prescribed per inhabitant and the costs for all prescribed antidepressants amounted to 15.4 million Euros. The average age of patients in 2006 was 55.3 years. Among the patients, 2/3 were females and 1/3 males; in the Zasavje region, the number of female patients was high above the Slovenian average.

Most of the patients were treated with monotherapy. Antidepressants from the selective serotonin reuptake inhibitors group and the group 'other antidepressants' were in most cases prescribed in various combinations after 2005. During the analysis period, the switching of antidepressants mostly occurred between antidepressants inside the selective serotonin reuptake inhibitors group.

Most consecutive prescriptions for the same patient were prescribed in 1-13 week intervals. 23-37 % of the patients received only one prescription during the treatment of an episode of illness, while the duration of treatment with antidepressants of the patients who received more than one prescription was 9-10 months. The duration was the same regardless of gender, however young patients had shorter treatments than older. Also, patients who were treated with antidepressants from the non-selective monoamine reuptake

inhibitors group had shorter treatments than the others. We estimated that approximately 50 % of the patients did not use antidepressant drugs according to the treatment guidelines.

For these types of analyses, the information about why a drug is prescribed (for what indication) and the prescribed daily dose of the medicine would also be very useful.

## I. UVOD

Antidepresivi so med najpomembnejšimi zdravili sodobne psihofarmakoterapije. Mnogim ljudem pomagajo preživeti v tekmovalnosti današnjega časa, oziroma olajšajo breme meril, ki jih postavlja sodobna družba. Stanja, ki jih zdravimo, so deloma značilnost razvitega sveta, vendar razvoj v okviru globalizacije napoveduje soočenje s podobnimi težavami v prihodnje tudi v slabše razvitih državah. So heterogena skupina zdravil z različno kemijsko strukturo in različnimi mehanizmi delovanja. Skupno jih povezuje, kot pove že samo ime, ugodno delovanje na simptome depresije, in sicer izboljšanje razpoloženja in voljno-nagonskih funkcij, uravnoveženje psihomotorike, spanja, apetita in vegetativnih funkcij, zmanjšanje tesnobe in strahu ter odpravljanje depresivnih miselnih vsebin. Poleg zdravljenja različnih vrst depresije, se danes antidepresive uporablja tudi za zdravljenje drugih motenj, ki imajo podobne simptome.

### 1. RAZVOJ ANTIDEPRESIVOV

V petdesetih letih so pri iskanju novih antipsihotikov sintetizirali imipramin in "nehote" ugotovili antidepresivno delovanje, ki je tako postal temeljni kamen za razvoj tricikličnih antidepresivov. Prav tako so nekaj let pred tem (leta 1951) pri razvoju tuberkulostatikov odkrili iproniazid, ki je pri bolnikih s tuberkulozo, pri katerih je bil uporabljen kot terapevtsko sredstvo, povzročal evforijo in stimulacijske učinke. Bolniki s tuberkulozo so postali boljše volje, kar sicer ni bilo pričakovati. Naslednje leto je Zeller s sodelavci ugotovil, da iproniazid zavira delovanje encima monoaminoooksidaza. Prve klinične študije o učinkovitosti antidepresivov v petdesetih letih so bile neprepričljive, saj ni bilo ustreznega taksonomskega modela razpoloženskih motenj. Šele ustrezna klasifikacija motenj razpoloženja in anksioznih motenj je privedla do učinkovitejšega raziskovanja vloge antidepresivov v klinični praksi in boljšega poznavanja njihove farmakologije in psihobiologije (1, 2). V sedemdesetih letih so, kot prvi razred racionalno načrtovanih učinkovin v psihiatriji, odkrili selektivne zaviralce prevzema serotonina. Prva učinkovina tega razreda zimelidín (patentiran 1972, registriran na tržišču 1982) je bil zaradi neželenih učinkov (možen razvoj sindroma Guillain-Barré) kmalu umaknjen s tržišča. Skoraj istočasno je bil odkrit fluoksetin (Prozac), vendar je bil prvič registriran šele 1987, z njim pa se je začela široka uporaba antidepresivov (1, 3, 4, 5). Vse do danes so bili

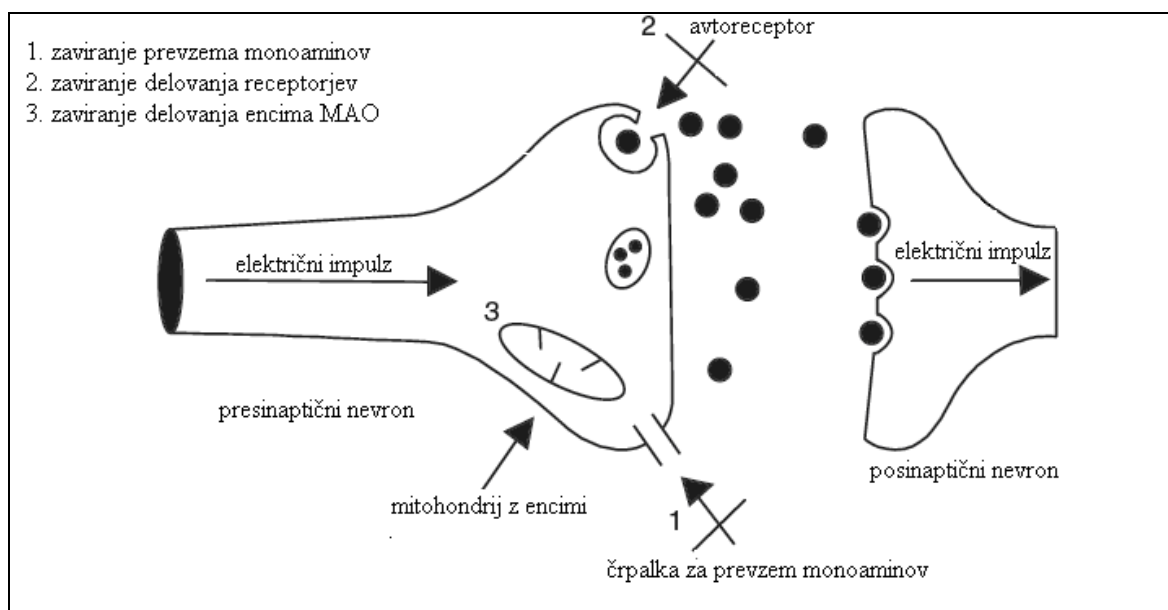
razviti še drugi razredi antidepresivov, ki z različnimi mehanizmi delovanja predvsem zvišujejo nivo monoaminov (serotonin, noradrenalin, dopamin) v centralnem živčnem sistemu.

Dandanes se v raziskavah novih antidepresivov usmerjajo na tarče, kjer je hitrejši nastop delovanja in višja učinkovitost. Tako se iščejo potencialni novi antidepresivi na osnovi delovanja citokinov, neurokininov, CREB in BDNF proteinov, NMDA receptorjev, GABA in nevroaktivnih steroidov, opioidov in kolcistokinina (CCK), histamina, blokade kalijevih kanalov, NOS inhibitorjev, ligandov imidazolinskega receptorja, nikotina in šentjanževke. Te mnoge tarče direktno ali indirektno povečujejo stopnjo monoaminov v CŽS (6). Prav tako so potencialni antidepresivi tudi učinkovine, ki preprečujejo zaviranje mezolimbičnega dopaminskega transporta (7).

## 2. DELOVANJE IN DELITEV ANTIDEPRESIVOV

Večina terapevtskih in neželenih učinkov antidepresivov se dogaja na ravni sinapse, kjer en nevron komunicira z drugim ali pa z drugim tipom celice. Antidepresivi spreminjajo obseg delovanja nevrottransmitterjev preko sinaps na različne načine (Slika 1):

- zavirajo ponovni prevzem aminov oziroma nevrottransmitterjev,
- zavirajo encime, ki vplivajo na razgradnjo nevrottransmitterjev,
- delujejo na receptorje oziroma na vezavo nevrottransmitterjev (2).



Slika 1: Osnovni mehanizmi delovanja antidepresivov (prirejeno po viru 8).

V diplomski nalogi smo uporabili za prevod angleške besede "uptake" oziroma "reuptake" besedo prevzem oziroma ponovni prevzem, ker je ta termin uporabljen v Registru zdravil RS (9). Možno je prevajati tudi kot privzem oziroma ponovni privzem, kot je to priporočeno v Slovenskem medicinskem slovarju (10).

Dosedanje raziskave kažejo, da imajo učinkovine, ki primarno delujejo na serotonin in učinkovine, ki primarno delujejo na noradrenalin, podobno antidepresivno učinkovitost pri odpravljanju simptomov depresije (11). Antidepresivi izkazujejo terapevtsko učinkovitost le po daljši terapiji po nastanku prilagoditvenih sprememb centralnega monoaminonergičnega prenosa (7).

Zaradi različnosti antidepresivov je enoten logičen pregled težak in se ponujajo mnogotere razvrstitve (farmakološka, strukturna, ATC-klasifikacija ...). Svetovna zdravstvena organizacija priporoča anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem (ATC klasifikacija), ki deli zdravila v petstopenjski lestvici. ATC klasifikacijski sistem je uraden sistem tudi v Registru zdravil RS (9). Antidepresivi (ATC = N06A) so zajeti v tretji stopnji, skupine antidepresivov v četrti stopnji in posamezne učinkovine v peti stopnji delitve. Tako spadajo antidepresivi v prvi oziroma drugi stopnji delitve med pripravke z delovanjem na živčevje oziroma psihoanaleptike:

N – Pripravki z delovanjem na živčevje,

N06 – Psihoanaleptiki,

N06A – Antidepresivi.

V Preglednici I je prikazana delitev antidepresivov v skupine po ATC klasifikaciji in posamezne učinkovine, katere so se nahajale v zdravilih, ki so imela dovoljenje za promet v Sloveniji v obdobju 2002–2006. To delitev smo uporabili tudi v diplomskem delu, medtem ko je prikazana še delitev v farmakološke skupine antidepresivov, ki temelji predvsem na farmakološkem delovanju učinkov, s tem pa deli antidepresive v več skupin kot pa ATC klasifikacija.

#### **Delitev antidepresivov v farmakološke skupine:**

- triciklični antidepresivi – TCA: (amitriptilin, doksepin, maprotilin, klomipramin),
- selektivni zaviralci prevzema serotonina – SSRI: (escitalopram, citalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin),
- zaviralci prevzema noradrenalina – NRI: (reboksetin),

- noradrenergični in selektivni serotoninski antidepresivi – NaSSA: (mianserin, mirtazapin),
- serotoninski antagonisti in zaviralci prevzema serotonina – SARI: (trazodon),
- zaviralci prevzema serotonina in noradrenalina – SNRI: (duloksetin, venlafaksin),
- zaviralci prevzema noradrenalina in dopamina – NDRI,
- povečevalci serotoninskega prevzema: (tianeptin),
- zaviralci monoaminoooksidaze – MAOI: (ireverzibilni, reverzibilni (moklobemid)),
- antidepresivi rastlinskega izvora: (šentjanževka).

**Preglednica I: Antidepresivi v zdravilih, ki so imela dovoljenje za promet v Sloveniji v letih 2002–2006, razdeljeni po ATC klasifikacijskem sistemu.**

<b>učinkovina</b>	<b>ATC</b>
<b>neselektivni zaviralci prevzema monoaminov (ATC = N06AA)</b>	
klomipramin	N06AA04
amitriptilin	N06AA09
doksepin	N06AA12
maprotilin	N06AA21
<b>selektivni zaviralci prevzema serotonina (ATC = N06AB)</b>	
fluoksetin	N06AB03
citalopram	N06AB04
paroksetin	N06AB05
sertralin	N06AB06
fluvoksamin	N06AB08
escitalopram	N06AB10
<b>zaviralci monoaminoooksidaz tipa A (ATC = N06AG)</b>	
moklobemid	N06AG02
<b>antidepresivi rastlinskega izvora (ATC = N06AW)</b>	
zel šentjanževke	N06AW01
<b>drugi antidepresivi (ATC = N06AX)</b>	
mianserin	N06AX03
trazodon	N06AX05
mirtazapin	N06AX11
tianeptin	N06AX14
venlafaksin	N06AX16
reboksetin	N06AX18
duloksetin	N06AX21



### 3. SKUPINE ANTIDEPESIVOV PO ATC KLASIFIKACIJI

#### 3.1. Neselektivni zaviralci ponovnega prevzema monoaminov (N06AA)

Za poimenovanje neselektivnih zaviralcev ponovnega prevzema monoaminov se uporablja tudi ime triciklični antidepressivi (TCA). Glowinski in Axelrod sta leta 1964 odkrila, da TCA zavirajo presinaptični prevzem neurotransmiterskih aminov v možganih (12). Z vezavo na črpalko, ki vrača monoamine iz sinapse v presinaptični nevron, blokirajo aktivni transport prevzema noradrenalina in serotonina. Po zaviranju prevzema sledijo spremembe občutljivosti pre- in po-sinaptičnih receptorjev. Zmanjšanje občutljivosti presinaptičnih  $\alpha_2$  receptorjev povzroči povečanje nastanka noradrenalina. Te receptorske spremembe in zaviranje prevzema prenašalcev verjetno skupaj povzročijo antidepressiven odgovor, ki nastane šele nekaj tednov po začetku terapije. Poleg tega v manjši meri zavirajo še muskarinske holinergične (M1) receptorje, histaminske (H1) receptorje in  $\alpha_1$  adrenoreceptorje v centralnem in perifernem živčevju, ki vplivajo predvsem na stranske učinke (13).

Večina antidepressivov te skupine ima triciklično oziroma tetraciklično molekularno strukturo, podobno farmakokinetiko in tudi stranske učinke, učinkovine pa se med seboj razlikujejo v afiniteti do posameznih receptorjev. TCA se hitro absorbirajo po peroralni aplikaciji in se močno vežejo na plazemske albumine (90–95 %). Metabolizem poteka večinoma z encimi citohrom P450 (predvsem CYP2D6) preko demetilacije tercialnih aminov do sekundarnih, hidroksilacije, glukoronidacije in nato sekrecije v urin (13). Zaradi relativno dolgega razpolovnega časa (od 10 do 70 ur) je možno jemanje zdravila enkrat dnevno (1).

Kljub dobri učinkovitosti je uporaba omejena zaradi več stranskih učinkov. Povzročajo možne antiholinergične in hipotenzivne stranske učinke, motnje delovanja srca ter potencialno toksičnost ob prevelikem odmerjanju, kar je zelo pomembno pri suicidalnih depresivnih bolnikih (14). Posledica afinitete do muskarinskih receptorjev so suha usta, motnje vida, zaprtje, zastoj urina, tahikardija, motnje spomina predvsem pri starostnikih in možnost delirija. Delovanje na histaminske H1 receptorje pa lahko povzroča dvig telesne teže (13). Zaradi možnega poslabšanja stanja bolnikov s kardiovaskularnimi motnjami, saj lahko povzročajo aritmijo, motnje srčnega prevajanja ter ortostatsko hipotenzijo, je pri njih priporočljiva uporaba drugih antidepressivov (predvsem SSRI) (15). Pri motnjah spanja (nespečnost) in apetita (neješčnost) izkoriščamo stranske učinke te skupine, ki so pri

omenjenih simptomih depresije koristni. Sedacija je stranski učinek, ki ga TCA povzročajo z vplivom na histaminski, holinergični in serotoninski sistem, vendar na ta stranski učinek bolniki sčasoma razvijejo toleranco (13). Pri moških lahko povzročajo motnje erekcije, ejakulacije in libida, pri ženskah pa motnje orgazma. Pri bolnikih z bipolarno motnjo prejetje TCA v depresivni fazi lahko razpoloženje ne samo izboljša, ampak ga tudi prevesi in sproži manično epizodo. Zaradi številnih možnih stranskih učinkov se TCA uporabljajo predvsem, če bolniki ne prenašajo drugih antidepresivov, oziroma so drugi antidepresivi pri zdravljenju neučinkoviti. TCA se bolnikom uvaja in ukinja postopoma, da je omogočeno prilagajanje celotnega organizma na spremembe in se izognemo odtegnitvenim reakcijam (zvečana anksioznost, nemir, znojenje, diareja, delirij, manična stanja), ki sicer redko predstavljajo resnejši klinični problem (1, 2).

### **3.2. Selektivni zaviralci prevzema serotonina (N06AB)**

Selektivni zaviralci prevzema serotonina se predvsem selektivno in močneje vežejo na črpalko, ki vrača serotonin iz sinapse v presinaptični nevron, kot na črpalke, ki vračajo ostale monoamine v CZS ter s tem povečujejo nivo serotonina v sinapsi. Tako citalopram 3000-krat močneje zavira prevzem serotonina kot pa noradrenalina, oziroma 22000-krat močneje od prevzema dopamina (16). Do sedaj je bilo odkritih sedem vrst različnih serotoninskih receptorjev (5-HT1 do 5-HT7) ter več podvrst. V CZS so presinaptični somatodendritični avtoreceptorji na membranah celičnega telesa serotoninskih nevronov tipa 5-HT1A, ki ob aktivaciji s serotoninom preprečujejo njegovo nadaljnje izplavljanje v sinapso (negativna povratna zveza). Poleg presinaptičnih pa se posinaptični serotoninski receptorji (5-HT1A, 5-HT2, 5-HT3) nahajajo na serotoninskih in drugih (holinergičnih, dopaminskih, GABA-nergičnih ...) nevronih, ki pa imajo modulatorsko aktivnost (17). Po aplikaciji SSRI se zaradi zaviranja prevzema poveča nivo serotonina v sinapsi, to pa povzroči prekomerno aktivacijo 5-HT1A somatodendritičnih avtoreceptorjev, kar posledično pomeni zmanjšanje sproščanja serotonina v sinapso, vendar se v nekaj tednih zmanjša občutljivost in število teh receptorjev (regulacija navzdol). S tem se posledično poveča število impulzov depolarizacije vzdolž nevrona, kar povzroči sproščanje serotonina iz aksonskih veziklov, zato koncentracija serotonina v sinapsi narašča in postopoma povzroča regulacijo navzdol postsinaptičnih receptorjev, kar časovno sovpada z izboljšanjem klinične slike (8).

Antidepresivi te skupine se po absorpciji vežejo na plazemske proteine 50–90 % (najmanj se vežeta fluvoxamin in citalopram) (18). Vse učinkovine te skupine imajo razpolovne dobe 1–4 dni, tako da je omogočeno enkrat dnevno odmerjanje, kar omogoči boljše sodelovanje bolnika z navodili uporabe (3). Pri metabolizmu so pomembni izoencimi citohroma P450, vendar so zaradi velike intraindividualnosti med učinkovinami koncentracije v krvi zelo različne. Razen metabolita fluoksetina (N-demetilat fluoksetin) ostali nimajo aktivnih metabolitov. Zaradi možnega zaviranja nekaterih vrst citohromov (CYP2D6 – paroksetin, fluoksetin, sertralin, CYP1A2 in CYP2C19 – fluvoxamin, CYP2C19 in CYP2D6 – citalopram, escitalopram), lahko prihaja do interakcij z drugimi zdravili, v kolikor jih pacient prejema sočasno. To je tudi najpomembnejša razlika med učinkovinami te skupine (3, 19). Predvsem z encimom CYP2D6 se metabolizira še mnogo drugih zdravil, kot so tipični in atipični antipsihotiki (risperidon), antiaritmiki (flecainid), TCA (imipramin, amitriptilin), kodein, antihipertenzivi (nekateri  $\beta$ -blokatordi), zato je potrebna pazljivost pri predpisovanju (18).

SSRI so izbira za mnoge indikacije, kot so velika depresija, distimija, panična motnja, obsesivno-kompulzivna motnja, motnja prehranjevanja, motnja predmenstrualnega sindroma, bolečina pri diabetični nevropatiji, zaradi učinkovitosti, manj stranskih učinkov, tolerantnosti in relativne varnosti pri prevelikem odmerjanju. Seveda velja tudi za te antidepresive, tako kot za vsa zdravila, da jih nekateri slabše prenašajo, oziroma pri nekaterih bolnikih niso učinkoviti (16). Kljub temu, da SSRI delujejo selektivno in za razliko od TCA skorajda ne povzročajo antiholinergičnih, antihistaminskih in anti( $\alpha$ 1)adrenergičnih stranskih učinkov, imajo nekatere učinkovine potencialno afiniteto do določenih receptorjev, tako npr. sertralin kaže afiniteto do  $\alpha$ 1 adrenoceptorjev, paroksetin do muskarinskih, fluoksetin do 5-HT<sub>2C</sub> receptorjev, citalopram pa ima med temi antidepresivi najvišjo afiniteto do histaminskih receptorjev (18). Najselektivnejši SSRI je escitalopram (S-enantiomer citaloprama) s skoraj brez učinka na druge testirane receptorje. V primerjavi z drugimi antidepresivi ima splošno višjo stopnjo tolerance, nastop delovanja je relativno hiter in uporaba ima mnoge prednosti (cena – učinkovitost). Študije so pokazale, da je varen in dobro toleriran v kratkih in dolgih terapijah (20).

SSRI povzročajo več gastrointestinalnih težav (navzea, diareja, napenjanje, prebavne motnje) in stimulatorne stranske učinke kot TCA, ki so posledica povečanja serotonina v GIT in zasedanja serotonina posinaptičnih 5-HT<sub>3</sub> receptorjev v CZS. Možni so tudi glavobol, sedacija, insomija, sprememba telesne teže, motnje spomina, parestezija,

motnje spolnosti in evforija. Večina jih je prehodne dobe in po 2–4 tednih izginejo (16, 18, 21). Med spolnimi motnjami prihaja do zmanjšanja libida pri obeh spolih, motenj erekcije, ejakulacije in orgazma pri moških ter zmanjšanje ali odsotnost orgazma pri ženskah (16). Glavobol je lahko posledica zdravljenja s SSRI, po drugi strani pa ista zdravila uporabljajo pri profilaktičnem zdravljenju migrene. Možen je pojav serotoninskega sindroma (tahikardija, zmedenost, konvulzije, tremor, zvečan mišični tonus, mioklonizmi, halucinacije, hipertermija), ki je lahko pri sočasnem prejemanju MAOI zdravil celo smrten. Sindrom je posledica prevelike koncentracije serotonina v možganih in je povezan predvsem s sočasnim prejemanjem prekurzorjev serotonina, učinkovin, ki sproščajo serotonin, zaviralcev prevzema serotonina, MAO inhibitorjev, litija in nekaterih zeliščnih pripravkov (šentjanževka, ginseng ...). V večini primerov je ob nastanku sindroma prisotna kombinacija vsaj dveh vrst teh zdravil, med katerimi je vsaj eno iz skupine SSRI ali MAO inhibitor. V zelo redkih primerih lahko pride do nastanka tudi ob prejemanju le enega zdravila, predvsem ob nenadni prekinitvi terapije s SSRI učinkovinami (22). Vse učinkovine prehajajo placento (ter tudi v mleko), zato je zaradi možne teratogenosti potrebna pazljivost pri nosečnicah, ki potrebujejo antidepresivno terapijo (16).

### **3.3. Neselektivni zaviralci monoaminooksidaz (N06AF), zaviralci monoaminooksidaz tipa A (N06AG)**

Encim monoaminooksidaza je prisoten skorajda v vseh delih telesa, predvsem pa v jetrih, GIT in CŽŠ. Nahaja se intracelularno, pripet na zunanjo stran mitohondrijske membrane. Poznamo dva tipa encima: MAO-A in MAO-B. Aktivni encim MAO-A razgrajuje v presinaptičnih nevronih serotonin in noradrenalin, v manjši meri pa tudi dopamin (23). Učinkovine, ki zavirajo delovanje tega encima, posledično povečujejo koncentracijo serotonina in noradrenalina v možganih ter v manjši meri dopamina, to pa je povezano z antidepresivnim delovanjem. MAO-B metabolizira v CŽS predvsem dopamin, zato se zdravi z zaviranjem tega encima (selegilin) Parkinsonova bolezen (24).

Ločimo dve vrsti MAO zaviralcev z antidepresivnim delovanjem. Tradicionalni so neselektivni in ireverzibilni z imenom neselektivni zaviralci monoaminooksidaz (MAOI), ki se v Sloveniji ne uporabljajo več. Ireverzibilno zavirajo delovanje obeh tipov encimov, zato celice potrebujejo skoraj dva tedna za sintezo novih encimov in s tem povrnitev v normalno stanje. Obstajala je nevarnost nastanka hipertenzivne krize, v kolikor je bolnik zaužil hrano bogato z aminom tiramin (veliko se ga nahaja v siru, zato tudi tako imenovana

"cheese reaction"), ki ga sicer metabolizira predvsem MAO-A že v gastrointestinalnem traktu oziroma v jetrih, kar se ga absorbira. Neselektivne zaviralce so nadomestili varnejši selektivni reverzibilni zaviralci MAO-A, imenovani zaviralci monoaminooksidaz tipa A (RIMA), kamor spada moklobemid. Ti zaviralci se vežejo na encim reverzibilno, zato se ob višjih koncentracijah monoaminov odcepijo od encima in encim lahko ponovno razgrajuje amine, s tem pa ni nevarnosti za nastanek hipetrenzivne krize (1, 25). Primerjalne študije so pokazale, da je moklobemid enako učinkovit kot TCA oziroma SSRI pri odpravljanju simptomov depresije. Ravno tako je učinkovit pri podtipih depresije ter verjetnost pojava manije pri pacientih z bipolarno depresijo ni večja kot pri ostalih antidepresivih. Povzroča lahko nekatere stranske učinke, kot so vrtoglavica, navzea, insomija, vendar je zaradi nepovzročanja antiholinergičnih in antihistaminskih učinkov bolje toleriran kot TCA učinkovine. Manj pogosti so gastrointestinalni stranski učinki in motnje spolnosti kot pri SSRI učinkovinah, je pa tudi relativno varen pri prevelikem odmerjanju. Dietne omejitve glede vnosa tiramina so le pri zelo velikih odmerkih (čez 900 mg na dan). Deluje zaviralno na citochrome CYP1A2, CYP2C19 in CYP2D6, zato lahko prihaja do več klinično pomembnih interakcij med zdravili. Zaradi kratke plazemske razpolovne dobe ga lahko po 24 urah zamenjamo z alternativno učinkovino. Možno ga je tudi kombinirati z drugimi antidepresivi, kot so SSRI, vendar se priporoča manjši začetni odmerek in večja pozornost do pacienta, zaradi možnega nastanka serotoninskega sindroma (26).

### **3.4. Drugi antidepresivi (N06AX)**

V skupino drugi antidepresivi spadajo učinkovine, ki sicer pripadajo različnim farmakološkim skupinam antidepresivov, ker imajo različne mehanizme delovanja, njihova glavna skupna značilnost pa je, da odpravljajo simptome depresije. Ob posameznih antidepresivih te skupine smo navedli, v katero farmakološko skupino pripadajo.

Venlafaksin in duloksetin spadata med zaviralce prevzema serotonina in noradrenalina. Venlafaksin v majhnih odmerkih deluje podobno kot SSRI, medtem ko je v višjih odmerkih prevladujoče zaviranje prevzema noradrenalina, duloksetin pa enakomerno zavira prevzem obeh monoaminov. Venlafaksin kaže in vitro majhno afiniteto do  $\alpha$ 1-adrenoreceptorjev, H1-histaminskih in muskarinskih receptorjev, vendar ne povzroča stranskih učinkov, ki so značilni za skupino TCA, prav tako pa duloksetin ne povzroča stranskih učinkov, ki so značilni za druge antidepresive (17, 27). Zaradi relativno kratke

razpolovne dobe (okoli 4 ure) je jemanje venlafaksina dva do trikrat dnevno, oziroma enkrat dnevno v farmacevtski obliki, ki zagotavlja podaljšano sproščanje (18). Duloksetin zavira encim citohrom CYP2D6, zato so možne interakcije z drugimi zdravili (27). Oba sta tudi učinkovita in z malo stranskimi učinki pri odpravljanju bolečine pri diabetični nevropatiji (17).

Trazodon spada v skupino serotoninski antagonisti in zaviralci prevzema serotonina, ker deluje antagonistično na posinaptične 5-HT<sub>2A</sub> receptorje in šibko zavira prevzem serotonina (28). Za trazodon je značilno tudi zaviranje  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrenoreceptorjev in histaminskih (H<sub>1</sub>) receptorjev, zaradi česar ima močne sedativno-hipnotične učinke, ki jih lahko izrabljamo v terapevtske namene pri nespečnosti. Po letu 2003 ni več zdravila s trazodonom na slovenskem tržišču (2, 9).

Reboksetin spada med zaviralce prevzema noradrenalina, ker selektivno zavira delovanje črpalke za prevzem noradrenalina v presinaptični nevron. Metabolizira se predvsem preko encima citohrom CYP3A4 v jetrih, z razpolovno dobo 12 ur (28). Stranski učinki so povezani z delovanjem na adrenergične receptorje (spremembe krvnega tlaka, tremor, agiatacija ...) (2).

Mianserin in mirtazapin spadata med noradrenergične in selektivne serotoninske antidepresive. Delujeta antagonistično na presinaptične  $\alpha$ <sub>2</sub> adrenoreceptorje ter s tem v sinapsi zvišujeta koncentracijo noradrenalina in posledično tudi serotonina. Mianserin je bil eden prvih antidepresivov, ki so jim izboljšali varnostni profil pri prevelikem odmerjanju. Mirtazapin je analog mianserina (imata podobno molekularno strukturo) in zavira tudi posinaptične serotoninske receptorje (5-HT<sub>2</sub> in 5-HT<sub>3</sub>) in H<sub>1</sub> histaminske receptorje, kar lahko povzroča sedacijo ali pa povečanje telesne teže (1, 25, 28).

Tianeptin spada med povečevalce serotoninskega prevzema, ker povečuje ponovni prevzem serotonina, in torej deluje ravno obratno kot antidepresiviv skupine SSRI, vendar ima kljub temu antidepresivno delovanje, kar pa postavlja dvom o pravilnosti neurotransmitterske receptorske hipoteze nastanka depresije, oziroma se postavlja vprašanje, koliko je zares znanega o vzrokih za nastanek motenj razpoloženja in depresije.

Poleg tega nima pogostih stranskih učinkov kot antidepresivi skupine TCA (sedacija, vpliv na pozornost in spomin) ali SSRI (motnje spolnosti, navzea) (29).

### **3.5. Antidepresivi rastlinskega izvora (N06AW)**

*Hypericum perforatum* (šentjanževka) učinkuje antidepresivno, vendar mehanizem delovanja ni natančno pojasnjen. V Sloveniji spadajo zdravila, ki vsebujejo zel šentjanževke, med OTC zdravila, ki se jih izdaja brez recepta. V nekaterih državah (Nemčija) predpisujejo tudi zdravila s šentjanževko na recept za lažje oblike depresije, predvsem pri otrocih in adolescentih. Pri teh zdravilih je potrebna predvsem pazljivost, zaradi indukcije nekaterih jetrnih encimov, kar lahko pospeši metabolizem ostalih sočasno prejetih zdravil (6, 30).

## **4. UPORABA ANTIDEPRESIVOV**

Antidepresive se predpisuje pri vseh oblikah depresije (depresivne epizode in ponavljajoče depresivne motnje) in pri dolgotrajni anksioznosti. Pri bipolarni afektivni motnji so zdravilo prve izbire stabilizatorji razpoloženja (litijev karbonat, karbamazepin, valproat, ...). Če ti ne zadostujejo, se hipomanične oziroma manične faze zdravijo z antipsihotiki, intenzivne depresivne epizode, ki motijo dnevno bolnikovo funkcioniranje, pa z antidepresivi. Z antidepresivno terapijo (predvsem SSRI) se zdravi tudi distimijo in druge neopredeljene razpoloženjske motnje, kjer je prisoten depresivni sindrom, panično motnjo, obsesivno-kompulzivno motnjo, motnje prehranjevanja, socialno fobijo, motnje predmenstrualnega sindroma, fobične anksiozne motnje z agorafobijo, postravmatsko stresno motnjo, mešane anksiozne in depresivne motnje in druge mešane in neopredeljene anksiozne motnje (16). S sedirajočimi stranskimi učinki (predvsem TCA, trazodon in mianserin) omogočajo antidepresivi tudi boljši spanec. Nekateri SSRI (npr. paroksetin) pa uspešno blažijo tudi posamezne spolne disfunkcije (prezgodnja ejakulacija).

## **5. DEPRESIJA**

Glavna indikacija antidepresivov je zdravljenje depresije. Poznamo dva glavna tipa depresije:

- velika (unipolarna) depresija,
- bipolarna depresija (izmenjujeta se depresivna faza in faza manije).

Prvo hipotezo o nastanku depresije je postavil Schildkraut leta 1965 in se glasi: "Nekatere, če ne vse vrste depresije, so povezane z relativnim pomanjkanjem kateholaminov,

predvsem noradrenalina, na funkcionalno pomembnih adrenergičnih receptorjih v možganih. Manija pa je verjetno pogojena s presežkom le teh aminov," (31) vendar je preveč enostavna za razlago kompleksnosti depresije, zato obstajajo tudi druge hipoteze o etiopatogenezi depresije, kot so monoaminska hipoteza genske ekspresije ali pa nevrokininska hipoteza, vendar kljub temu še vedno ostajajo številne nejasnosti v zvezi z nastankom in zdravljenjem depresije.

Za veliko depresijo so značilni naslednji glavni simptomi:

- izguba interesa, zadovoljstva in veselja v praktično vseh aktivnostih vsaj 2 tedna zapored,
- motnje apetita in spanja,
- zmanjšanje koncentracije, libida in energije,
- nizko samospoštovanje in občutek krivde,
- pogoste misli o smrti ali samomoru,
- psihomotorične agitacije ali retardacije,
- občasni psihotični pojavi (blodnje, halucinacije),
- atipični pojavi prisotni pri starostnikih in otrocih/adolescentih (32).

Depresijo ocenjujemo najpogosteje po HAMD (the Hamilton depression rating scale, 1960) in MADRS (Montgomery-Asberg depression rating scale, 1970) lestvici, ki ocenjujeta število najpogostejših simptomov pri pacientih z veliko depresijo. To nista diagnostična instrumenta, ampak sta metodi obširnega pregleda tipa in velikosti prisotnih simptomov. Obe lestvici sta prestali znatni delež psihometričnih študij in sta sprejeti kot veljavni standard simptomov prisotnih pri študijah velike depresije. Primarno sta bili razviti kot orodje za ocenitev spremembe simptomov pri farmakoloških študijah učinkovin. HAMD je prvotno vsebovala 17 simptomov, naknadno pa so jo razširili na 24-stopenjsko, medtem ko MADRS sestavlja nabor le 10. simptomov. Primerjava obeh kaže na prekrivanje in dobro medsebojno koleracijo, kljub nekaterim razlikam (33).

Depresija je pomembna bolezen s podobnimi zdravstvenimi in družbenimi posledicami, kot so pri nekaterih kroničnih boleznih (diabetes, hipertenzija ...). Čeprav je različna prevalenca med državami, vplivajo na to tudi različne definicije, diagnostične metode in prag določitve bolezni. V Zahodni Evropi prizadene velika depresija 5–10 % populacije (34). Kljub relativno visoki prevalenci, rezultati različnih raziskav kažejo, da v mnogih državah ni prepoznano okoli 50 % primerov v primarni oskrbi (35). Kessler in sodelavci so v raziskavi ugotovili, da je bila življenjska prevalenca velike depresije v ZDA



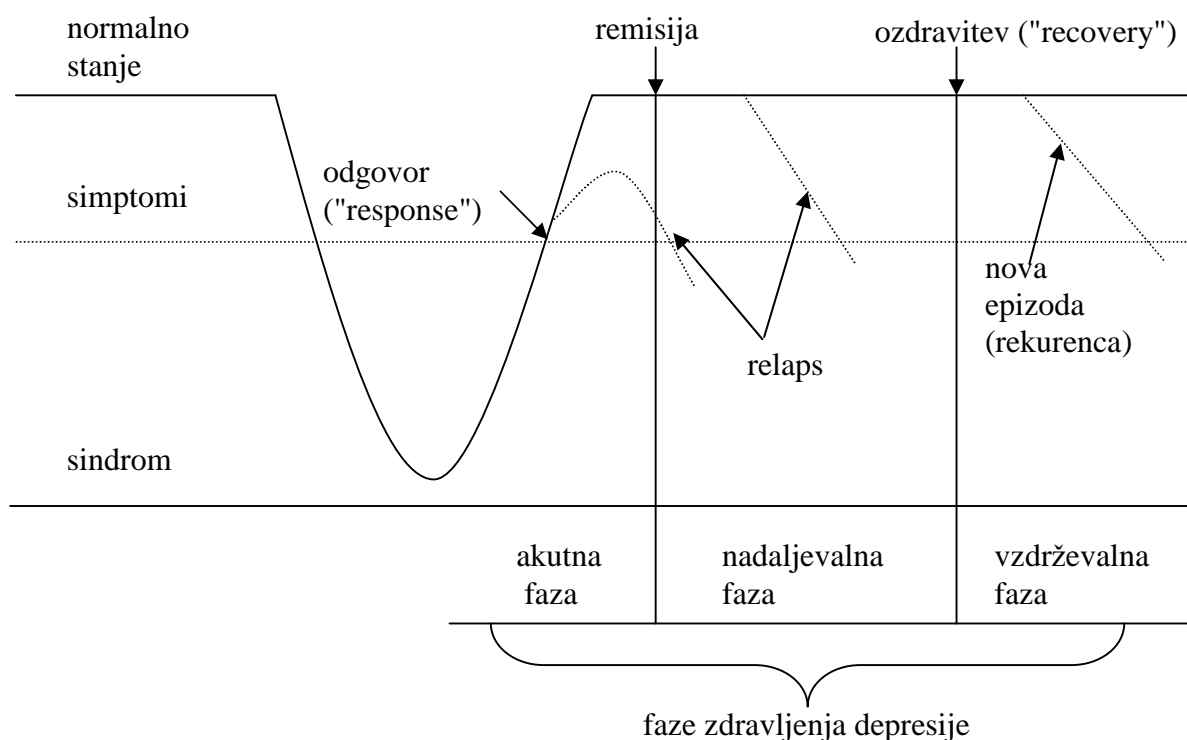
16,2 % in letna 6,6 % v letu 2001 in 2002. Le 21,7 % preučevanih oseb z veliko depresijo je poročalo o primerni terapiji v tekočem letu (36). Po raziskavah kar 20 % mladih do 18 leta doživi vsaj eno epizodo velike depresije. Depresivni mladostniki imajo povečano možnost za samomor, izostanka v šoli, zlorabe drog, nikotinske odvisnosti, debelosti, zgodnje nosečnosti in socialne izolacije. Raziskave študij kažejo, da SSRI lahko zmanjšajo simptome depresije pri otrocih in adolescentih, kljub omejenosti raziskav o učinkovitosti in varnosti v tej starostni skupini (37). Depresija je tudi glavni faktor tveganja za samomor, saj skoraj polovico pacientov v primarni oskrbi razvije samomorilno indicijo (34). Čeprav obstaja hipoteza, da naj bi posamezni oziroma vsi antidepresivi imeli možen suicidalen vpliv, je Möller s primerjavo študij vplivov posameznih antidepresivov ugotovil, da predvsem SSRI učinkovine povprečno najmočneje zmanjšajo suicidalne misli pri pacientih, predvsem v primerjavi s TCA. V nekaterih primerih, predvsem med otroci in adolescenti, pa se je povečala stopnja suicidalnih misli po prejemanju antidepresivov. SSRI in druge nove učinkovine imajo manjšo letalno toksičnost kot pa TCA v primeru prevelikega odmerjanja, zato je pomembna izbira teh učinkovin z nižjo toksičnostjo pri potencialno samomorilnih pacientih (38).

### **Terapija depresije**

Poleg farmakoterapije obstaja tudi psihoterapija zdravljenja depresije, predvsem v primeru komplementarne terapije ali lažjih oblik depresije ter elektrokonvulzivna terapija v primeru neučinkovitosti antidepresivov (34).

Antidepresivno zdravljenje bolezni poteka v treh fazah: *akutna, nadaljevalna, vzdrževalna faza*. Potek zdravljenja posamezne faze je prikazan na Sliki 2 skupaj z možnimi razpleti zdravljenja, ko so simptomi odpravljeni ali pa se povrnejo. V akutni fazi zdravljenja pacient začne s prejemanjem antidepresiva in se mu dnevni odmerek postopno zvišuje do optimalnega. Po 2–3 tednih nastane odgovor (ang. "response") na terapijo, s tem, da se začnejo simptomi depresije odpravljati in v nekaj nadaljnjih tednih pride do umika bolezenske simptomatike, pacient doseže remisijo. Običajno traja zdravljenje v akutni fazi 6 do 12 tednov. Temu sledi nadaljevalna faza zdravljenja, ker obstaja možnost, da se simptomi povrnejo, v kolikor zaključimo zdravljenje po akutni fazi. V nadaljevalni fazi pacient prejema enak dnevni odmerek antidepresiva, kot je bil optimalen odmerek v akutni fazi. V kolikor se pacientu v 4–9 mesecih terapije v nadaljevalni fazi ne povrnejo nikakršni simptomi depresije, prejema postopoma nižje dnevne odmerke antidepresiva in

zaključi zdravljenje. Šele sedaj je dosežena pacientova ozdravitev (ang. "recovery"). Če se pri pacientu v prvih dveh fazah zdravljenja ponovno pojavijo ali poslabšajo simptomi depresije, govorimo o relapsu, kar pomeni neuspešno zdravljena epizoda depresije in je potrebno spremeniti strategijo terapije. Osebe, ki so imele že več epizod depresije, kljub dosegu ozdravitve po prvih dveh fazah terapije ne zaključijo z zdravljenjem, ampak nadaljujejo s prejetjem enakega dnevnega odmerka antidepressiva še v tretji vzdrževalni fazi zdravljenja, da se jim prepreči pojavitev ponovne epizode depresije. V kolikor se simptomi ponovno pojavijo v tej fazi zdravljenja, je to opredeljeno kot nova epizoda depresije. Zdravljenje v vzdrževalni fazi lahko traja tudi nekaj let, ker je odvisno od rizika nastanka ponovne epizode. Prenehanje zdravljenja je prav tako postopno z nižanjem dnevnega odmerka antidepressiva (40). V kolikor se pacientu pogosto pojavljajo epizode depresije, je priporočljivo trajno zdravljenje, sicer pa se pri 50–85 % pacientov s prvo epizodo pojavi tudi ponovitev epizode depresije (41).



**Slika 2: Faze zdravljenja epizode depresije z možnimi razpleti zdravljenja (prirejeno po viru 39).**

Okoli 30 % pacientov z veliko depresijo se slabo ali se ne odzove na začetno terapijo antidepressiva, 60–75 % pacientom pa ostanejo simptomi, ali se ponovno pojavijo

med zdravljenjem (42). V kolikor ni izboljšanja simptomov, je priporočljivo pacientu zamenjati prvotno predpisani antidepresiv z antidepresivom z drugim mehanizmom delovanja. Pacientom, ki dosežejo delni umik simptomov, se prvotno predpisani antidepresiv, ki je v tem primeru delno učinkovit, kombinira z antidepresivom z drugim mehanizmom delovanja, ali pa se kombinira z zdravili, ki povečajo učinek antidepresiva (litij, buspirone) (43). Pri tem je potrebno biti pozoren na interakcije med zdravili pri komplementarnem zdravljenju, oziroma upoštevati čas eliminacije predhodne učinkovine pri zamenjavi.

8–20 % oseb z depresivno epizodo razvije bipolarno motnjo. Ti bolniki prejemajo antidepresiv le v obdobju depresivne simptomatike in nekaj tednov v fazi remisije, da se ne pojavi medikamentozno povzročen obrat v manijo. Najbolj varni antidepresivi so v tem primeru antidepresivi skupine SSRI, zlasti tisti s krajšo razpolovno dobo, medtem ko bolnik vseskozi prejema stabilizator razpoloženja (litij ali antikonvulziv valproat ali tipični ali atipični nevroleptik) (34).

Distimija je opredeljena kot kronični majhni depresivni simptomi prisotni vsaj 2 leti in se ravno tako zdravi z antidepresivi določen čas (40).

## **II. NAMEN DELA**

V diplomskem delu bomo skušali na podlagi predpisanih receptov, ki bodo v anonimizirani zbirki podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, analizirati ambulantno predpisovanje antidepresivov v Sloveniji v obdobju 2002–2006. Najprej bomo količinsko analizirali predpisane recepte z antidepresivi v zbirki podatkov za posamezno leto ter opredelili trend predpisovanja antidepresivov v izbranem petletnem obdobju. Tako nas bo zanimalo, koliko in kateri antidepresivi so se predpisovali, denarna vrednost in število predpisanih receptov ter demografski podatki oseb, katerim so bili predpisani antidepresivi. Nato bomo izbrali skupino oseb v zbirki podatkov, da bomo lahko podrobneje ugotovili vzorec predpisovanja antidepresivov. Ravno tako bomo raziskali trend kombiniranega predpisovanja antidepresivov in zamenjav med predpisanimi antidepresivi. Na koncu bomo skušali skupini oseb iz zbirke podatkov z razpoložljivimi metodami opredeliti posamezne epizode zdravljenja z antidepresivi, kot kontinuirano prejetje zdravila v določenem časovnem obdobju. Zanimala nas bo dolžina zdravljenja posamezne epizode, primerjava izbranih metod opredelitve epizode in razlike med dolžino zdravljenja posamezne epizode med posameznimi skupinami oseb glede na spol, starost in predpisane antidepresive. Poleg tega bomo skušali oceniti tudi z navodili skladno uporabo antidepresivov.

### III. MATERIALI IN METODE

Anonimizirano zbirko podatkov vseh ambulantno predpisanih zdravil, ki se vodi na nacionalni ravni, smo v elektronski obliki pridobili od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Osredotočili smo se na ambulantno predpisane antidepresive v tej elektronski zbirki podatkov v letih 2002–2006. Analizo smo opravili s pomočjo statističnega računalniškega programa SPSS in v ta namen razvili posamezne postopke (ang. "syntax"), to je programe, ki so nam zagotovili ponovljivost in nadzor napak pri analizi. V nadaljevanju tega poglavja so razložene metode in načini, kako smo obdelali osnovno zbirko podatkov. Ob posamezni razlagi pa je v oklepajih navedena zaporedna številka uporabljenega postopka v programu SPSS. Ti programski postopki so zaradi obsežnosti, navezovanja drug na drugega in boljše preglednosti navedeni s krajšo razlago v Prilogi. Slika 3 prikazuje izsek zbirke podatkov s spremenljivkami, ki smo jih pri analizi uporabili v postopkih, nato pa sledi krajša razlaga teh spremenljivk.

	oseba	STATREGoseba	SPOloseba	LETOoseba	DELSifra	DATUMizdaja	kolicina	BARVARP	VREDNOSTRp	VREDNOSTOZZ	STtock	VREDNOSTtocka	ATCaktual
1	25	11 M		1957	022101	05-MAY-03	1	1	4843,42	4843,42	,47	659,88	N06AB04
2	29	10 Z		1970	022101	02-JUL-03	3	1	14199,23	14199,23	,79	663,54	N06AB05
3	25	11 M		1957	022101	26-SEP-03	2	1	9540,54	9540,54	,63	663,54	N06AB04
4	30	9 M		1940	022101	28-NOV-03	2	1	9540,54	7155,41	,63	663,54	N06AB04

**Slika 3: Izsek zbirke podatkov s spremenljivkami, ki so bile uporabljene v postopkih.**

oseba – oseba, kateri je bil predpisan recept (anonimna šifra je bila za posameznika vseskozi enotna)

STATREGoseba - statistična regija bivališča osebe, kateri je bil predpisan recept

SPOloseba – spol osebe, kateri je bil predpisan recept

LETOoseba – leto rojstva osebe, kateri je bil predpisan recept

DELSifra – delovna šifra zdravila na receptu

DATUMizdaja – datum, ko je bil recept izdan

kolicina – število vsebnikov zdravila na receptu

BARVARP – barva recepta

VREDNOSTRp – denarna vrednost zdravil na receptu

VREDNOSTOZZ – denarna vrednost zdravil na receptu plačana s strani ZZS

STtock – število lekarniških točk ob izdaji recepta

VREDNOSTtocka – denarna vrednost lekarniške točke

ATCaktual – ATC šifra zdravila na receptu

Osebo, kateri je bil predpisan recept, poimenujemo v nadaljevanju tudi prejemnik, namesto besedne zveze predpisan recept pa uporabljamo tudi besedo izdaja oziroma besedi izdano zdravilo (antidepresiv), ker podatke za vnos v zbirko podatkov posredujejo lekarne, ko je zdravilo predpisano na receptu izdano.

Najprej smo iz petih posameznih letnih zbirk podatkov za leta med 2002 in 2006 izbrali vse recepte s predpisanim antidepresivom po ATC klasifikaciji (ATC = N06A) (*Postopek 1*). Izbrane recepte smo analizirali v treh sklopih glede na namen dela. Prvi sklop smo poimenovali *količinska analiza predpisovanja antidepresivov*, ker nas je zanimal sistemski vidik predpisovanja, in sicer predvsem koliko, kateri in komu so bili predpisani antidepresivi ter trend teh količin v izbranem obdobju. Drugi sklop smo poimenovali *analiza vrste terapij z antidepresivi*, ker smo na skupini oseb opredelili vrste terapij ter analizirali trend dveh vrst terapij. V zadnjem sklopu smo želeli opredeliti dolžino terapije epizode in vztrajanje oseb na terapiji z antidepresivi, zato smo ta sklop poimenovali *analiza vztrajanja na terapiji z antidepresivi*.

## 1. KOLIČINSKA ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV

V posamezni letni zbirki podatkov smo analizirali in primerjali v izbranem petletnem obdobju letne količine naslednjih parametrov:

- število receptov,
- število definiranih dnevnih odmerkov zdravil na receptih,
- denarno vrednost receptov,
- število in demografske podatke oseb, katerim so bili predpisani recepti.

### 1.1. Analiza števila receptov

Najprej smo analizirali letno število predpisanih receptov in jih ločili glede na barvo. Za nadaljnjo analizo smo se odločili izločiti bele recepte, skupinske naročilnice in osebne recepte zdravnika, ki se izdajajo po 210. členu Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja (44), zaradi možnih nejasnosti, komu je bilo zdravilo namenjeno (*Postopek 2*). Ko v nadaljevanju omenjamo besedo recept oziroma besedno zvezo vsi recepti, to pomeni izbrani zeleni recepti s predpisanim antidepresivom. Izbrane recepte smo preko ATC šifre (ATCaktual) predpisanega zdravila analizirali glede na pripadajočo ATC skupino in

posamezne antidepresive ter prikazali trend predpisovanaja v izbranem petletnem obdobju (*Postopek 3*).

## 1.2. Analiza števila definiranih dnevnih odmerkov na receptih

Za analizo števila definiranih dnevnih odmerkov (DDD) na receptih smo najprej izračunali število DDD predpisanega antidepresiva na posameznem receptu z Enačbo 1 (*Postopek 4*).

**Enačba 1: Izračun števila DDD predpisanega antidepresiva na receptu.**

$$\text{št. DDD na receptu} = \frac{\text{število vsebnikov} \times \text{količina učinkovine v vsebniku}}{\text{DDD}}$$

- število vsebnikov – podatek v zbirki (kolicina)
- količina učinkovine – preko delovne šifre zdravila (DELSifra) v zbirki smo na spletni strani BPZ, ki je uradna javna baza podatkov o zdravilih v RS (29), pridobili število enot posameznega zdravila v vsebniku in maso učinkovine v enoti ter ta dva parametra zmnožili
- DDD – definirani dnevni odmerek za posamezen antidepresiv smo pridobili na spletni strani ATC/DDD Index, ki deluje pod okriljem WHO (45).

Iz pridobljenega števila DDD na posameznem receptu smo analizirali skupno letno število predpisanih DDD na vseh receptih, razdeljeno glede na ATC skupine antidepresivov in posamezne antidepresive. Ravno tako nas je zanimalo povprečno in posamezno število DDD na receptu (*Postopek 5*).

## 1.3. Analiza denarne vrednosti receptov

V zbirki podatkov je bila podana denarna vrednost recepta (VREDNOSTRp) in denarna vrednost recepta, ki jo plačuje ZZZS (VREDNOSTOZZ) iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zanimale so nas letne denarne vrednosti vseh receptov, kot tudi letne denarne vrednosti receptov razdeljenih glede na ATC skupino antidepresiva in posameznih antidepresivov. Poleg tega smo analizirali tudi povprečno letno denarno vrednost recepta in lekarniške storitve ob izdaji recepta. Denarno vrednost lekarniške storitve smo pridobili iz števila (STtock) in vrednosti (VREDNOSTtock) lekarniških točk ob posamezni izdaji zdravila (*Postopek 6*). Preko letne denarne vrednosti in letnega števila

DDD posameznih antidepresivov smo po Enačbi 2 izračunali tudi povprečno letno denarno vrednost DDD posameznega antidepresiva.

**Enačba 2: Izračun povprečne denarne vrednosti DDD posameznega antidepresiva.**

$$\text{denarna vrednost DDD} = \frac{\text{letna denarna vrednost antidepresiva}}{\text{letno število DDD antidepresiva}}$$

#### 1.4. Analiza oseb prejemnikov antidepresivov

Pri analizi oseb nas je najprej zanimalo število oseb, katerim je bil v posameznem letu predpisan vsaj en recept z antidepresivom. Osebam smo preko leta rojstva (LETOoseba) izračunali starost v analiziranem letu ter izračunali povprečno starost prejemnikov.

Glede na dejstvo, da so v smernicah terapije depresije pogosto omenjeni otroci in adolescenti ter starostniki, kot rizični skupini, pri katerih je zaradi stranskih učinkov antidepresivov potrebna še posebna pozornost pri terapiji, smo razdelili osebe v tri starostne kategorije:

- mladi (0–18 let)
- odrasli (19–65 let)
- starostniki (nad 65 let).

Poleg teh treh starostnih kategorij smo letno število prejemnikov opredelili tudi po spolu (SPOLoseba). Nadalje smo preračunali število oseb, katerim je bil predpisan vsaj en recept v letu 2006, na 1000 prebivalcev v Sloveniji in v posamezni statistični regiji (STATREGoseba). Število prebivalstva v Sloveniji in statističnih regijah v letu 2006 smo pridobili s spletne strani Statističnega urada Slovenije (46). Parameter število prejemnikov na 1000 prebivalcev smo razdelili tudi po starostnih kategorijah in spolu. Primerjavo med statističnimi regijami smo opravili le na zbirki podatkov za leto 2006 (*Postopek 7, 8*).

Analizirali smo še povprečno letno število predpisanih receptov na osebo (*Postopek 9*), število različnih antidepresivov, ki jih je posameznik prejel v letu, ter letno denarno vrednost predpisanih receptov na osebo (*Postopek 10*).



## 2. ANALIZA VRSTE TERAPIJE Z ANTIDEPRESIVI

Vseh pet letnih zbirk podatkov smo združili in izbrali skupino oseb, katerim je bil v letu 2003 predpisan vsaj en antidepresiv, vendar predhodno v letu 2002 niso bili prejemniki, torej je bil datum izdaje (DATUM izdaja) prvega recepta tem osebam v letu 2003. Izbrani skupini oseb smo spremljali njihove ponovne izdaje antidepresivov do konca leta 2006 in jih razvrstili po vrstah terapije v tem obdobju. Vrste terapij smo želeli definirati glede na dejstvo, da če antidepresiv ne odpravi, oziroma le delno izboljša depresivne simptome, prihaja do zviševanja dnevnega odmerka zdravila ali zamenjave antidepresiva ali kombiniranja z drugim antidepresivom. Ker v zbirki podatkov nismo imeli podatka o predpisanem odmerku, smo upoštevali za definiranje vrste terapij samo zamenjave oziroma kombinacije antidepresivov. Ravno tako nismo imeli v zbirki podatka za katero indikacijo je bil antidepresiv predpisan in koliko časa je potekalo zdravljenje, zato smo v tem delu predpostavili, da so se nanašale vse ponovne izdaje antidepresivov posamezni osebi do konca leta 2006, kot nadaljevanje terapije pričete s prvim predpisanim receptom v letu 2003. Oseba, kateri je bil v analiziranem obdobju izdan v posameznem dnevu le po en antidepresiv, je izpolnjevala pogoj za *osebo na monoterapiji*, v kolikor pa sta bila osebi vsaj enkrat v istem dnevu izdana vsaj dva različna antidepresiva, smo jo opredelili za *osebo na kombinirani terapiji*, ne glede na to, ali ji je bil predhodno oziroma naknadno izdan le po en antidepresiv. Osebe na monoterapiji smo razdelili še na *osebe z zamenjavo monoterapije*, katerim je bil vsaj enkrat na receptu predpisan različen antidepresiv kot na predhodnem receptu, na *osebe na monoterapiji z eno izdajo*, tem osebam je bil predpisan le en recept v obdobju in na *osebe na monoterapiji brez zamenjave*, katerim je bil predpisan na vseh receptih enak antidepresiv kot na prvem receptu v letu 2003. Osebe, ki smo jih opredelili za osebe na kombinirani terapiji pa smo razdelili še na *osebe na kombinirani terapiji ob prvi izdaji*, ki so že ob prvi izdaji prejele kombinacijo antidepresivov in na *osebe s prehodom na kombinirano terapijo*, torej osebe, katerim je bil najprej predpisan en antidepresiv, v nadaljevanju terapije pa so prejele vsaj enkrat kombinacijo antidepresivov (te smo razdelili na *osebe na kombinirani terapiji z dvema antidepresivi*, če je bila vedno kombinacija dveh antidepresivov, in na *osebe na kombinirani terapiji s tremi antidepresivi*, če se je vsaj enkrat pojavila kombinacija treh antidepresivov) (*Postopek 14, 15, 16, 17*). Kadar je v nadaljevanju zapisano "skupina oseb leta 2003" se to nanaša na zgornji izbor in delitev oseb.

Nadalje smo analizirali trend antidepresivov v obdobju 2002–2006, ki so se predpisovali v kombinacijah, zato smo ponovno opravili analizo na vseh petih posameznih letnih zbirkah in ne samo na skupini oseb leta 2003. V posamezni letni zbirki smo izbrali vse recepte, ko sta bila v istem dnevu osebi izdana vsaj dva različna antidepresiva ter razdelili recepte glede na število različnih antidepresivov v kombinacijah. Osebo s predpisano kombinacijo smo opredelili, če ji je bilo vsaj enkrat v letu izdana kombinacija antidepresivov. Nato smo analizirali posamezne antidepresive in pripadajoče ATC skupine, ki so bili prisotni v vseh predpisanih kombinacijah, ne glede na to, če je ista oseba večkrat prejela posamezno kombinacijo antidepresivov (*Postopek 12*).

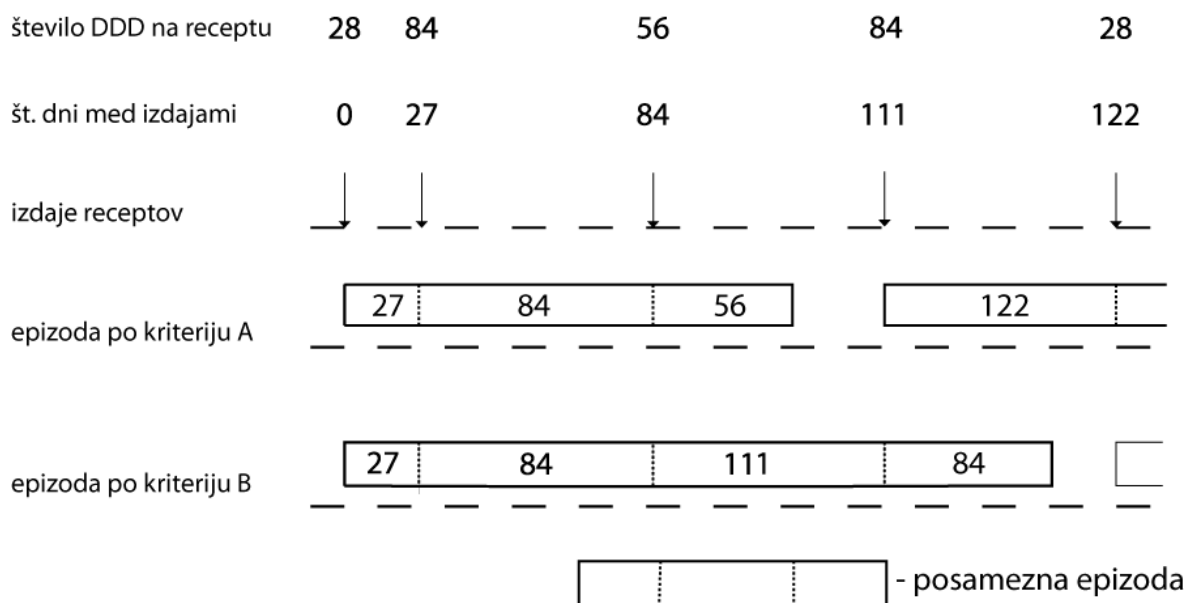
Tudi pri analizi trenda zamenjav antidepresivov v obdobju 2002–2006 smo opravili analizo na vseh petih posameznih letnih zbirkah. V posamezni letni zbirki smo izločili vse osebe, ki so vsaj enkrat v letu prejele kombinacijo antidepresivov ter osebe, ki so letno prejele le en recept. Zamenjava antidepresiva pomeni, da je bila ATC šifra predpisanega antidepresiva na receptu različna od šifre na predhodnem receptu predpisanem isti osebi v posameznem letu. Zamenjava skupine antidepresiva pa pomeni, da je bila ATC skupina antidepresiva na receptu različna od skupine antidepresiva na predhodnem receptu. Osebo z zamenjavo antidepresiva smo opredelili, če je bila deležna vsaj ene zamenjave antidepresiva v letu (*Postopek 13*). Poleg tega smo analizirali tudi skupino oseb leta 2003, ki smo jih predhodno opredelili kot osebe z zamenjavo monoterapije. Pri njih smo izbrali samo prvo zamenjavo antidepresiva, in sicer nas je zanimalo, v kakšnem povprečnem času od prvega predpisanega recepta je prišlo do prve zamenjave ter v kateri zaporedni izdaji recepta se je zamenjava zgodila. Analizirali smo tudi ugotovitve, med katerimi posameznimi antidepresivi je bilo največ teh prvih zamenjav.

Na koncu tega sklopa smo izbrali vse prve predpisane recepte v letu 2006 osebam, ki niso prejele antidepresiva v predhodnih štirih letih, in analizirali, kateri antidepresiv jim je zdravnik predpisal za začetek terapije (*Postopek 15*).

### **3. ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI Z ANTIDEPRESIVI**

Pri pregledu literature in iskanju ustrezne metode za opredelitev zdravljenja posamezne epizode bolezni na podlagi zbirke podatkov o izdanih receptih, smo ugotovili, da ne obstaja enotna metoda. Najpogosteje se uporablja vztrajanje pacienta, da prihaja po ponovne izdaje zdravila v določenem časovnem obdobju, to pa je ocenjeno na podlagi

datumov izdaj zdravil, ki so zabeleženi v podatkovnih zbirkah (47, 48, 49). Tako smo najprej skušali ugotoviti ali obstaja med datumsko zaporedno predpisanimi recepti isti osebi določeno število dni, ko prihaja pogosteje do ponovnih izdaj antidepresivov, zato smo izbrali vse ponovne izdaje antidepresivov osebam v letu 2002 in osebam v letu 2006 ter primerjali število dni, ki je poteklo med zaporednimi izdajami (*Postopek 11*). Za opredelitev posamezne epizode smo nato izbrali skupino oseb leta 2003, ki so bile predhodno opredeljene kot osebe na monoterapiji (vendar brez oseb na monoterapiji z eno izdajo, ker te osebe niso prejele nobene ponovne izdaje antidepresiva), ter analizirali časovni potek njihovih ponovnih izdaj antidepresivov do konca leta 2006 (*Postopek 15*). Izbrali smo tri različne kriterije, ki smo jih poimenovali kriterij A, B, oziroma C, po katerih smo določili, ali je ponovna izdaja antidepresiva namenjena terapiji dotedanje epizode ali je pričetek terapije naslednje epizode bolezni. Tako je ponovno izdani antidepresiv pripadal terapiji dotedanje epizode, v kolikor ni poteklo od predhodne izdaje po kriteriju A – število dni, ki je ustrezalo dvakratniku števila definiranih dnevnih odmerkov na predhodnem receptu, po kriteriju B – 120 dni ali po kriteriju C – 155 dni, če pa je število dni med zaporednima izdajama doseglo ali preseгло kriterij, je to pomenilo pričetek nove epizode terapije. Torej kriterij A je bil nestalen, ker je bil odvisen od števila DDD na receptu, medtem ko sta bila kriterija B in C stalna in sta opredelila ali je bil ponovno izdani antidepresiv pred ali po 4 oziroma "5" mesecih od predhodnjega, sicer pa je postopek izbora teh kriterijev opisan tudi v razpravi. Nato smo izračunali dolžino trajanja zdravljenja posamezne epizode, kot število dni, ki je poteklo med prvo in zadnjo izdajo antidepresiva v epizodi ter dodali število dni, ki je ustrezalo številu DDD na zadnjem receptu v epizodi. Opredelitev epizode po kriteriju A in B ter nato izračun dolžine terapije sta grafično prikazana na primeru na Sliki 4. Tako je razvidno, da je bilo v primeru uporabe kriterija A končanje terapije epizode, ko je bil dvakratnik števila DDD na predhodnem receptu višji kot število dni med zaporednima izdajama ( $2 \times 56 > 111$ ). Dolžina epizode pa je bila število dni med prvo in zadnjo izdajo (27 dni + 84 dni) ter dodano število DDD na zadnjem receptu (+ 56). Po kriteriju B je bil ob preteku 122 dni ( $122 > 120$ ) med zaporednima izdajama antidepresivov pričetek terapije nove epizode. Dolžina terapije epizode je bila število dni med prvo in zadnjo izdajo antidepresiva v epizodi (27 dni + 84 dni + 111 dni) ter dodano število definiranih dnevnih odmerkov na zadnjem receptu (+ 84)



**Slika 4: Opredelitev epizode po kriteriju A (število dni med izdajama  $< 2 \times$  št. DDD) in kriteriju B (število dni med izdajama  $< 120$  dni) ter prikaz izračuna dolžine terapije epizode.**

Ko smo definirali epizode, smo se odločili, da zaradi boljše preglednosti rezultatov in natančnejše obravnave uvedemo več vrst epizod, in sicer:

- *nekončana prva epizoda* – osebe z nekončano prvo epizodo so od prve izdaje recepta leta 2003 kontinuirano prejemale ponovne izdaje receptov v manjšem intervalu števila dni, kot je bilo potrebno za opredelitev druge epizode. Zadnji recept je bil izdan manjše število dni pred koncem leta 2006 od zahtevanega kriterija opredelitve epizode, torej zdravljenje epizode v analiziranem obdobju ni bilo končano, oziroma prekinjeno;
- *prva epizoda brez vztrajanja* – osebe s prvo epizodo brez vztrajanja so prejele samo en recept v obdobju prve epizode, kajti drugi recept je bil izdan po večjem številu dni, kot je bil kriterij za opredelitev epizode;
- *prva epizoda z vztrajanjem* – osebam s prvo epizodo z vztrajanjem sta bila izdana vsaj dva recepta v obdobju epizode, zadnji recept v tej epizodi pa je bil izdan večje število dni pred koncem leta 2006 od kriterija opredelitve epizode;
- *druga epizoda z vztrajanjem* – osebe z drugo epizodo z vztrajanjem so imele predhodno prvo epizodo z vztrajanjem ter nato izpolnjevale enak pogoj za drugo epizodo, torej so prejele vsaj dva recepta v obdobju druge epizode, zadnji recept v tej epizodi pa je bil izdan večje število dni pred koncem leta 2006, kot je bil kriterij opredelitve epizode (Postopek 18, 19, 20).

Primerjavo opredelitve epizode po vseh treh kriterijih smo prikazali s Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem, hkrati pa smo s tem pridobili tudi delež oseb glede na dolžino terapije. Prav tako smo s Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja primerjali dolžino terapije prve epizode z vztrajanjem glede na spol in starostne kategorije oseb. Osebam, ki so prejemale enak antidepresiv skozi celotno prvo epizodo z vztrajanjem (izločili smo osebe z zamenjavo antidepresiva v tej epizodi), smo primerjali tudi dolžino terapije te epizode glede na ATC skupino prejetega antidepresiva (*Postopek 21*).

Ko smo imeli definirane posamezne epizode terapije z antidepresivi, smo lahko ocenili tudi z navodili skladno uporabo zdravil. Pri pregledu literature smo našli metodo, ki smo jo poimenovali razmerje ponovnih izdaj (ang. "refill rate") (50). Po tej metodi se izračuna razmerje med skupnim številom izdanih DDD na receptih v določenem obdobju in številom dni v tem obdobju, kot prikazuje Enačba 3.

**Enačba 3: Izračun razmerja ponovnih izdaj**

$$\text{RPI} = \frac{\text{skupno število DDD vseh predpisanih receptov v epizodi}}{\text{število dni terapije epizode}}$$

Razmerje smo razdelili v tri kategorije vrednosti:

- nizko razmerje (<0,9),
- optimalno razmerje (0,9–1.1),
- visoko razmerje (>1,1).

Metoda je primerna za kronične oziroma dolgotrajne terapije, zato smo za oceno z navodili skladne uporabe antidepresivov izbrali vse prve epizode z vztrajanjem (opredeljene po kriteriju A) oseb, ki so prejemale enak antidepresiv skozi celotno epizodo (izločili smo osebe z zamenjavo antidepresiva v tej epizodi) ter je terapija epizode trajala več kot leto dni (365 dni). Omenjeno razmerje smo primerjali tudi glede na starostne kategorije oseb in ATC skupine predpisanega antidepresiva (*Postopek 22*).

## IV. REZULTATI

### 1. KOLIČINSKA ANALIZA PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV

#### 1.1. Analiza števila receptov

##### 1.1.1. Število receptov glede na vrsto receptov

V obdobju 2002–2006 je bilo v Sloveniji večino ambulantno predpisanih antidepresivov na običajni zeleni recept ZZZS. Poleg tega so bili v letu 2006 še posebej opredeljeni zeleni recepti za izdajo zdravila iz depoja in osebni recept zdravnika. Neizbrani recepti (osebni recept zdravnika, skupinska naročilnica, beli recept) nadaljnje analize so predstavljali letno največ 0,5 % (v letu 2006) vseh receptov. Sicer se je število predpisanih receptov z antidepresivi v letu 2006 povečalo za 65 % glede na leto 2002. Posamezno letno število predpisanih receptov prikazuje Preglednica II.

**Preglednica II: Število predpisanih receptov z antidepresivi v obdobju 2002–2006.**

<b>vrsta recepta</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>
običajni zeleni recept	208.792	248.703	286.749	308.539	342.716
osebni recept zdravnika (210. člen)					973
običajni zeleni recept (izdano iz depoja)					554
skupinska naročilnica	62	116	41	47	616
beli recept	9	2	3	5	214
skupaj	208.863	248.821	286.793	308.591	345.073

##### 1.1.2. Število receptov glede na ATC skupine antidepresivov

Na izbranih receptih so bili vseskozi najpogosteje predpisani antidepresivi skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina. Po letu 2004 se trend naraščanja predpisovanja antidepresivov te skupine ni skoraj več spreminjal, medtem ko je vseskozi padal delež antidepresivov skupine neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov in skupine zaviralcev monoaminooksidaze tipa A. Skupina drugih antidepresivov je vseskozi pridobivala na deležu predpisovanja. Posamezni letni deleži ATC skupin antidepresivov na receptih so prikazani v Preglednici III.

**Preglednica III: Letni deleži (%) receptov glede na ATC skupine antidepresivov v obdobju 2002–2006.**

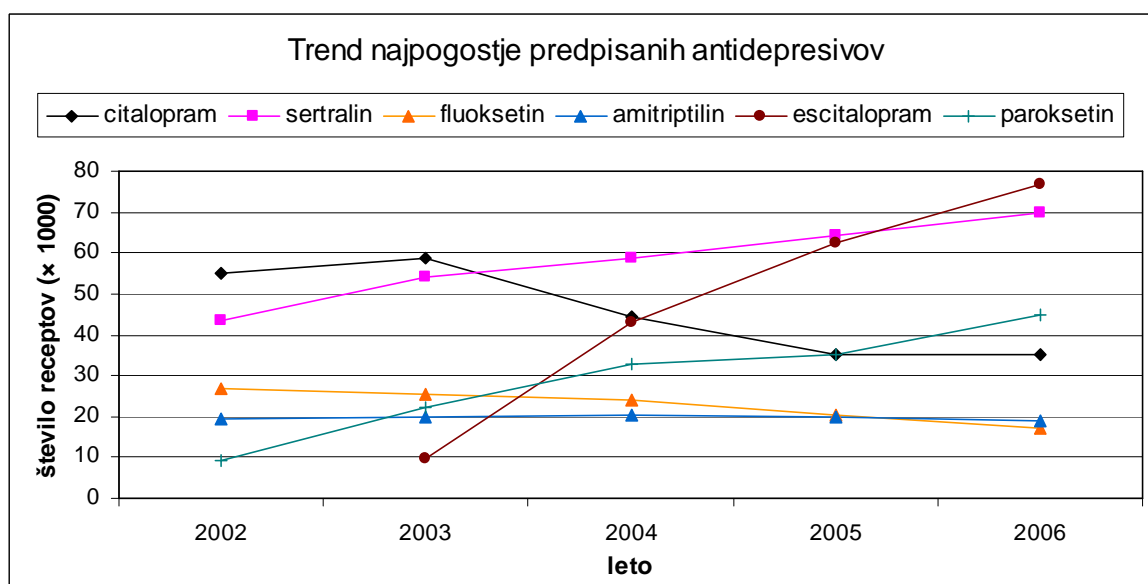
ATC	skupine antidepresivov	2002	2003	2004	2005	2006
N06AA	neselektivni zaviralci prevzema monoaminov (%)	19,43	15,31	13,30	11,55	9,69
N06AB	selektivni zaviralci prevzema serotonina (%)	65,02	68,62	70,67	70,73	70,76
N06AG	zaviralci monoaminoooksidaz tipa A (%)	5,12	3,81	3,14	2,57	1,87
N06AX	drugi antidepresivi (%)	10,42	12,26	12,90	15,16	17,69
število vseh receptov		208.792	248.703	286.749	308.539	343.270

### 1.1.3. Število receptov glede na posamezne antidepresive

Najpogosteje predpisani antidepresiv na recept v letu 2006 je bil escitalopram z 22,3 % deležem, medtem ko se je delež citaloprama med leti 2002 in 2006 bistveno zmanjšal. Sertralin je imel vsa leta konstanten delež (okoli 20 %), kljub temu da se je absolutno število predpisanih receptov vseskozi povečevalo. V tem obdobju se je poleg escitaloprama povečal letni delež predpisanih antidepresivov le še paroksetinu, venlafaksinu in mirtazapinu, ki ga pred 2004 ni bilo na tržišču. Med antidepresivi skupine neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov je bil, kljub padcu deleža, najpogosteje predpisan amitriptilin, v skupini drugih antidepresivov pa tianeptin. Posamezni deleži predpisanih antidepresivov v analiziranem obdobju so prikazani v Preglednici IV. Sicer je bilo v obdobju 2002–2006 največ predpisanih receptov z escitalopramom, sertralinom, citalopramom, paroksetinom, fluoksetinom in amitriptilinom, tako je na Grafu 1 prikazan trend predpisovanja teh antidepresivov v analiziranem obdobju.

Preglednica IV: Delež (%) predpisanih receptov glede na posamezne antidepresive.

ATC	učinkovine	2002	2003	2004	2005	2006
N06AA04	klomipramin	1,59	1,15	0,9	0,7	0,60
N06AA09	amitriptilin	9,31	7,93	7,12	6,37	5,47
N06AA12	doksepin	1,13	0,76	0,79	0,78	0,60
N06AA21	maprotilin	7,42	5,46	4,49	3,7	3,01
N06AB03	fluoksetin	12,95	10,29	8,35	6,63	4,95
N06AB04	citalopram	26,31	23,57	15,4	11,46	10,22
N06AB05	paroksetin	4,33	8,92	11,38	11,45	12,99
N06AB06	sertralin	20,79	21,69	20,45	20,83	20,28
N06AB08	fluvoksamin	0,63	0,28	0,08	0,07	0,05
N06AB10	escitalopram		3,86	15	20,28	22,27
N06AG02	moklobemid	5,12	3,81	3,14	2,57	1,87
N06AX03	mianserin	1,65	1,6	1,13	0,96	0,98
N06AX05	trazodon	0,04	0			
N06AX11	mirtazapin			1,3	3,21	3,93
N06AX14	tianeptin	6,69	6,03	5,74	5,68	5,30
N06AX16	venlafaksin	0,81	3,78	4,16	4,9	4,66
N06AX18	reboksetin	1,24	0,84	0,57	0,42	0,35
N06AX21	duloksetin					2,45
skupaj receptov		208.792	248.703	286.749	308.539	343.270



Graf 1: Trend najpogostje predpisanih antidepresivov v obdobju 2002–2006 v tisočih receptov.



## 1.2. Analiza števila definiranih dnevnih odmerkov na receptih

### 1.2.1. Letno število predpisanih definiranih dnevnih odmerkov antidepresivov

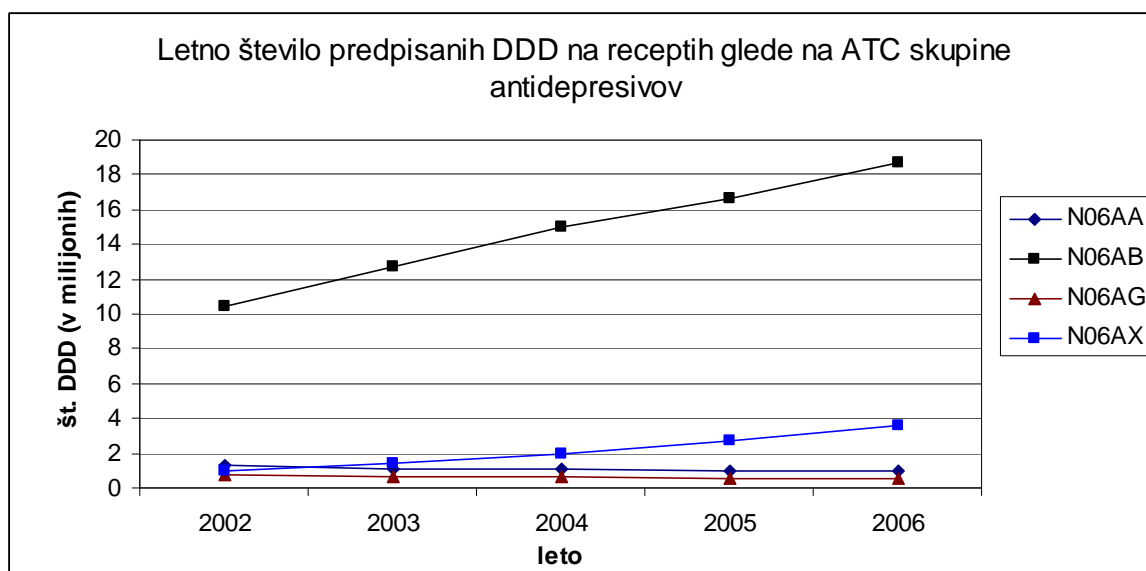
Letno število predpisanih DDD vseh antidepresivov na izbranih receptih se je v letu 2006 glede na leto 2002 povečalo za 77,6 % in je znašalo 11,8 DDD na prebivalca, oziroma 32,2 DDD na 1000 prebivalcev na dan v letu 2006. V Preglednici V je prikazano posamezno letno število predpisanih DDD antidepresivov na receptih.

Preglednica V: Letno število predpisanih DDD antidepresivov na receptih v obdobju 2002–2006.

	2002	2003	2004	2005	2006
število DDD	13.344.131	15.935.007	18.713.662	20.960.751	23.700.771

### 1.2.2. Letno število predpisanih definiranih dnevnih odmerkov glede na ATC skupine antidepresivov

V letu 2006 je bilo predpisanih na receptih 18.678.311 DDD antidepresivov skupine SSRI. Število se je povečevalo od leta 2002, prav tako tudi antidepresivom skupine drugi antidepresivi. Ostalima dvema skupinama se je letno število predpisanih DDD zmanjšalo v tem obdobju, sicer pa prikazuje Graf 2 trend števila predpisanih DDD.



Graf 2: Trend letnega števila predpisanih DDD antidepresivov glede na ATC skupino v milijonih v obdobju 2002–2006.

### 1.2.3. Letno število predpisanih definiranih dnevni odmerkov glede na antidepresiv

Letno število predpisanih DDD glede na posamezne antidepresive v Preglednici VI nam prikaže, da se je v analiziranem obdobju povečalo število predpisanih DDD paroksetinu, sertralinu, escitalopramu, mirtazapinu, tianeptinu in venlafaksinu.

**Preglednica VI: Letno število predpisanih DDD glede na posamezne antidepresive v obdobju 2002–2006.**

učinkovina	2002	2003	2004	2005	2006
klomipramin	98.933	86.400	81.458	69.518	67.538
amitriptilin	563.563	536.873	540.500	511.200	486.593
doksepin	57.723	47.873	55.674	59.381	50.723
maprotilin	532.470	462.998	431.580	387.765	354.150
fluoksetin	2.089.150	1.887.580	1.751.970	1.521.240	1.337.300
citalopram	4.149.516	4.399.724	3.460.772	2.823.996	2.716.305
paroksetin	569.475	1.524.510	2.325.000	2.673.632	3.359.950
sertralin	3.559.388	4.284.364	4.711.644	5.301.072	5.823.780
fluvoksamin	77.600	40.256	14.528	10.768	9.200
escitalopram		528.528	2.777.348	4.311.384	5.431.776
moklobemid	710.235	675.720	639.975	571.320	492.780
mianserin	118.280	133.020	106.100	98.310	123.305
trazodon	1.230	45			
mirtazapin			202.890	657.375	919.755
tianeptin	557.110	593.770	670.270	747.180	790.610
venlafaksin	81.648	599.487	839.643	1.135.071	1.261.281
reboksetin	177.810	133.860	104.310	81.540	79.260
duloksetin					396.466

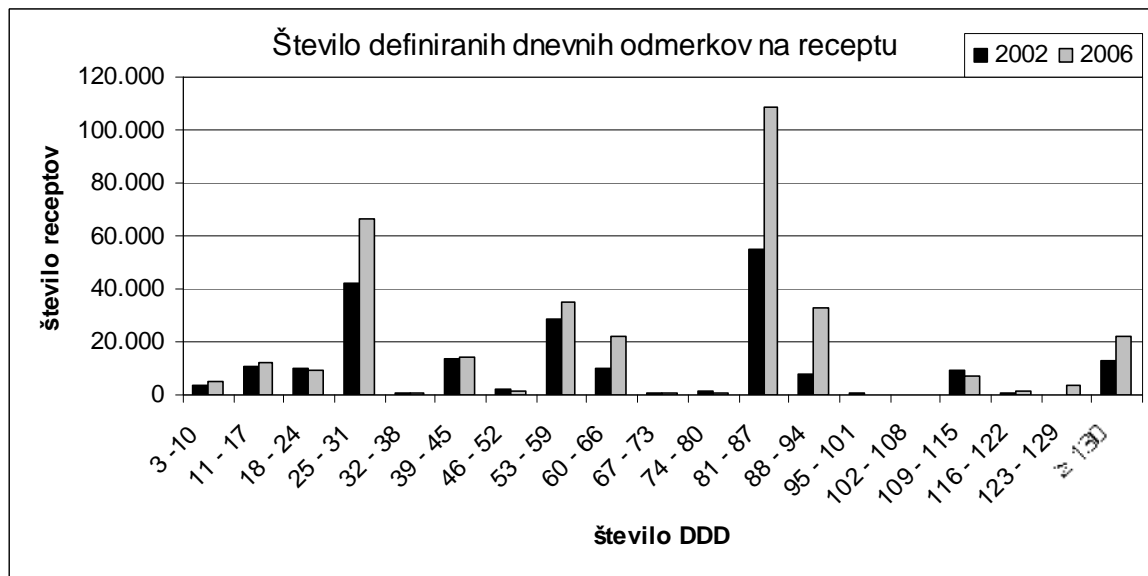
### 1.2.4. Število predpisanih definiranih dnevni odmerkov na receptu

Povprečno število DDD na receptu se je v petletnem obdobju povečalo za 5 odmerkov, s 64 na 69 DDD (Preglednica VII).

**Preglednica VII: Povprečno število definiranih dnevni odmerkov na receptu v obdobju 2002–2006.**

	2002	2003	2004	2005	2006
št. DDD na receptu	63,91 ± 40,73	64,07 ± 38,61	65,26 ± 38,12	67,94 ± 38,87	69,04 ± 39,13

Na Grafu 3 je prikazano število predpisanih DDD na receptih v letu 2002 in 2006 razdeljeno v range, ki se povečujejo za sedem enot.



Graf 3: Število definiranih dnevnih odmerkov antidepresivov na receptih v letu 2002 in 2006.

Tako v letu 2002 kot v letu 2006 je bilo na recept najpogosteje predpisane 84 DDD antidepresiva, pogosteje pa še 28 in 56 DDD, sicer pa so vsa pogostejša števila predpisanih DDD na receptu prikazana v Preglednici VIII.

Preglednica VIII: Najpogostejša števila predpisanih DDD v letu 2002 in 2006 (število predpisanih receptov in delež (%) glede na vse predpisane recepte).

število DDD	2002		2006	
	št. receptov	delež (%)	št. receptov	delež (%)
28	20.453	9,80	38.299	11,16
30	18.127	8,68	25.603	7,46
45	6.905	3,31	5.724	1,67
56	28.029	13,42	34.664	10,10
60	9.361	4,48	18.184	5,30
84	54.711	26,20	108.242	31,53
90	7.504	3,59	33.082	9,64
112	9.119	4,37	6.864	2,00
168	7.784	3,73	12.974	3,78

### 1.3. Analiza denarne vrednosti receptov

#### 1.3.1. Letna denarna vrednost predpisanih antidepresivov

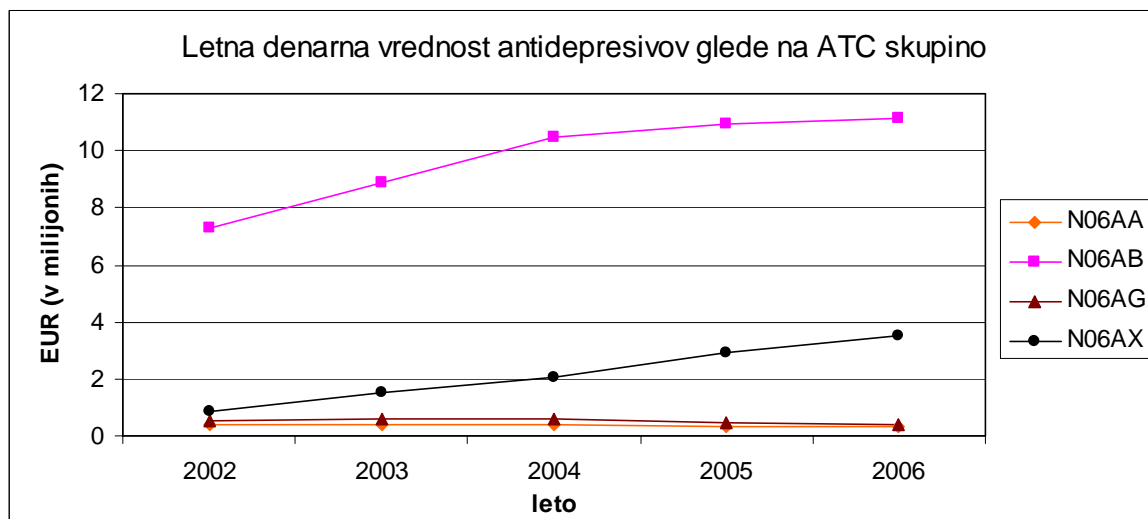
Denarna vrednost vseh izbranih receptov se je v analiziranem obdobju povečala za 69 % in je v letu 2006 znašala 15,4 milijona evrov, od tega je bilo plačanih 12,5 milijona evrov s strani ZZZS. Ob večjem številu predpisanih receptov se je povečala tudi letna denarna vrednost lekarniških storitev ob izdaji zdravil. Letne denarne vrednosti receptov z antidepresivi prikazuje Preglednica IX.

**Preglednica IX: Letna denarna vrednost receptov in lekarniških storite v evrih v obdobju 2002–2006.**

denarna vrednost (€)	2002	2003	2004	2005	2006
receptov	9.103.450	11.397.938	13.525.685	14.691.582	15.386.730
plačana s strani ZZZS	7.264.322	9.120.419	10.872.273	11.961.324	12.521.395
lekarniške storitve	420.969	515.434	600.943	682.836	746.679

#### 1.3.2. Letna denarna vrednost predpisanih antidepresivov glede na ATC skupine

Letna denarna vrednost antidepresivov skupine SSRI je narasla s 7,3 milijona evrov v letu 2002 na 11,2 milijona evrov v letu 2006, skupine drugih antidepresivov pa z 0,8 na 3,5 milijona evrov v istem obdobju. Ostalima dvema skupinama je letna denarna vrednost med leti 2002 in 2006 padla, in sicer skupini neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov z 0,4 na 0,31 milijona evrov in skupini RIMA z 0,56 na 0,37 milijona evrov. Trend denarnih vrednosti predpisanih antidepresivov glede na ATC skupino v analiziranem obdobju prikazuje Graf 4.



Graf 4: Letna denarna vrednost predpisanih antidepresivov glede na ATC skupino v milijonih evrov v obdobju 2002–2006.

### 1.3.3. Letna denarna vrednost posameznih predpisanih antidepresivov

Vsem posameznim predpisanim antidepresivom skupine neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov je letna denarna vrednost v obdobju 2002–2006 padla. Prav tako moklobemidu iz skupine RIMA. V skupini SSRI je denarna vrednost fluoksetina, citaloprama in fluvoksamina upadla, vrednost ostalih treh učinkovin pa narasla. Med antidepresivi skupine drugih antidepresivov izstopa porast letne denarne vrednosti venlafaksina in padeč letne denarne vrednosti mirtazapina v letu 2006. Posamezne letne denarne vrednosti antidepresivov so prikazane v Preglednici X.

**Preglednica X: Letne denarne vrednosti antidepresivov v evrih v obdobju 2002–2006.**

denarna vrednost (€)	2002	2003	2004	2005	2006
klomipramin	48.686	44.616	42.979	37.158	35.548
amitriptilin	122.224	118.048	122.067	118.517	103.114
doksepin	28.244	24.080	28.929	30.889	26.802
maprotilin	199.300	184.796	176.240	160.055	145.728
fluoksetin	1.497.710	1.336.000	1.219.733	840.169	557.803
citalopram	2.893.502	3.099.740	2.446.222	1.710.025	1.347.948
paroksetin	381.042	1.075.884	1.642.348	1.868.618	1.963.529
sertralin	2.482.879	2.961.600	3.214.358	3.482.520	3.490.443
fluvoksamin	47.456	24.665	8.658	6.242	5.317
escitalopram		375.372	1.967.273	3.054.944	3.805.690
moklobemid	560.507	596.916	577.740	462.808	367.827
mianserin	82.980	91.763	65.345	60.588	73.215
trazodon	933	38			
mirtazapin			185.173	604.168	450.147
tianeptin	444.201	486.477	554.436	619.645	654.535
venlafaksin	103.588	806.723	1.140.356	1.530.540	1.652.481
reboksetin	210.195	171.220	133.827	104.695	99.020
duloksetin					607.583

#### 1.3.4. Denarna vrednost recepta

Povprečna denarna vrednost recepta se je v letu 2006 glede na leto 2002 povečala za 1,2 evra in je znašala 44,8 evra. V letu 2006 je bilo povprečno 36,5 evra na recept plačanih s strani ZZZS, torej 81,4 % povprečne denarne vrednosti recepta. Povprečna denarna vrednost lekarniške storitve ob izdaniem antidepresivu se je glede na 2002 prav tako povišala. Trend posameznih povprečnih denarnih vrednosti je prikazan v Preglednici XI.

**Preglednica XI: Povprečne denarne vrednosti recepta in lekarniške storitve v evrih.**

povprečna vrednost (€)	2002	2003	2004	2005	2006
recepta	43,6±30,40	45,83±30,72	47,17±30,95	47,62±31,55	44,82±30,48
plačana s strani ZZZS	34,79±25,21	36,67±25,76	37,92±26,23	38,77±27,56	36,48±26,74
lekarniške storitve	2,02±0,68	2,07±0,75	2,10±0,67	2,21±0,70	2,18±0,68

**1.3.5. Denarna vrednost definiranega dnevnega odmerka antidepressiva**

V letu 2006 je bila najnižja povprečna denarna vrednost definiranega dnevnega odmerka amitriptilina – 0,21 evra, najvišja pa denarna vrednost DDD duloksetina – 1,53 evra. Trend povprečnih denarnih vrednosti DDD posameznih antidepressivov je prikazan v Preglednici XII.

**Preglednica XII: Povprečna denarna vrednost definiranega dnevnega odmerka posameznega antidepressiva v evrih v obdobju 2002–2006.**

EUR	2002	2003	2004	2005	2006
klomipramin	0,49	0,52	0,53	0,53	0,53
amitriptilin	0,22	0,22	0,23	0,23	0,21
doksepin	0,49	0,50	0,52	0,52	0,53
maprotilin	0,37	0,40	0,41	0,41	0,41
fluoksetin	0,72	0,71	0,70	0,55	0,42
citalopram	0,70	0,70	0,71	0,61	0,50
paroksetin	0,67	0,71	0,71	0,70	0,58
sertralin	0,70	0,69	0,68	0,66	0,60
fluoksamin	0,61	0,61	0,60	0,58	0,58
escitalopram		0,71	0,71	0,71	0,70
moklobemid	0,79	0,88	0,90	0,81	0,75
mianserin	0,70	0,69	0,62	0,62	0,59
trazodon	0,76	0,85			
mirtazapin			0,91	0,92	0,49
tianeptin	0,80	0,82	0,83	0,83	0,83
venlafaksin	1,27	1,35	1,36	1,35	1,31
reboksetin	1,18	1,28	1,28	1,28	1,25
duloksetin					1,53

## 1.4. Analiza oseb prejemnikov antidepresivov

### 1.4.1. Število oseb z vsaj enim predpisanim receptom z antidepresivom v letu

V petletnem obdobju se je število oseb, katerim je bil predpisan v letu vsaj en recept z antidepresivom, povečalo za 52,28 %, v letu 2006 je bilo že 105.145 prejemnikov. Posamezno letno število prejemnikov je prikazano v Preglednici XIII.

Preglednica XIII: Število oseb z vsaj enim predpisanim receptom z antidepresivom v letu.

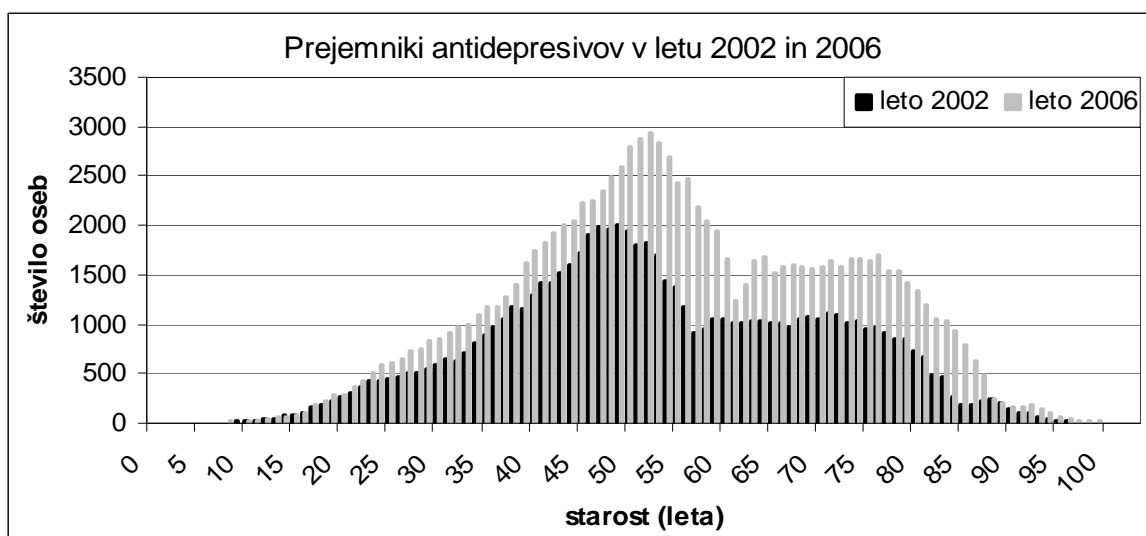
	2002	2003	2004	2005	2006
število oseb	69.048	78.706	89.258	95.961	105.145

### 1.4.2. Demografske značilnosti prejemnikov antidepresivov

Povprečna starost prejemnika je v analiziranem obdobju narasla na 55,3 let v letu 2006 (Preglednica XIV). Medtem ko je bilo največ prejemnikov v letu 2002 starih 49 let, jih je bilo v letu 2006 največ starih 53, sicer pa je na Grafu 5 prikazano število prejemnikov leta 2002 in 2006 glede na starost.

Preglednica XIV: Povprečna starost prejemnikov antidepresivov v obdobju 2002–2006.

	2002	2003	2004	2005	2006
povprečna starost	53,35 ± 16,56	53,75 ± 16,62	54,18 ± 16,58	54,86 ± 16,59	55,31 ± 16,70



Graf 5: Število oseb po starosti, katerim je bil v letu predpisan vsaj en recept z antidepresivom.



Med prejemniki antidepressivov glede na starostne kategorije (mladi: 0–18 let, odrasli: 19–65 let, starostniki: nad 65 let) je bilo v vseh kategorijah več ženskih prejemnic. Skupno je bilo v posameznem letu le 29,3–29,6 % moških prejemnikov. Najmanjša razlika glede na spol prejemnikov je bila med mladimi, največja pa v kategoriji starostniki, tako je bilo v letu 2006 v tej kategoriji kar 75,3 % oseb ženskega spola. Natančneje so podatki o številu prejemnikov antidepressivov po spolu in starostnih kategorijah prikazani v Preglednici XV.

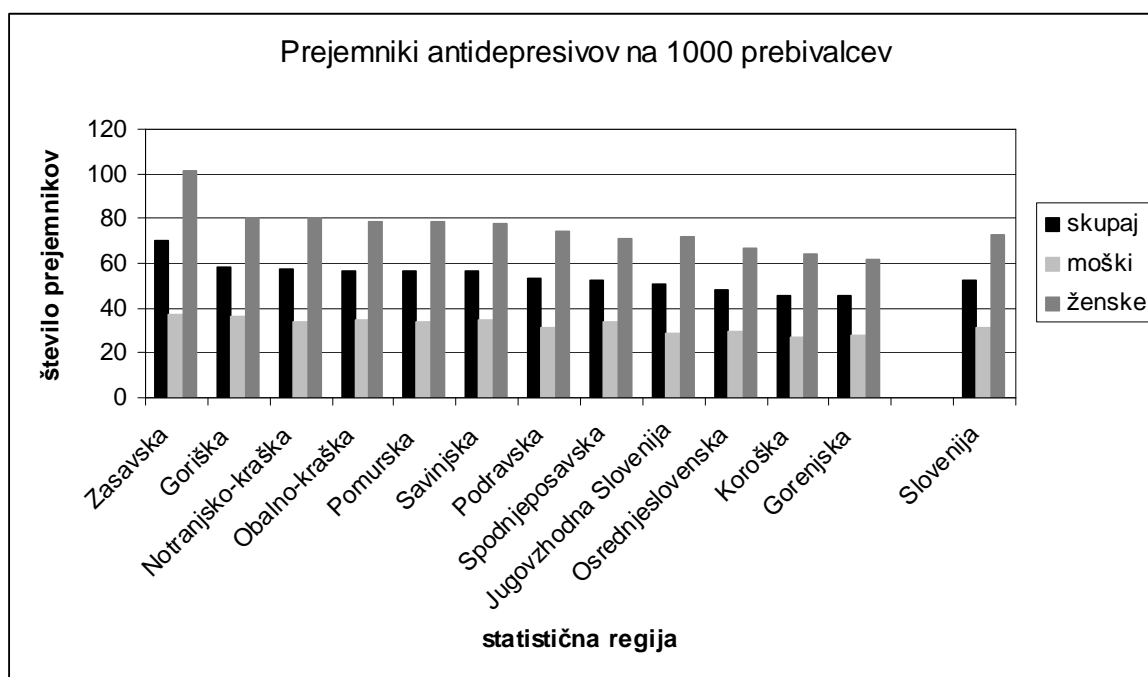
**Preglednica XV: Število prejemnikov antidepressivov v obdobju 2002–2006 po starostnih kategorijah.**

starostna skupina	spol	2002	2003	2004	2005	2006
mladi (0–18 let)	M	240	288	263	222	246
	Ž	353	364	396	345	367
odrasli (19–65 let)	M	15.716	17.733	20.081	21.361	23.064
	Ž	34.640	39.152	43.910	46.465	50.393
starostniki (nad 65 let)	M	4.273	5.014	5.983	6.824	7.685
	Ž	13.826	16.155	18.625	20.744	23.390
skupaj	M	20.229	23.035	26.327	28.407	30.995
	Ž	48.198	55.671	62.931	67.554	74.150

V letu 2006 je na 1000 Slovencev 52,3 oseb prejelo vsaj en ambulantno predpisan antidepressiv. Med posameznimi statističnimi regijami v Sloveniji je tega leta v Zasavski regiji na 1000 žensk kar 101,2 ženska prejela vsaj en antidepressiv, ta regija je bila po tem parametru prepričljivo na prvem mestu. Med moškimi prejemniki je bila razlika med statističnimi regijami manjša kot pri ženskih prejemnicah, saj je bilo v posamezni statistični regiji na 1000 moških 28,2–37,2 prejemnikov. V vseh regijah je bilo v letu 2006 razmerje med ženskami in moškimi prejemniki na 1000 prebivalcev enakega spola v regiji več kot 2. Podatki za posamezne statistične regije so prikazani v Preglednici XVI, na Grafu 6 pa je prikazana grafična primerjava med statističnimi regijami.

Preglednica XVI: Število oseb na 1000 prebivalcev enakega spola z vsaj eno izdajo antidepresiva v letu 2006 po statističnih regijah.

statistične regije	skupaj	moški	ženske
Zasavska	70,1	37,2	101,2
Goriška	58,6	36,2	80,6
Notranjsko-kraška	57,4	33,9	80,7
Obalno-kraška	56,7	34,3	78,7
Pomurska	56,5	33,4	78,2
Savinjska	56,3	34,7	77,4
Podravska	52,9	30,9	74
Spodnjeposavska	52,7	33,9	71,2
Jugovzhodna Slovenija	50,3	28,4	71,9
Osrednjeslovenska	48,5	29,4	66,7
Koroška	45,5	26,7	64,2
Gorenjska	45,4	28,2	61,9
skupaj (Slovenija)	52,3	31,4	72,5



Graf 6: Število oseb na 1000 prebivalcev z vsaj eno izdajo antidepresiva v letu 2006 po statističnih regijah.

Primerjava prejemnikov po starostnih kategorijah in spolu v posamezni statistični regiji nam je pokazala, da prihaja do razlik med statističnimi regijami po številu oseb na 1000 prebivalcev, ki so prejele v letu 2006 vsaj en antidepresiv že v kategoriji mladi, vendar je bil v dveh regijah ta parameter manjši za ženske kot za moške. V vseh kategorijah je bila po tem parametru vodilna Zasavska statistična regija, pri moških starostnikih pa je bila na drugem mestu. Največ prejemnic v kategoriji starostniki, kar 165,6 na 1000 žensk, je bilo v Zasavski regiji. Natančneje so posamezne vrednosti parametra predstavljene v Preglednici XVII.

**Preglednica XVII: Število prejemnikov antidepresivov na 1000 prebivalcev po statističnih regijah glede na starostne kategorije in spol v letu 2006.**

statistične regije	mladi			odrasli			starostniki		
	skupaj	M	Ž	skupaj	M	Ž	skupaj	M	Ž
Zasavska	2,8	2,2	3,4	71,3	38,4	105,1	134,8	81,1	165,6
Goriška	2,7	2,2	3,3	56,3	36,3	77,8	123,9	81,9	149,6
Notranjsko-kraška	1,7	0,4	3	56,9	35,2	80,5	119	73,4	148
Obalno-kraška	2,3	1,8	2,9	53,7	33,6	75,2	119,1	77,8	145,5
Pomurska	2	1,6	2,5	58,4	35,7	82,1	108,7	69,4	129,3
Savinjska	1,5	1,3	1,8	58,3	36	81,7	117	85,3	136,2
Podravska	1,8	1,2	2,5	55,6	33,4	78,6	96,2	60	117,8
Spodnjeposavska	1,8	1,9	1,7	56,4	36,8	77,4	94,4	66,5	111,2
JV Slovenija	2,2	1,7	2,7	54,9	31,5	79,9	93,3	57,1	115,5
Osrednje-slovenska	1,5	1,2	1,8	50	31,4	68,7	98,5	63,4	120,5
Koroška	0,7	0,7	0,6	47,5	27,8	68,5	93,6	62,9	113,8
Gorenjska	1,6	1,4	1,8	47,5	30,8	64,6	90,5	57,5	111,4
skupaj (Slovenija)	1,8	1,4	2,2	53,9	33,2	75,4	103,8	67,6	125,9

### 1.4.3. Število predpisanih receptov na osebo v letu

Povprečno so bili osebi predpisani v letu trije recepti z antidepresivom, sicer pa je prikazano v preglednici XVIII povprečno letno število predpisanih receptov na osebo.

**Preglednica XVIII: Povprečno letno število predpisanih receptov na osebo v obdobju 2002–2006.**

povprečna vrednost	2002	2003	2004	2005	2006
št. receptov na osebo	3,02 ± 2,46	3,16 ± 2,44	3,21 ± 2,42	3,22 ± 2,39	3,26 ± 2,37

#### 1.4.4. Letno število predpisanih različnih antidepresivov na osebo

Večina oseb je v posameznem letu prejela eno ali dve učinkovini antidepresiva, tako je v letu 2006 97,3 % vseh prejemnikov prejelo enega ali dva različna antidepresiva. Nekaj oseb je prejelo letno tudi pet ali več učinkovin, v letu 2005 pa je ena oseba prejela celo 13 različnih antidepresivov. Trend letnega števila predpisanih različnih antidepresivov na osebo prikazuje Preglednica XIX.

**Preglednica XIX: Letno število predpisanih različnih antidepresivov na osebo v obdobju 2002–2006.**

število učinkovin	2002	2003	2004	2005	2006
1	57.849	65.955	74.983	81.665	89.721
2	9.033	10.233	11.390	11.631	12.626
3	1.660	1.969	2.182	2.068	2.186
4	401	406	515	459	451
5	80	100	124	96	120
6	17	31	51	32	28
7	5	11	11	6	9
8	3	1	2	3	3
11					1
13				1	

#### 1.4.5. Denarna vrednost receptov na osebo

Letna denarna vrednost predpisanih antidepresivov na osebo je bila v analiziranih letih zelo variabilna, tako da je bila najnižja denarna vrednost v letu 2002 1,38 evra, najvišja pa 3453,47 evra v letu 2005 na osebo. Srednja letna denarna vrednost je bila v analiziranem obdobju 80,4–106,8 evra na osebo. Natančnejši podatki o letni denarni vrednosti predpisanih antidepresivov na osebo so prikazani v Preglednici XX.

**Preglednica XX: Letna denarna vrednost v evrih predpisanih antidepresivov na osebo v obdobju 2002–2006.**

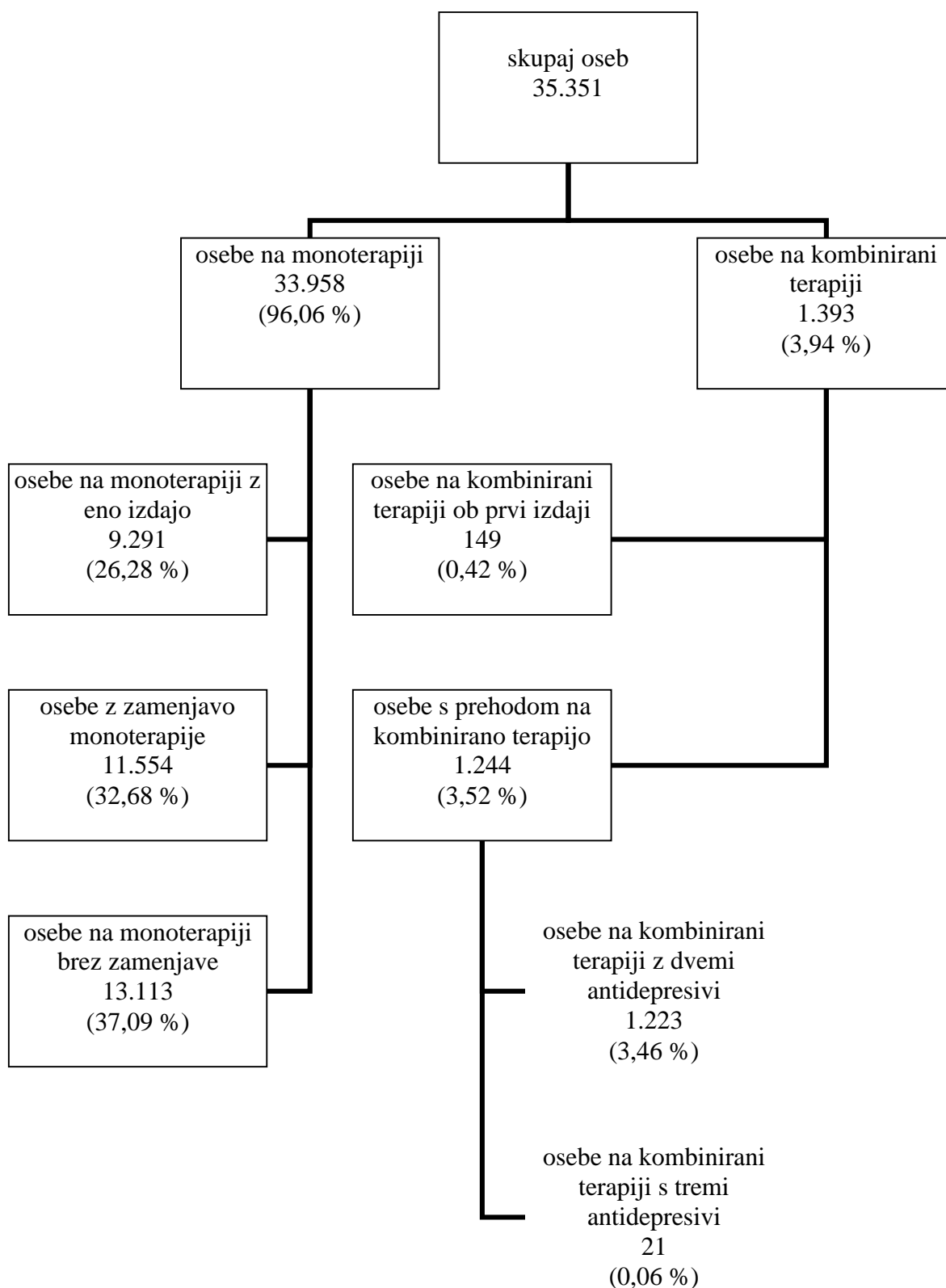
denarna vrednost (€)	2002	2003	2004	2005	2006
srednja vrednost	80,43	98,71	106,75	110,22	106,18
najnižja vrednost	1,38	2,50	2,50	2,64	2,50
najvišja vrednost	2089,75	1894,18	3087,61	3453,47	2800,72

## **2. ANALIZA VRSTE TERAPIJE Z ANTIDEPRESIVI**

### **2.1. Vrste terapije z antidepresivi skupine oseb leta 2003**

201.950 oseb je v obdobju 2002–2006 prejelo vsaj en antidepresiv. Za analizo vrste terapije zdravljenja smo izbrali skupino oseb leta 2003, ki je štela 35.351 oseb, kar je predstavljalo 17,5 % vseh oseb v skupni petletni zbirki. V skupini oseb leta 2003 je bilo 68,5 % žensk in 31,5 % moških, predpisanih pa jim je bilo 229.499 receptov v obdobju 2003–2006.

96 % oseb skupine oseb leta 2003 je bilo v analiziranem obdobju 2003–2006 na monoterapiji. 26,3 % osebam je bil predpisan le en recept z antidepresivom v analiziranem obdobju, medtem ko je bilo 37,1 % oseb opredeljenih kot osebe na monoterapiji brez zamenjave. V tem obdobju je bilo le 3,9 % oseb na kombinirani terapiji. Celotna razdelitev skupine oseb leta 2003 po vrstah terapije je prikazana na Sliki 5.



Slika 5: Število oseb skupine oseb leta 2003 glede na vrsto terapije v obdobju 2003–2006.

## 2.2. Analiza trenda kombiniranega predpisovanja antidepresivov

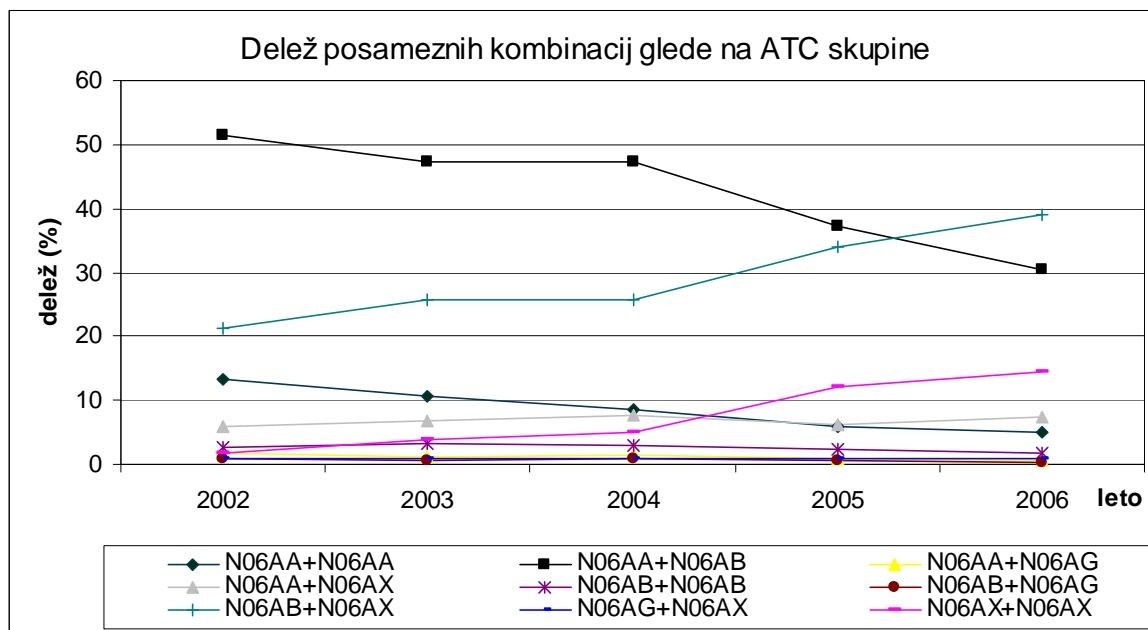
Kombinirano predpisovanje antidepresivov je bila večinoma kombinacija dveh učinkovin, v nekaterih primerih pa tudi kombinacija treh antidepresivov, medtem ko kombinacije več kot treh antidepresivov ni bilo. Število oseb, ki je prejelo letno vsaj enkrat kombinacijo dveh oziroma treh antidepresivov je prikazano v Preglednici XXI.

**Preglednica XXI: Število oseb z vsaj eno predpisano kombinacijo antidepresivov v letu.**

število oseb	2002	2003	2004	2005	2006
s kombinacijo dveh antidepresivov	2.590	2.761	3.145	3.808	3.933
s kombinacijo treh antidepresivov	23	26	52	59	41

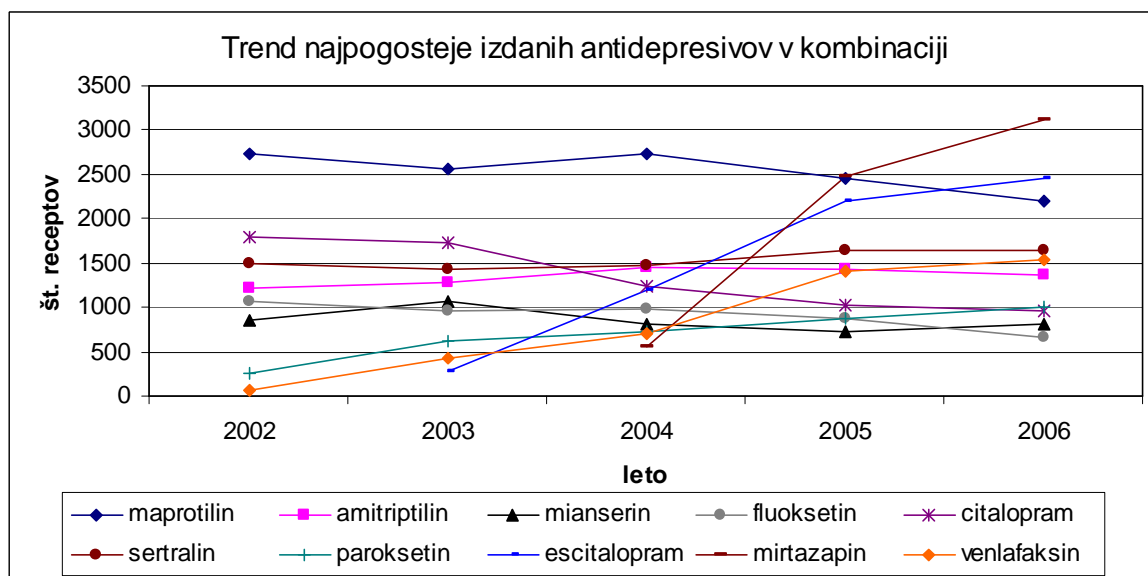
### Trend kombiniranega predpisovanja dveh antidepresivov

Do leta 2006 so se najpogosteje kombinirano predpisovali antidepresivi skupine SSRI in TCA, v letu 2006 pa so bile pogostejše kombinacije skupine SSRI in drugih antidepresivov. V letu 2005 in 2006 so se pogosteje kombinirano predpisovali tudi antidepresivi znotraj skupine drugih antidepresivov, medtem ko so bile pred tem pogostejše tudi kombinacije znotraj skupine TCA. Trend kombiniranega predpisovanja dveh antidepresivov glede na ATC skupine antidepresivov je prikazan na Grafu 7.



Graf 7: Delež posameznih kombinacij dveh antidepresivov glede na ATC skupine v obdobju 2002–2006.

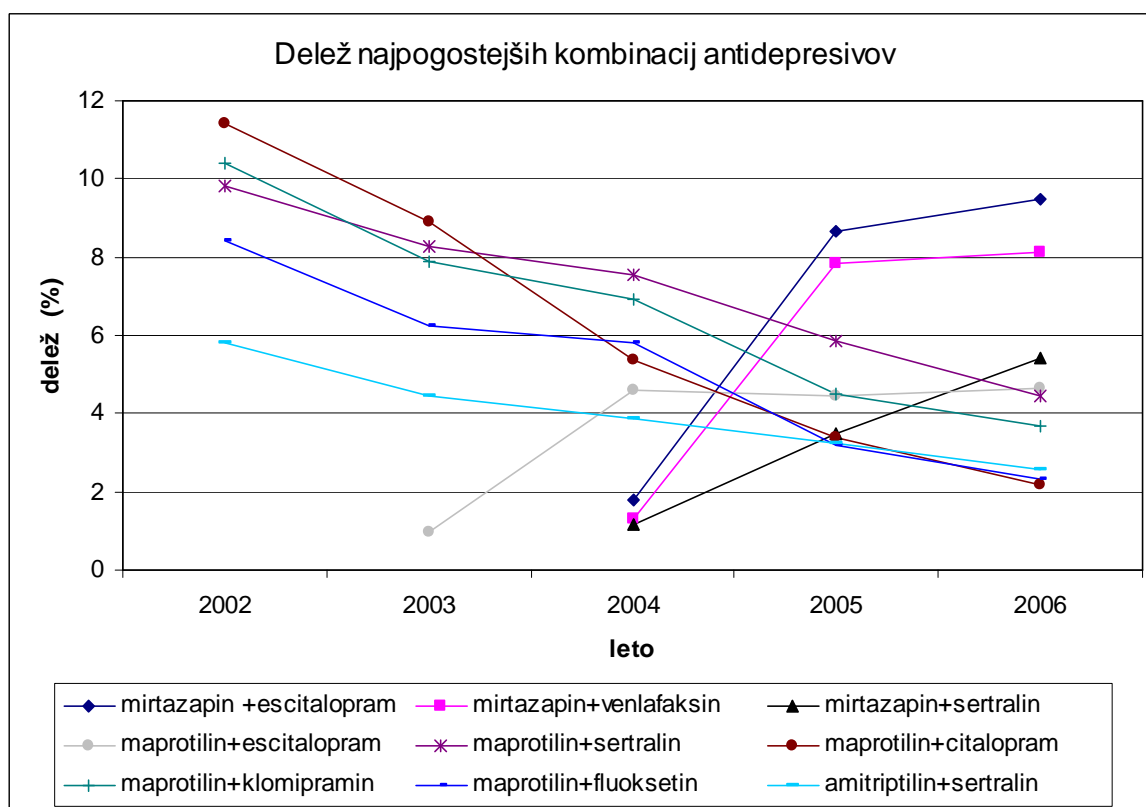
Prihod mirtazapina in escitaloprama na tržišče je spremenil najpogostejše kombinirano predpisovanje antidepresivov, saj sta v letu 2006 postala največkrat prisotna antidepresiva v različnih kombinacijah. Pred tem je bil v kombinacijah najpogosteje predpisan maprotilin, pogosto pa tudi citalopram. Vseskozi so se pogosto predpisovali v kombinacijah tudi sertralini in amitriptilin, v letu 2006 pa še venlafaksin (Graf 8).



Graf 8: Posamezni antidepresivi, ki so se v obdobju 2002–2006 pogosteje predpisovali v kombinacijah.



Vse najpogostejše posamezne kombinacije antidepresivov leta 2002 so v analiziranem obdobju izgubile svoj delež, le maprotilin s sertralinom je v letu 2006 ostal med pogostejšimi. Tako sta bili v letu 2006 najpogostejše predpisani kombinaciji mirtazapina in escitalopram ter mirtazapina in venlafaksina. Pogostejše posamezne kombinacije antidepresivov v letu 2002 in 2006 so prikazane na Grafu 9.



Graf 9: Trend pogostejših posameznih kombinacije dveh antidepresivov v letu 2002 in 2006.

## 2.3. Analiza zamenjav med antidepresivi

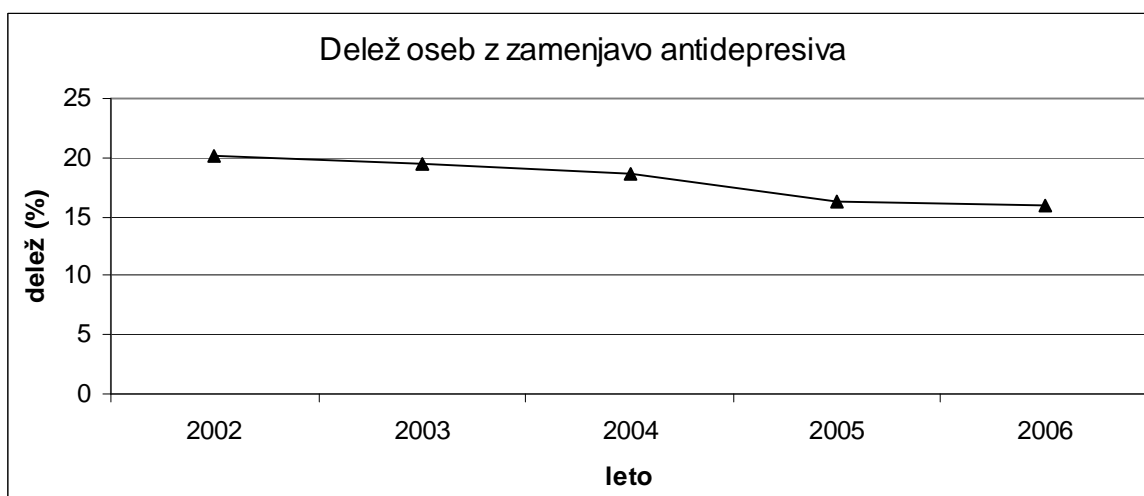
### 2.3.1. Trend zamenjav antidepresivov

S povečanjem števila predpisanih receptov večjemu številu oseb v obdobju 2002–2006, se je povečalo tudi letno število zamenjav antidepresivov na zaporedno predpisanih receptih osebi, kot tudi število oseb, ki so bile deležne teh zamenjav. Posamezno letno število zamenjav antidepresivov na predpisanih receptih in oseb z vsaj eno zamenjavo v letu je prikazano v Preglednici XXII.

**Preglednica XXII: Število oseb in število receptov z zamenjavo glede na ATC skupino antidepresiva in posamezne učinkovine v letu v obdobju 2002–2006.**

	2002	2003	2004	2005	2006
število predpisanih receptov	119.814	148.417	171.864	182.519	205.070
število receptov z zamenjavo predpisanega antidepresiva glede na predhoden recept	11.979	13.886	15.546	14.521	16.170
število receptov z zamenjavo ATC skupine antidepresiva glede na predhoden recept	7.710	7.613	8.358	7.910	8.948
število oseb	42.881	51.379	59.759	64.637	72.384
število oseb z vsaj eno zamenjavo predpisanega antidepresiva	8.601	9.988	11.119	10.475	11.483

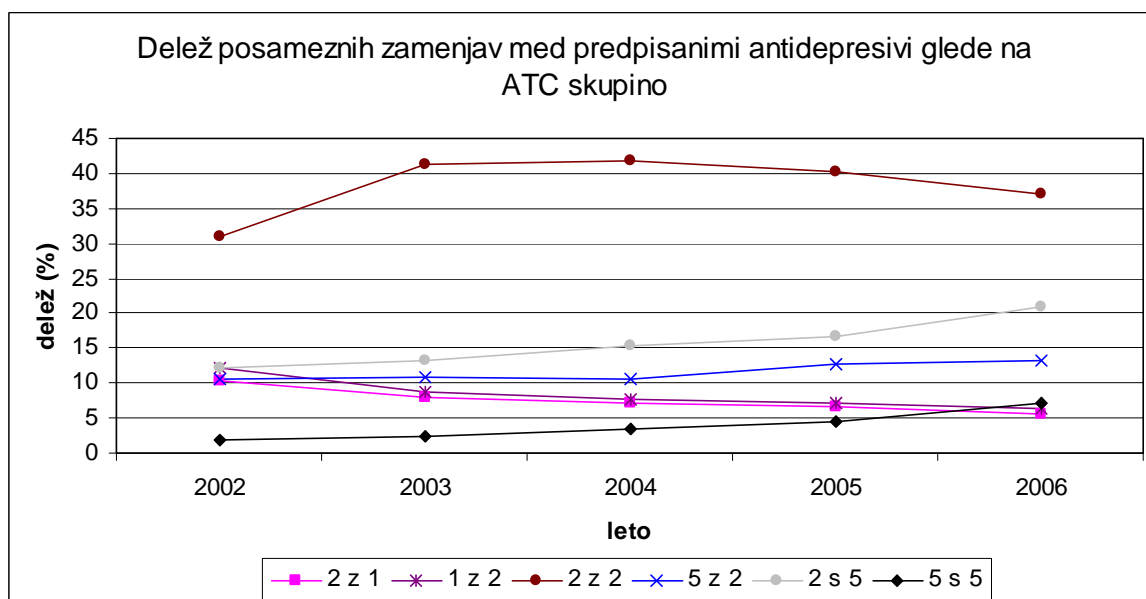
Kljub letnemu povečanju števila oseb z vsaj eno zamenjavo antidepresiva v letu, se je delež teh oseb glede na vse osebe na monoterapiji v posameznem letu zmanjšal z 20,1 % v letu 2002 na 15,9 % v letu 2006. Trend padanja deleža oseb z vsaj eno zamenjavo antidepresiva v letu prikazuje Graf 10.



**Graf 10: Delež oseb z vsaj eno zamenjavo antidepresiva v letu v obdobju 2002–2006.**

Zamenjave antidepresivov glede na ATC skupine med zaporedno predpisanimi recepti so bile v vseh letih med antidepresivi znotraj skupine SSRI. Sicer je delež teh zamenjav glede na vse zamenjave po letu 2004 rahlo upadel in je bilo v letu 2006 teh zamenjav 37 % vseh zamenjav. Delež zamenjav antidepresivov skupine SSRI z antidepresivi skupine drugih antidepresivov je narasel z 12,1 % v letu 2002 na 20,8 % v

letu 2006, sicer pa je prikazan na Grafu 11 trend deležev najpogostejših zamenjav glede na vse zamenjave v letu glede na ATC skupine antidepresivov.



**Graf 11: Delež najpogostejših zamenjav med antidepresivi glede na ATC skupine v obdobju 2002–2006 (1-neselektivni zaviralci prevzema monoaminov, 2-selektivni zaviralci prevzema serotonina, 5-drugi antidepresivi).**

Posamezna najpogostejša zamenjava med predpisanimi antidepresivi na zaporednih receptih osebi je bila po letu 2003 zamenjava citaloprama z escitalopramom. Po letu 2003 so bile tudi ostale najpogostejše posamezne zamenjave med antidepresivi na zaporedno predpisanimi recepti osebi med posameznimi antidepresivi skupine SSRI. Vse najpogostejše posamezne zamenjave in njihove deleže glede na vse zamenjave prikazuje Preglednica XIII.

**Preglednica XXIII: Delež (%) najpogostejših posameznih zamenjav med antidepresivi glede na vse zamenjave med zaporedno predpisanimi recepti osebi v letu.**

<b>zamenjave</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>
citalopram z escitalopramom		6,34	6,55	5,84	4,06
sertralin z escitalopramom		2,36	3,60	4,34	3,84
escitalopram z paroksetinom		0,52	2,90	3,17	3,44
escitalopram s sertralinom		0,56	2,83	3,66	3,41
paroksetin z escitalopramom		1,69	3,34	3,63	3,33
sertralin s paroksetinom	2,55	2,97	2,68	2,53	3,02
escitalopram s citalopramom		0,89	2,98	3,24	2,83
paroksetin s sertralinom	1,11	2,04	2,42	2,14	2,77
tianeptin z escitalopramom		0,91	1,86	2,07	1,68
citalopram s sertralinom	5,64	3,66	1,96	1,36	1,35
sertralin s citalopramom	4,57	3,29	1,50	1,12	0,97
citalopram s paroksetinom	3,09	2,83	1,65	1,20	1,31
fluoksetin s citalopramom	3,12	1,61	0,70	0,46	0,32
tianeptin s citalopramom	2,78	1,53	0,64	0,51	0,61
citalopram s tianeptinom	2,70	1,81	0,84	0,54	0,59
amitriptilin s citalopramom	2,50	1,38	0,62	0,44	0,45
fluoksetin s sertralinom	2,50	1,94	1,01	1,05	0,79
citalopram z amitriptilinom	2,45	1,57	0,75	0,42	0,46
citalopram s fluoksetinom	2,40	1,79	0,80	0,32	0,32
tianpentin s sertralinom	2,14	1,73	1,36	1,46	1,36
amitriptilin s sertralinom	2,09	1,60	1,42	1,47	1,15

### 2.3.2. Zamenjave med antidepresivi skupine oseb leta 2003

11.554 oseb skupine oseb leta 2003 je bilo opredeljenih kot osebe z zamenjavo monoterapije (Slika 5). Tem osebam je bilo v letih 2003–2006 predpisanih skupaj 102.405 receptov, od tega je bil antidepresiv na 19.993 predpisanih receptih različen od antidepresiva na predhodno predpisanem receptu isti osebi, torej je bil v tem obdobju posamezni osebi antidepresiv povprečno zamenjan več kot enkrat (1,73 krat). Prvič je bil antidepresiv na predpisanem receptu zamenjan večini oseb že na drugem oziroma tretjem zaporedno predpisanem receptu osebi v tem obdobju, kar prikazuje tudi Preglednica XXIV. Povprečno je poteklo od prvega predpisanega recepta do predpisanega recepta z drugim antidepresivom isti osebi  $224,5 \pm 312,5$  dni.

**Preglednica XXIV: Zaporedno predpisani recept osebi ob prvi zamenjavi antidepresiva.**

<b>zaporedno predpisani recept osebi</b>	<b>število receptov s prvo zamenjavo antidepresiva</b>	<b>delež (%) vseh prvih zamenjav</b>
2.	5.703	49,36
3.	2.037	17,63
4.	1.131	9,79
5.	706	6,11
6.	467	4,04
7.	362	3,13
8.	252	2,18

Prve zamenjave antidepresivov na zaporedno predpisanih receptih oseb z zamenjavo monoterapije, so bile večinoma zamenjave med posameznimi antidepresivi skupine SSRI. Deleži najpogostejših posameznih prvih zamenjav antidepresivov glede na vse prve zamenjave so prikazani v Preglednici XXV.

**Preglednica XXV: Delež posameznih najpogostejših prvih zamenjav antidepresivov skupine oseb leta 2003.**

<b>prva zamenjava antidepresiva</b>	<b>delež zamenjav (%) glede na vse prve zamenjave</b>
citalopram z escitalopramom	10,31
sertralin z escitalopramom	6,17
citalopram s sertralinom	4,87
sertralin s paroksetinom	4,47
paroksetin z escitalopramom	4,36
citalopram s paroksetinom	3,66
paroksetin s sertralinom	3,05
sertralin s citalopramom	3,04
fluoksetin z escitalopramom	2,22

## 2.4. Antidepresivi predpisani na prvem receptu v letu 2006

31.797 osebam je bil v obdobju 2002–2006 antidepresiv prvič predpisan v letu 2006. Tem osebam je bil v 80,7 % primerih na prvem receptu predpisan antidepresiv skupine SSRI. Deleži predpisanih antidepresivov glede na ATC skupino na prvem receptu tem osebam so prikazani v Preglednici XXVI.

**Preglednica XXVI: Delež predpisanih antidepresivov glede na ATC skupino prvič v letu 2006.**

ATC skupine antidepresivov	delež (%)
neselektivni zaviralci prevzema monoaminov	8,28
selektivni zaviralci prevzema serotonina	80,74
zaviralci monoaminooksidaz tipa A	0,78
drugi antidepresivi	10,2
skupaj receptov	31.797

**Preglednica XXVII: Deleži predpisanih antidepresivov na prvih receptih osebam v letu 2006.**

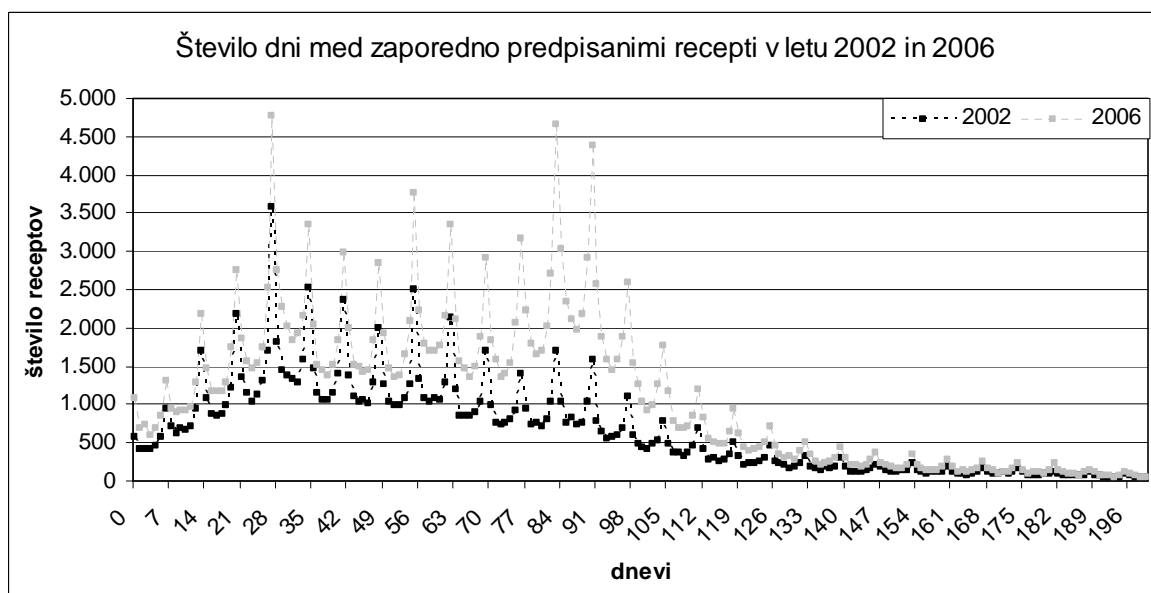
učinkovina	delež (%)
klomipramin	0,15
amitriptilin	7,26
doksepin	0,14
maprotilin	0,74
fluoksetin	2,3
citalopram	8,04
paroksetin	18,63
sertralin	22,01
fluvoksamin	0,02
escitalopram	29,74
moklobemid	0,78
mianserin	0,54
trazodon	
mirtazapin	2,18
tianeptin	5,34
venlafaksin	0,88
reboksetin	0,05
duloksetin	1,21

Osebam, ki so prvič prejele antidepresiv v letu 2006, je bil na 29,7 % prvih receptih predpisan escitalopram, na 22 % receptih sertralin in 18,6 % receptih paroksetin. Deleži vseh predpisanih antidepresivov na prvem receptu so prikazani v Preglednici XXVII.

### 3. ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI Z ANTIDEPRESIVI

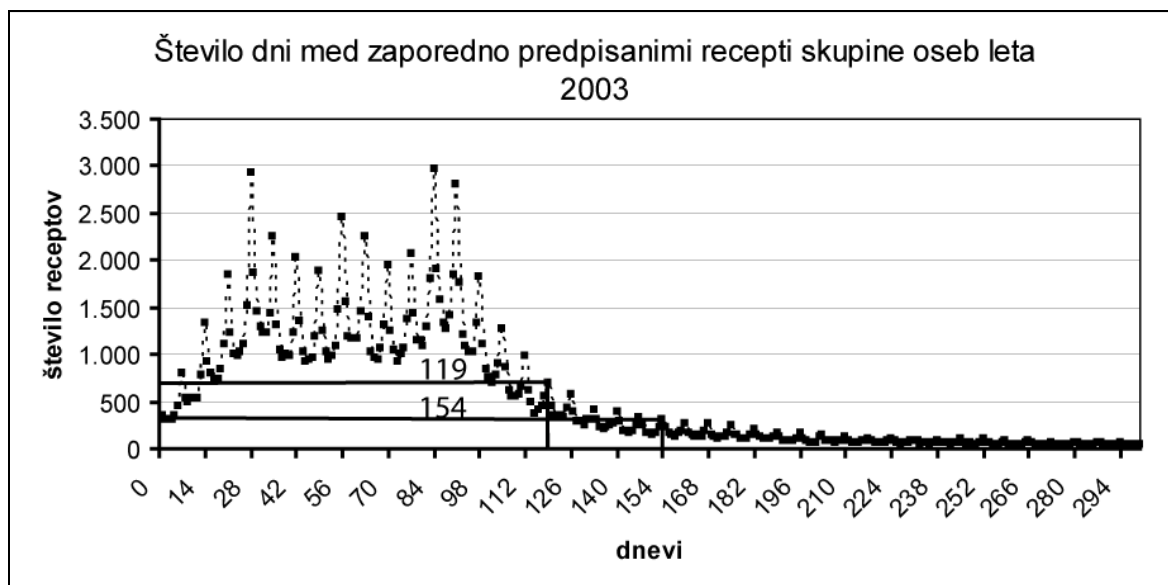
#### 3.1. Število dni med zaporedno predpisanimi recepti

Število dni med zaporedno predpisanimi recepti posamezni osebi je bilo periodično, kot je prikazano na Grafu 12, kjer so vrhovi krivulj v sedemdnevnih intervalih. To pomeni, da so si sledili zaporedno predpisani recepti isti osebi večinoma v nekaj tedenskih intervalih (predvsem 1–15 tednov) tako v letu 2002 kot tudi v letu 2006. Na Grafu 12 je vidno tudi, da je bilo v letu 2002 med zaporedno predpisanimi recepti osebi najpogosteje 28 dni, medtem ko je v letu 2006 prav tako med zaporedno predpisanimi recepti osebi najpogosteje poteklo 28 dni, vendar je zelo pogosto poteklo tudi 84 ali 91 dni.



Graf 12: Primerjava števila dni med zaporedno predpisanimi recepti v letih 2002 in 2006.

Na Grafu 13 je prikazano število dni med zaporedno predpisanimi recepti posamezni osebi za skupino oseb leta 2003, na katerih smo analizirali posamezne epizode terapije, kjer je vidno, da ima krivulja enake značilnosti kot krivulji na Grafu 12. Na Grafu 13 sta prikazana tudi kriterija B in C dopustnega števila dni med zaporedno predpisanimi receptoma v epizodi.



Graf 13.: Število dni med zaporedno predpisanimi recepti skupine oseb leta 2003 (prikaz kriterija B in C opredelitve epizode).

### 3.2. Epizode terapije z antidepresivi

Epizode smo definirali po treh kriterijih na skupini 24.667 oseb leta 2003, ki so opredeljene na Sliki 5, kot osebe na monoterapiji, vendar brez oseb na monoterapiji z eno izdajo. Tako so v Preglednici XXVIII analizirane osebe razdeljene glede na vrsto epizode.

Preglednica XXVIII: Primerjava števila oseb s terapijo posamezne epizode definirane po treh kriterijih dopustnega števila dni (A: število dni <  $2 \times$  št. DDD, B: število dni < 120, C: število dni < 155).

število oseb	kriteriji		
	A	B	C
analizirane osebe	24.667	24.667	24.667
osebe z nekončano prvo epizodo	1.399	787	1.917
osebe s prvo epizodo brez vztrajanja	9.143	6.591	5.691
osebe s prvo epizodo z vztrajanjem	14.125	17.288	17.058
osebe z drugo epizodo z vztrajanjem	3.387	4.963	3.642

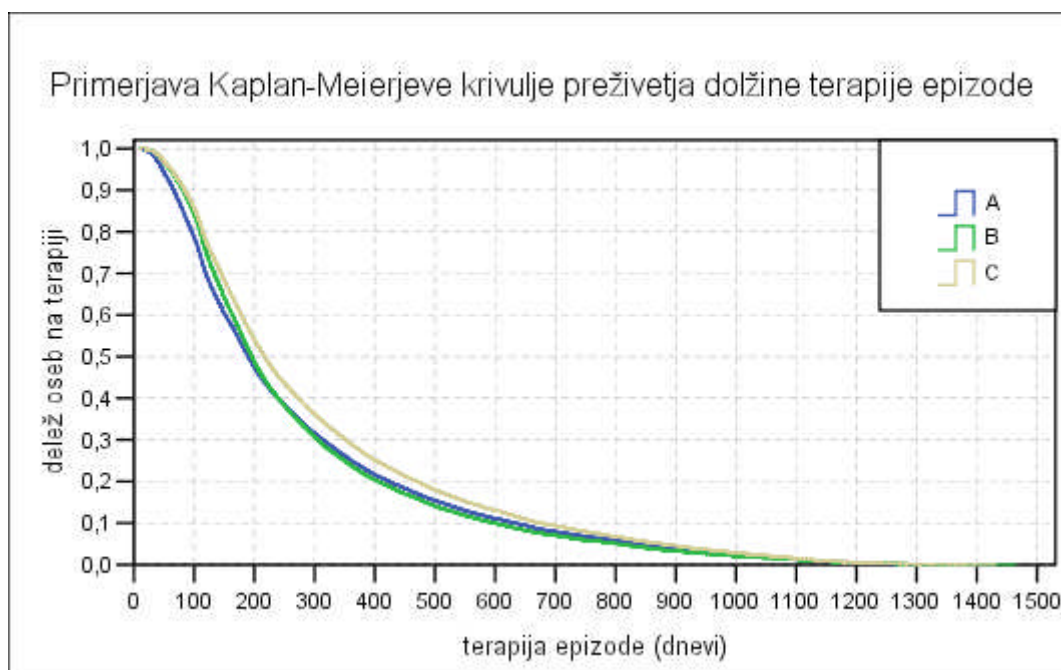
Povprečno je trajala terapija prve oziroma druge epizode z vztrajanjem 9–10 mesecev, medtem ko je bila srednja vrednost 6–7 mesecev, kot je razvidno v Preglednici XXIX.



Preglednica XXIX: Dolžina terapije epizod v dnevih.

kriteriji	epizoda	srednja vrednost (min, max) (dnevi)	povprečna vrednost (dnevi)
A	prva z vztrajanjem	189 (8, 1425)	277,4 ± 246,2
	druga z vztrajanjem	210 (12, 1185)	267,7 ± 191,5
B	prva z vztrajanjem	196 (11, 2464)	276,9 ± 232,4
	druga z vztrajanjem	217 (12, 1150)	275,2 ± 182,6
C	prva z vztrajanjem	217 (11, 1432)	307,4 ± 252,9
	druga z vztrajanjem	225 (12, 1032)	276,6 ± 173,9

Na Grafu 14 je prikazana primerjava s Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem, izračunane po vseh treh kriterijih.



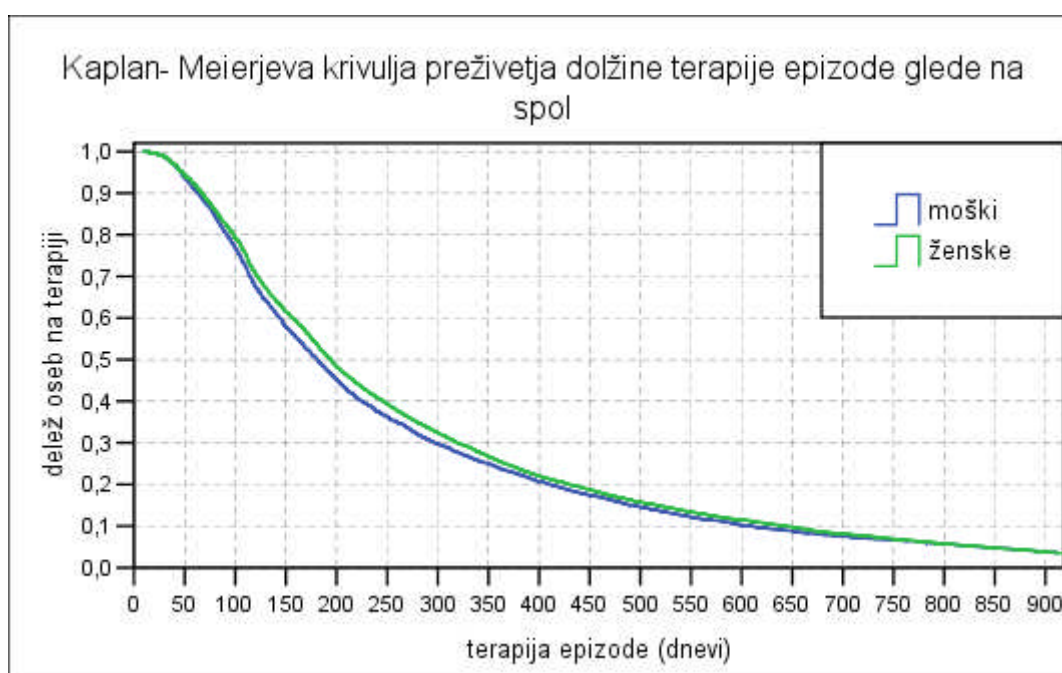
Graf 14: Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem izračunane po kriterijih A, B in C.

Glede na P vrednosti testov primerjave med krivuljami na Grafu 14, ki so prikazane v Preglednici XXX, krivulji A in B nista statistično značilno različni po Log Rank testu.

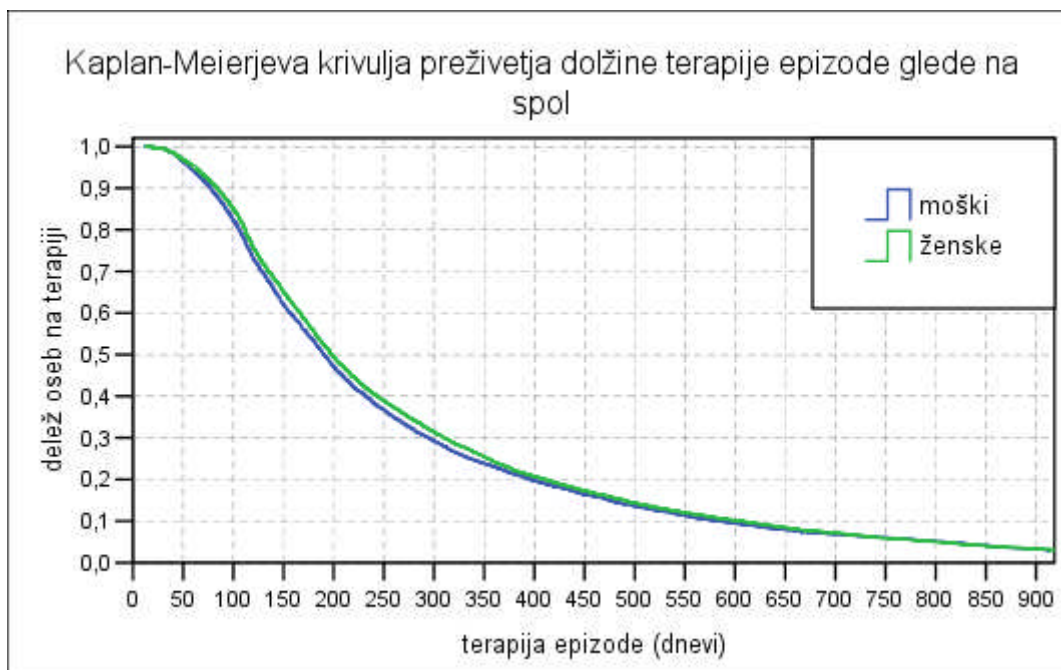
Preglednica XXX: P vrednosti testov statistične značilnosti krivulj prikazanih na Grafu 14.

krivulje	P vrednosti		
	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
A in B	0,821	<0,001	0,004
A in C	< 0,001	< 0,001	< 0,001
B in C	< 0,001	< 0,001	< 0,001

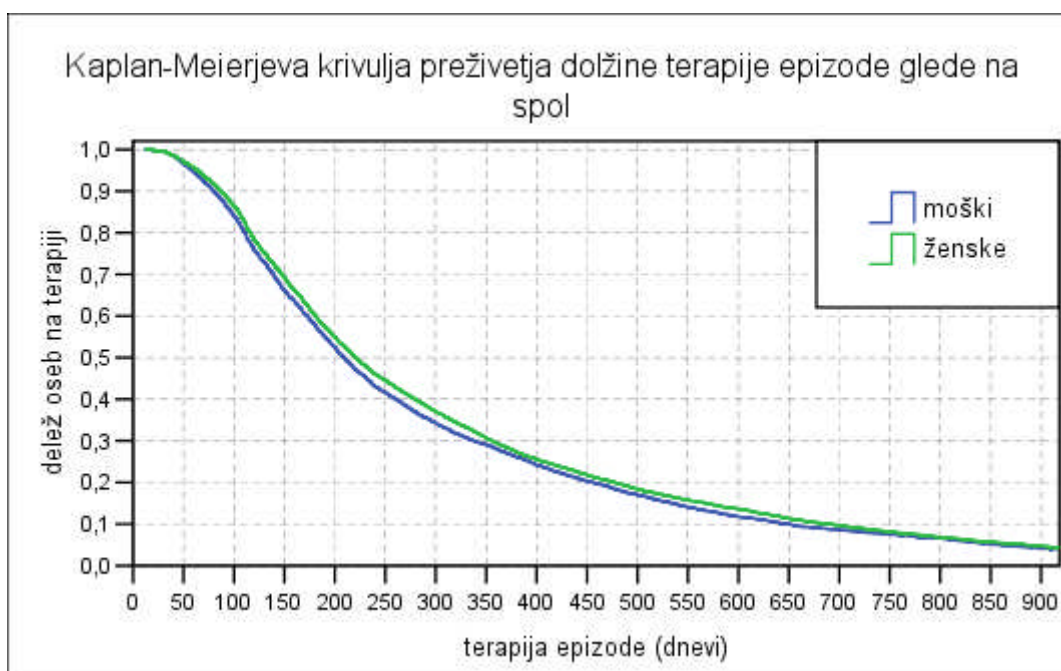
Na Grafu 15, 16 in 17 so prikazane primerjave dolžin terapije prve epizode z vztrajanjem glede na spol.



Graf 15: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanje po kriteriju A glede na spol oseb.



**Graf 16:** Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanje po kriteriju B glede na spol oseb.



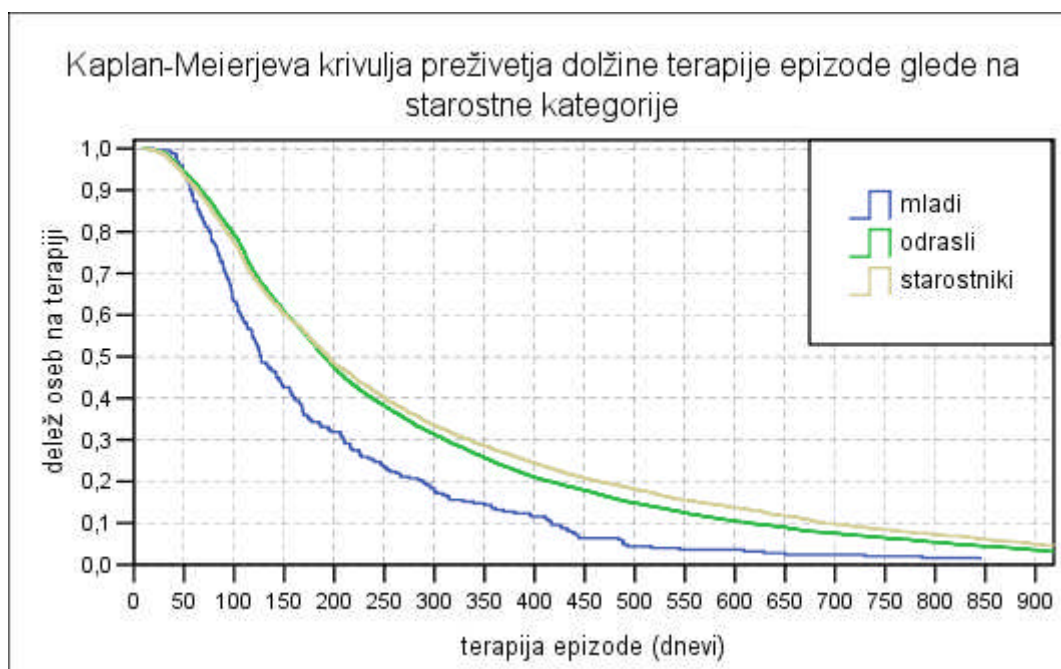
**Graf 17:** Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanje po kriteriju C glede na spol oseb.

Osebe s prvo epizodo z vztrajanjem so v Preglednici XXXI razdeljene v starostne kategorije. Primerjava dolžine terapije te epizode glede na starostne kategorije oseb je

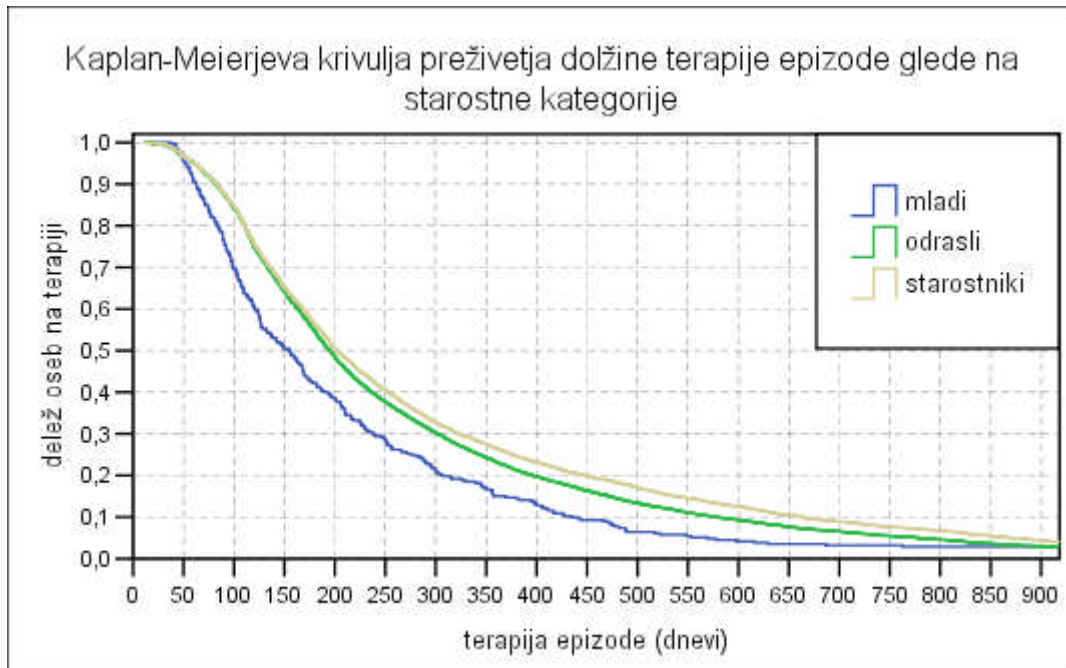
prikazana na Grafu 18, 19 in 20 za vsak kriterij opredelitve epizode, kjer je razvidno, da je imel večji delež mladih krajše dolžine terapije epizode kot ostali.

**Preglednica XXXI: Število oseb s prvo epizodo z vztrajanjem po kriterijih A, B, C glede na starostne kategorije.**

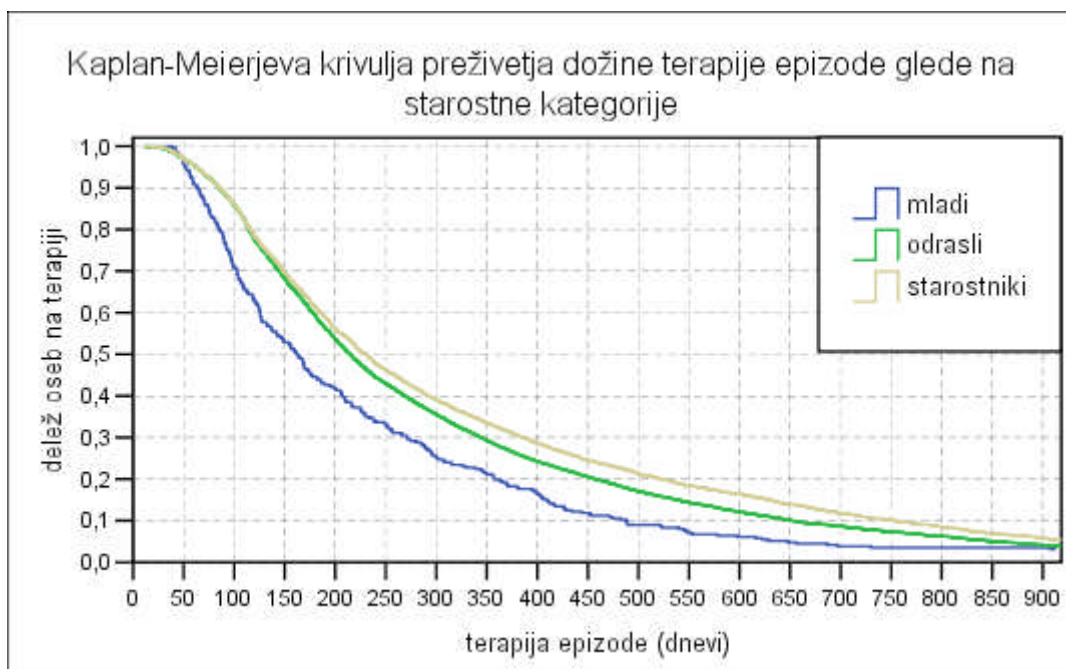
število oseb glede na starostno kategorijo	kriterij opredelitve epizode		
	A	B	C
mladi	251	313	312
odrasli	10.707	12.842	12.707
starostniki	3.167	4.133	4.039



**Graf 18: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem po kriteriju A glede na starostne kategorije oseb.**



**Graf 19:** Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem po kriteriju B glede na starostne kategorije oseb.

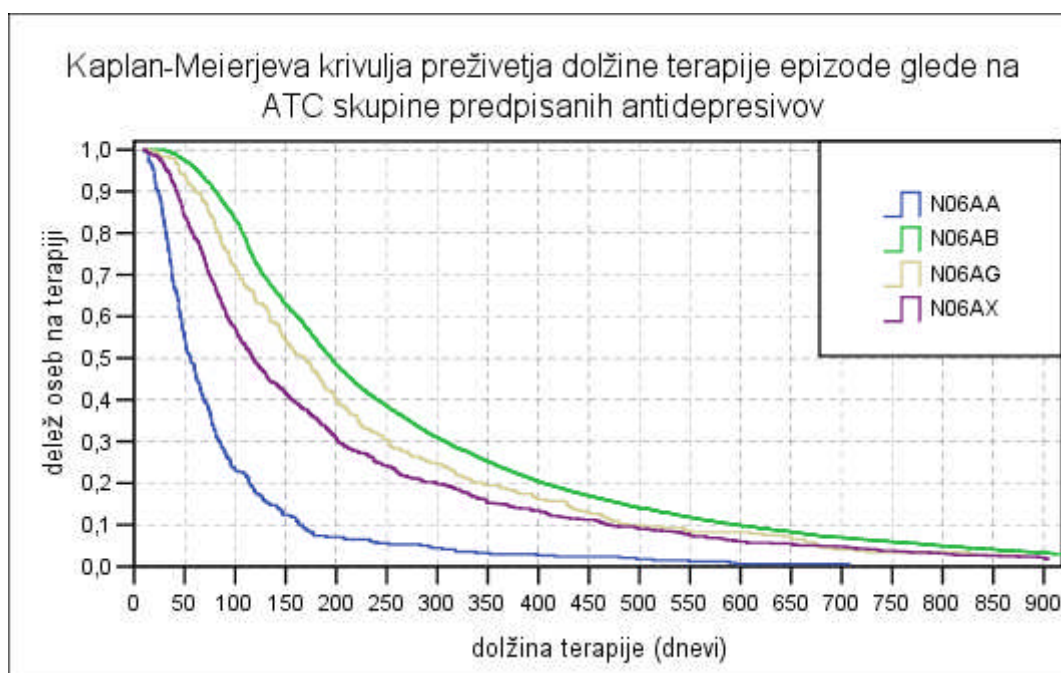


**Graf 20:** Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem po kriteriju C glede na starostne kategorije oseb.

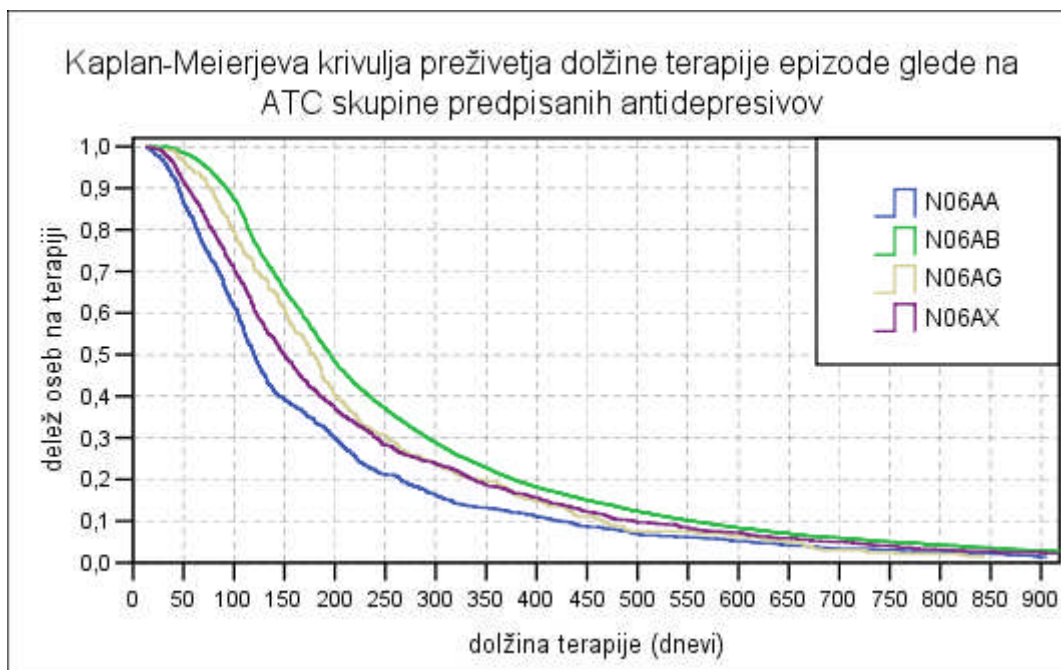
Osebe s prvo epizodo z vztrajanjem, ki so imele v tej epizodi na vseh predpisanih receptih enak antidepresiv, so v Preglednici XXXII razdeljene glede na ATC skupino predpisanega antidepresiva. Primerjava dolžine terapije te epizode glede na ATC skupine predpisanega antidepresiva pa je prikazana na Grafu 21, 22 in 23 za vsakega od treh kriterijev opredelitve epizode.

**Preglednica XXXII: Število osebe s prvo epizodo z vztrajanjem glede na ATC skupino predpisanega antidepresiva.**

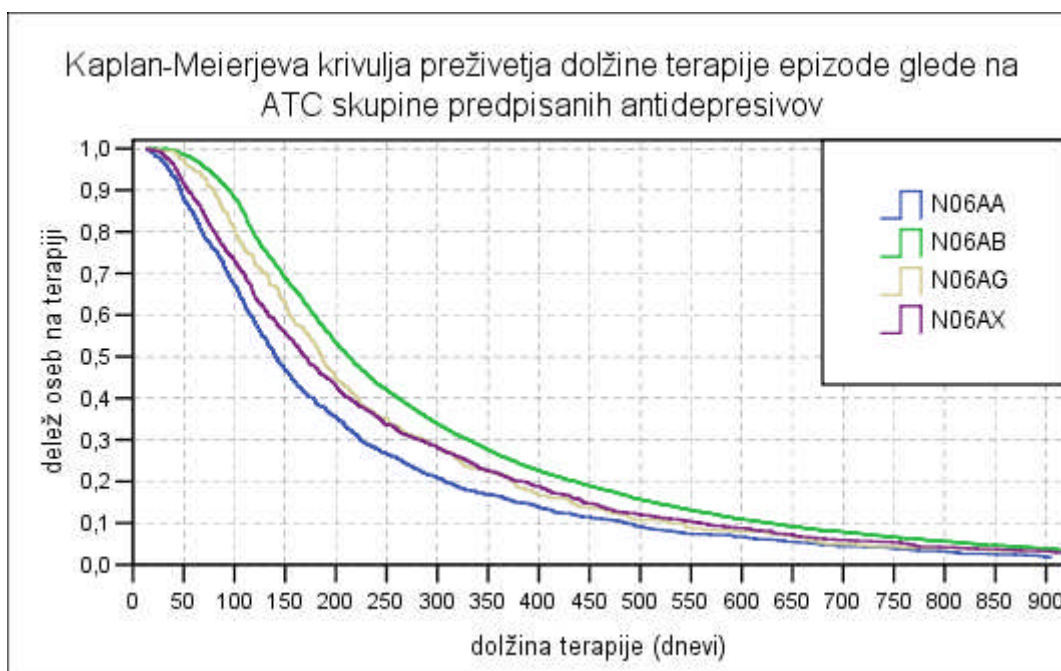
število oseb glede na skupino antidepresiva		kriterij opredelitve epizode		
		A	B	C
neselektivni zaviralci prevzema monoaminov	N06AA	340	1.004	1.037
selektivni zaviralci prevzema serotonina	N06AB	9.755	11.387	10.857
zaviralci monoaminooksidaz tipa A	N06AG	293	333	325
drugi antidepresivi	N06AX	776	984	935



**Graf 21: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem po kriteriju A glede na ATC skupine predpisanih antidepresivov.**



**Graf 22:** Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem po kriteriju B glede na ATC skupine predpisanih antidepresivov.

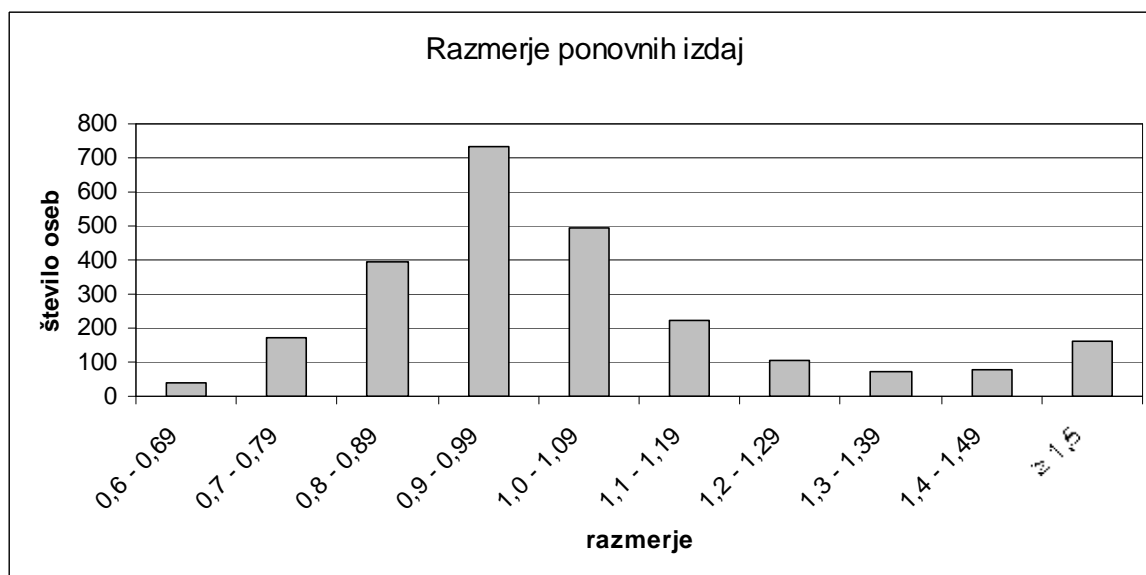


**Graf 23:** Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem po kriteriju C glede na ATC skupine predpisanih antidepresivov.

Z Grafov 21, 22, 23 je razvidno, da je imel večji delež oseb s predpisanim antidepresivom skupine neselektivni zaviralci prevzema monoaminov krajše zdravljenje oziroma zgodnejšo prekinitve terapije kot drugi, medtem ko je delež oseb s predpisanim antidepresivom skupine SSRI najpočasneje padal glede na dolžino terapije.

### 3.3. Ocena z navodili skladne uporabe antidepresivov

2.480 oseb je imelo terapijo prve epizode z vztrajanjem (definirano po kriteriju A) daljšo kot 365 dni in so imeli v tej epizodi predpisan vseskozi enak antidepresiv. Na Grafu 24 so te osebe razdeljene glede na vrednost razmerja ponovnih izdaj, ki nam je služilo za ocenitev z navodili skladne uporabe antidepresivov.



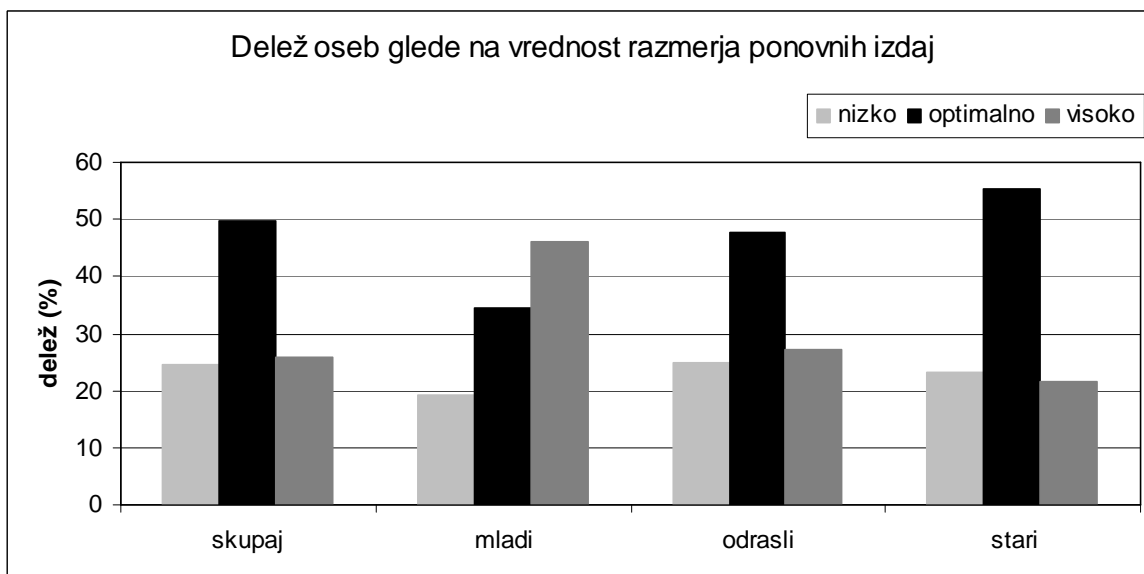
Graf 24: Število oseb glede na vrednost razmerja ponovnih izdaj.

Optimalno vrednost razmerja ponovnih izdaj je imelo 49,7 % oseb, glede na starostne kategorije pa so imeli starostniki najvišji delež optimalne vrednosti razmerja ponovnih izdaj. Visoko razmerje je imelo 24,5 % oseb, nizko pa 25,8 %. V Preglednici XXXIII je prikazano število oseb po starostnih kategorijah glede na vrednost razmerja ponovnih izdaj, medtem ko so na Grafu 25 prikazani deleži oseb glede na vrednost ponovnih izdaj.



Preglednica XXXIII: Število oseb glede na razmerje ponovnih izdaj.

razmerje ponovnih izdaj	skupaj	starostne kategorije		
		mladi	odrasli	stari
nizko (<0,9)	607	5	443	159
optimalno (0,9 - 1,1)	1.233	9	847	377
visoko (>1,1)	640	12	482	146



Graf 25: Delež oseb razmerja ponovnih izdaj glede na starostne kategorije.

Večino oseb (2.299) je imelo predpisane antidepresive skupine SSRI, od tega je imelo optimalno razmerje ponovnih izdaj 51,3 %. Vsi deleži oseb glede na vrednost razmerja ponovnih izdaj in ATC skupine predpisanega antidepresiva so prikazani v Preglednici XXXIV.

Preglednica XXXIV: Delež oseb razmerja ponovnih izdaj glede na ATC skupine predpisanih antidepresivov.

delež razmerja (%)	N06AA	N06AB	N06AG	N06AX
nizko	40	23,3	18,2	50
optimalno	40	51,3	25,5	30,2
visoko	20	25,4	56,4	19,8
<b>število oseb</b>	10	2.299	55	116

## V. RAZPRAVA

### 1. Komentar na količinsko analizo predpisovanja antidepresivov

Večina antidepresivov je bila v obdobju 2002–2006 v Sloveniji predpisana na navaden zeleni recept, tako da so imeli neizbrani recepti (največ 0,5 %) zanemarljiv vpliv na vso analizo. Poleg tega je bilo v eni od raziskav ugotovljeno, da je bolnišnični delež uporabe antidepresivov v Sloveniji od leta 2000 do leta 2005 upadel s 4,4 % na 2,8 % (51). Ocenili smo, da je bilo v Sloveniji v analiziranem obdobju skupno porabljenih 3–4 % več antidepresivov, kot jih je bilo ambulantno predpisanih. V letu 2006 so recepti z antidepresivi predstavljali 2,4 % od skupno 14.373.502 vseh ambulantno predpisanih receptov z zdravili z določenimi lastniškimi imeni, oziroma 13,5 % od 2.562.058 predpisanih receptov z zdravili skupine N (zdravila z delovanjem na živčevje glede na ATC klasifikacijo) (52).

Vzrok večinskega deleža predpisovanja antidepresivov skupine SSRI je poleg učinkovitega in varnega odpravljanja simptomov depresije, verjetno tudi predpisovanje za druge indikacije (obsesivno-kompulzivne motnje, napad panike, motnje prehranjevanja, motnje predmenstrualnega sindroma, motnje spolnosti ...), vendar v zbirki podatkov ni bilo podatka, za kaj je predpisan recept. To je ena glavnih pomanjkljivosti zbirke podatkov za natančnejšo analizo. Predvidevamo, da se je delež antidepresivov skupine neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov vseskozi zmanjševal zaradi možnih več stranskih učinkov in prihoda drugih antidepresivov na tržišče. Naraščajoči delež antidepresivov skupine drugih antidepresivov je bil posledica registracije zdravil z učinkovinami (mirtazapin in duloksetin), ki predhodno niso bile na slovenskem tržišču ter povečano predpisovanje venlafaksina. Med posameznimi antidepresivi je izstopalo predpisovanje escitaloprama, ki je po prvi registraciji leta 2003 v letu 2006 dosegel že 22,27 % delež v predpisovanju, tako obsežen tržni delež v kratkem času pojasni dejstvo, da je escitalopram S-enantiomer, edini učinkovit, ki se nahaja v racematu imenovanem citalopram. Pred letom 2003 je bil najpogosteje predpisan citalopram, zato je escitalopram pridobil tržni delež predvsem s tem, ko ga je citalopram izgubil. Ker se je v obdobju 2002–2006 zvišalo letno število predpisanih receptov z antidepresivi, se je zvišalo tudi skupno letno število predpisanih definiranih dnevih odmerkov antidepresivov. Kljub temu lahko sklepamo, da je predpisanih 32,3 DDD antidepresiva na 1000 prebivalcev na dan v letu 2006 manjša

poraba kot v nekaterih razvitih državah, saj je bilo že leta 1998 porabljenih v Franciji 36; na Švedskem 37,1; v ZDA 34,2; Kanadi, 30,8; Veliki Britaniji 30,4 DDD antidepresivov na 1000 prebivalcev na dan, poleg tega pa leta 2002 v Avstraliji 51,5; Italiji 28,1 in leta 2004 v Litvi le 10 DDD na 1000 prebivalcev na dan (53, 54). Med posameznimi antidepresivi je imel v letu 2006 sertralin predpisanih največje letno število DDD, kljub temu da je bilo največ predpisanih receptov z escitalopramom, torej je bilo na receptih s sertalinom povprečno večje število predpisanih DDD kot na receptih z escitalopramom.

Povprečna denarna vrednost recepta, na katerem je bil predpisan antidepresiv, je v letu 2006 znašala 55,9 % več kot povprečna vrednost recepta vseh ambulantno izdanih zdravil (28,75 €) (51). Zdravilo Cipralax (10 mg, film tbl, 28 ×), ki vsebuje escitalopram je bilo leta 2006 šesto po skupni denarni vrednosti vseh predpisanih receptov (predpisanih je bilo 77.187 receptov) glede na vsa ambulantno prepisana zdravila v Sloveniji (52). Zviševanje števila predpisanih receptov z antidepresivi je v analiziranem obdobju v samo štirih letih skupno denarno vrednost teh predpisanih receptov zvišalo za 72 %, katere plačnik je bil ZZZS. Napoved WHO, da bo depresija postala do leta 2020 druga najmnožičnejša bolezen, napoveduje vse večje izdatke za antidepresive, s tem pa bo vse pomembnejša farmakoekonomika predpisovanja.

Vzrok porasta prejemnikov antidepresivov za več kot 50 % v samo štirih letih je poleg porasta števila oseb, ki jih prizadenejo depresivne motnje, verjetno tudi boljše prepoznavanje depresivnih simptomov zdravnikov v splošnih ambulantah, širitev nabora indikacij predpisovanja antidepresivov in sprejemanje ljudi, da so depresivne motnje bolezensko stanje, ki ga je možno ozdraviti. V letu 2002 je bilo največ prejemnikov antidepresivov starih 49 let v letu 2006 pa 53 let, torej je v štirih letih narasla starost natanko za 4 leta (Graf 5). 1/3 prejemnikov, ki so bili v letu 2006 stari 53 let je prejemale antidepresive tudi že v letu 2002, ko so bili torej stari 49 let, vendar to verjetno ni edini vzrok za porast starosti, zato bi bilo potrebno opraviti natančnejšo analizo. Možni vzrok je lahko tudi podaljševanje delovne dobe, s tem pa kasnejše upokojevanje. Ravno s tem si razlagamo tudi delni upad prejemnikov okoli 60. leta starosti, torej prva leta upokojitve. Med starostniki je bila glede na spol prejemnikov največja razlika, saj imajo moški krajšo življenjsko dobo, s tem pa se depresivni simptomi pogosteje pojavljajo med ovdovelimi ženskami. Vzrok nadpovprečnega predpisovanja antidepresivov med prebivalci v Zasavju je verjetno potrebno iskati v socialno-ekonomskem stanju v tej regiji. Nezdruvljene depresivne motnje so najpogostejši vzrok suicidalnosti, vendar primerjava incidence

samomorov in porabe antidepresivov med slovenskimi regijami (55) ne dajejo povezav, kajti večja suicidalnost je pri moških in močneje so prizadeta severovzhodne pokrajine.

## **2. Komentar na analizo vrste terapije z antidepresivi**

Analiza skupine oseb leta 2003 nam je pokazala nekatere značilnosti terapije z antidepresivi. Osebe smo razdelili glede na vrsto terapije v obdobju 2003–2006, s predpostavko, da so bili predpisani antidepresivi osebi v tem obdobju za enotno indikacijo in terapijo ene epizode bolezni, kar je potrebno upoštevati pri razlagi dobljenih rezultatov. V tem obdobju je bilo več kot 26 % osebam predpisan le en recept z antidepresivom (osebe na monoterapiji z eno izdajo), vendar zaradi pomanjkanja podatkov v zbirki nismo mogli ugotoviti, ali so te osebe predčasno prekinile terapijo ali pa dejansko niso potrebovale nadaljevalne terapije. Osebe na kombinirani terapiji so v večini primerov pričele z monoterapijo in nato prešle na kombinirano, ker verjetno en antidepresiv ni bil dovolj učinkovit. 11 % oseb na kombinirani terapiji je že ob prvi izdaji zdravila pričelo s kombinirano terapijo. Predvidevamo, da so ti prejemniki že v preteklosti prejeli kombinirano terapijo, ki se je izkazala za učinkovito.

Pri analizi trenda kombinirane terapije smo želeli predvsem ugotoviti, kateri antidepresivi so se predpisovali v kombinacijah, zato smo izbrali v posameznem letu vse predpisane recepte osebi v istem dnevu, ne glede na to, kolikokrat in v katerem letu je bilo to predpisano isti osebi. Kljub temu, da smo predhodno ugotovili, da je bilo v posameznem letu posamezni osebi izdanih do 13 različnih antidepresivov, so bili predpisani največ trije različni antidepresivi posamezniku v istem dnevu. Ker je bilo predpisanih kombinacij treh antidepresivov relativno malo, jih nismo podrobneje analizirali. Ker se je zmanjševalo predpisovanje TCA antidepresivov, se je ravno tako zmanjševalo kombinirano predpisovanje antidepresivov skupine SSRI in TCA. Zasedili smo nekaj primerov kombiniranega predpisovanja moklobemida in antidepresivov skupine SSRI, pri katerih je potrebna pazljivost, zaradi možnega nastanka serotoninškega sindroma. Mirtazapin ni imel velikega tržnega deleža, vendar se je v letu 2005 in 2006 najpogosteje pojavljal v različnih kombinacijah, ker ima drugačen mehanizem delovanja od ostalih antidepresivov, ki so se kombinirali z njim, saj je priporočljivo, da zdravnik pri kombinirani terapiji predpiše antidepresiva, ki imata različna mehanizma delovanja.

Pri analizi trenda zamenjav smo upoštevali zamenjave med antidepresivi na zaporedno predpisanimi recepti isti osebi v posameznem letu, s predpostavko, da je bilo

predpisovanje antidepresiva v letu za eno epizodo zdravljenja. Torej smo lahko napravili napako, da smo opredelili zamenjavo antidepresiva, kljub temu da je bil mogoče antidepresiv na naslednjem receptu predpisan za drugo indikacijo. Zaradi neučinkovitosti antidepresiva se priporoča zamenjava z antidepresivom z drugim mehanizmom delovanja, zato vzrok najpogostejših zamenjav v analiziranem obdobju med posameznimi antidepresivi skupine SSRI ne more biti neučinkovitost teh antidepresivov. Kot smo že omenili, smo lahko zaradi uporabljene predpostavke napačno opredelili zamenjavo, oziroma je možna višja tolerantnost drugega antidepresiva ali pa odločitev zdravnika, da predpiše drug podoben antidepresiv, predvsem to velja za najpogostejšo zamenjavo citaloprama z escitalopramom po letu 2003.

Z analizo prvega predpisanega antidepresiva osebam v letu 2006, ki predhodno niso bili prejemniki, smo ugotovili, da so se zdravniki v večini primerov v letu 2006 odločili za začetek terapije z antidepresivi skupine SSRI (predvsem escitalopram, sertralin, paroksetin).

### **3. Komentar na analizo vztrajanja na terapiji z antidepresivi**

Ugotovili smo, da je bilo največ zaporedno predpisanih receptov v nekaj tedenskih intervalih, verjetno zaradi naročanja pacienta za ponovni obisk pri zdravniku čez določeno število tednov. V 58. členu Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja je zapisano, da je pri kroničnih boleznih oziroma stanjih, pri katerih je potrebna dolgotrajna uporaba zdravil, dovoljeno predpisati na recept zdravilo za obdobje do 3 mesecev oziroma do enega leta na obnovljiv recept (44), zato je bilo večino zaporedno predpisanih receptov v intervalu do 91 dni (13 tednov). V letu 2002 je bila spremenjena 3. točka 59. člen (naknadno je postal 58. člen) Pravil obveznega zavarovanja, da je pri kroničnih boleznih oziroma stanjih, pri katerih je potrebna dolgotrajna uporaba zdravila, dovoljeno predpisati najmanjšo potrebno količino zdravila, vendar največ za 30 dni, razen izjemoma za obdobje do 3 mesecev, če je to v skladu z doktrino določene stroke. Že v letu 2003 je bila ta točka popravljena, da je dovoljeno predpisati na recept zdravilo za obdobje do 3 mesecev. Spremembe tega člena pravilnika so verjetno vplivale, da je imela krivulja števila dni med zaporedno predpisanimi recepti za leto 2002 na Grafu 12 izrazito najvišjo vrednost le pri 28 dneh in se je nekoliko razlikovala od krivulje za leto 2006.

Dejstvo, da se zdravilo lahko izdaja za obdobje največ treh mesecev in ocena krivulje števila dni med zaporedno predpisanimi recepti (Graf 13), nam je bilo izhodišče za

definiranje terapije posamezne epizode. Sicer je možno epizodo definirati od dneva prve izdaje zdravila posamezniku do dneva, ko je bilo le-to porabljeno in jo podaljšati v primeru, da je bilo v tem času zdravilo ponovno izdano. V realnosti prihaja do z navodili neskladne porabe, spreminjanja dnevnega odmerka in ponovne izdaje zdravila pred ali po zadnjem odmerku zdravila predhodne izdaje. S tem nastajajo vrzeli med ponovnimi izdajami receptov, ki nujno ne pomenijo končanje, oziroma prekinitve terapije, zato je potrebno dopustiti te manjše vrzeli med izdajami v okviru ene epizode. Obstajajo različni načini opredelitve dopustne vrzeli, tako je lahko to nespremenljivo določeno število dni ali pa je dopustno število dni spremenljivo in je odvisno od števila dni, za kolikor je izdano zdravilo na predhodnem receptu (47). Izbrani kriterij B poteka vsaj 120 dni med zaporedno predpisanimi receptoma za opredelitev začetka terapije nove epizode je pomenil, da oseba vsaj en mesec ni prejela zdravila, v kolikor je predhodno prejela zdravilo skladno z navodili, saj smo že omenili, da je na recept dovoljeno predpisati zdravilo za največ 3 mesece (90 dni). Poleg tega je bil vrh pri 119 dneh na Grafu 13 prvič nižji od vseh predhodnih vrhov, kar je pomenilo večjo verjetnost, da so bili predpisani recepti v tem razmaku števila dni namenjeni terapiji druge epizode in ne predhodne, kljub temu pa je bilo verjetno nekaj predpisanih receptov z zamikom več kot 119 dni še vedno namenjeno terapiji predhodne epizode. Zato smo izbrali naslednji kriterij vsaj 155 dni med zaporedno predpisanimi receptoma za opredelitev začetka terapije nove epizode, ker je bil vrh pri 154 dneh na Grafu 13 prvič nižji kot pa katera koli točka pred 120. dnem. To pa zmanjša verjetnost, da bi bil predpisani recept v takem razmiku dni namenjen terapiji predhodne epizode. Pri pregledu literature smo ugotovili, da se za določitev dopustnega števila dni med zaporedno predpisanimi recepti, ki so namenjeni terapiji iste epizode uporablja tudi število DDD na predhodnem receptu, in sicer je najpogosteje dopustno število dni 1,5–3 krat število DDD na predhodnem receptu (56), zato smo se odločili izbrati kriterij dopustnega števila dni, ki je ustrezalo največ 2 krat število DDD na predhodnem receptu. Vse tri kriterije smo izbrali z namenom zagotovitve primerne dopustnega števila dni med zaporedno predpisanimi recepti, da ne bi izključili v terapiji posamezne epizode, prejemnike, ki so prejeli antidepresive manj skladno z navodili, oziroma oseb, katerim je bil predpisan nižji dnevni odmerek kot je DDD. Z izborom skupine oseb leta 2003 za analizo epizod, ki predhodno vsaj eno leto niso bili prejemniki antidepresivov, smo zagotovili, da je bil prvi predpisani recept v letu 2003 tudi začetek terapije epizode. Osebe na kombinirani terapiji smo izločili iz analize opredelitve epizod, ker ni bilo možnosti

uporabe enotnega ponovljivega postopka uporabe kriterija dvakratnika DDD, če je bilo osebi predpisano več antidepresivov v istem dnevu .

Po vseh treh kriterijih smo izračunali primerljivo povprečno dolžino trajanja terapije epizode (prva in druga epizoda z vztrajanjem) 9–10 mesecev, sicer pa je na Grafu 14 razvidna primerljivost vseh treh krivulj preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem, kljub temu da se po Log Rank testu ( $p < 0,001$ ) krivulja C statistično značilno razlikuje od krivulje A oziroma krivulje B. Bolj kot povprečna dolžina trajanja terapije je pomembno, da osebe vztrajajo na terapiji z antidepresivi za večino indikacij in jo ne prekinejo predčasno. Po vseh treh kriterijih smo dobili veliko število oseb s prvo epizodo brez vztrajanja (osebe, katerim je bil predpisan samo en recept v epizodi opredeljeni po naših kriterijih), kar dopušča več možnosti razlage, in sicer izbiro neustreznih kriterijev opredelitve epizode, osebam je bil predpisan samo en recept za terapijo določene indikacije, oziroma so prejemniki predčasno prekinili terapijo. Če bi bile vključene v analizo opredelitve epizode tudi osebe na monoterapiji z eno izdajo iz skupine oseb leta 2003, bi te osebe bile uvrščene med osebe s prvo epizodo brez vztrajanja, to pa bi potem pomenilo, da je bil kar 44–54 % (odvisno od kriterija opredelitve epizode) osebam na monoterapiji predpisan le en recept z antidepresivi v terapiji prve epizode. Zaradi premajhnega števila podatkov nismo mogli ugotoviti natančnega vzroka tako visokega deleža teh oseb. Po podatkih WHO naj bi 30–40 % pacientov z depresijo zaradi izboljšanja simptomov ali stranskih učinkov prekinilo terapijo prej kot v 12 tednih, če ni dobrega sodelovanja in zaupanja med zdravnikom in pacientom (57).

Z grafične primerjave Kaplan-Meierjevih krivulj preživetja dolžine terapije prve epizode z vztrajanjem glede na vse tri kriterije opredelitve epizode lahko sklepamo, da ni obstajala večja razlika v trajanju dolžine terapije med spoloma, da je več mladih hitreje končalo, oziroma prekinilo terapijo epizode kot ostali dve starostni kategoriji. Osebe, katerim so bili predpisani antidepresivi skupine neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov, so tudi hitreje končale, oziroma prekinile terapijo, vendar je možna tudi neustrezna izbira kriterijev, ker je po kriteriju A razlika mnogo višja kot po ostalih dveh kriterijih (Graf 21, 22, 23). Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja je grafični prikaz podatkov obdelanih s Kaplan-Meierjevo metodo analize preživetja, ki se je prvotno uporabljala za oceno preživetja rakavih bolnikov po terapiji. Danes se ta metoda uporablja tudi za analizo časa med različnimi dogodki. Torej je poimenovanje analiza preživetja oziroma krivulja preživetja lahko tudi zavajajoče v primerih analize časa dogodkov, ki se

ne nanašajo na preživetje, vendar se v medicini ne glede na vrsto analiziranih dogodkov še vedno uporablja to poimenovanje. Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja smo uporabili zaradi lažje primerjave dolžine terapije različnih skupin oseb, kar bi sicer lahko storili tudi s preprostim histogramom kumulativnih vrednosti dolžine terapije v dnevih, ker nismo imeli krnjenih podatkov. Ravno upoštevanje krnjenih podatkov, to so podatki, ko se nek dogodek konča zaradi drugega vzroka kot pa preučevanega, je značilnost Kaplan-Meierjeve analize preživetja. Pomembno je, da krnjenih vrednosti metoda ne izpusti oziroma nimajo enakega vpliva na analizo kot ostale vrednosti. V našem primeru smo analizirali dolžino terapije ne glede na vzrok končanja, zato ni bilo krnjenih vrednosti, vendar je tudi v teh primerih možno uporabiti Kaplan-Meierjeve analizo preživetja, le da ne izkazuje svoje specifičnosti (58).

Ravno tako kot ustrezna dolžina terapije z antidepresivi je za popolno delovanje zdravila pomembno tudi pacientovo prejetje dnevnih odmerkov po predpisanem režimu. Z navodili skladna uporaba zdravila je torej pomemben del uspešne terapije in je predvsem odvisna od pacienta, ker odgovornost za izpolnjevanje predpisanega režima leži na njem. Metode določevanja z navodili skladne uporabe zdravila izhajajo iz samoporočanja pacientov, spremljanja količine učinkovine v krvnem obtoku, spremljanja ponovnih izdaj receptov (kot je to v našem primeru), štetja tablet in elektronskega nadzora. Pri analiziranju z navodili skladne uporabe zdravil s spremljanjem ponovnih izdaj recepta obstaja pomanjkljivost, ker nekateri pacienti pridejo po novo izdajo zdravila ob dogovorjenem času, čeprav niso še brez zdravila (predvsem, če je le to brezplačno) (59). Ker smo izbrali metodo za ocenitev z navodili skladne uporabe zdravil, ki je primerna za dolgotrajne terapije, smo izbrali le osebe, ki so imele terapijo prve epizode daljšo kot leto dni ter izločili osebe z zamenjavo antidepresiva v tem času, ker smo predvidevali, da je ob spremembi terapije možen ostanek neuporabljenega zdravila. Optimalno razmerje ponovnih izdaj (0,9–1,1) je pomenilo, da so osebe v določenem obdobju prejele 10 % manj ali več dnevnih odmerkov antidepresivov, kot jim je bil dnevno predpisan definirani dnevni odmerek. V zbirki podatkov ni bilo podatka o predpisanem dnevnem odmerku, zato smo lahko le ocenili z navodili skladno uporabo s predpostavko, da je bil predpisani dnevi odmerek enak definiranimu dnevnemu odmerku. Tako tudi težko komentiramo pravilnost dobljenih rezultatov, ker je bilo uporabljenih več predpostavk (predpostavka o enotni indikaciji predpisanih antidepresivov, izbira kriterija opredelitve epizode, predpostavka, da je bil predpisan dnevni odmerek enak DDD).



## VI. SKLEPI

Na podlagi analize smo ugotovili, da:

- se je v obdobju 2002–2006 povečalo število predpisanih receptv z antidepresivi za 65 %,
- je bila večina receptov predpisanih na navaden zeleni recept ZZZS,
- so bili na 65-71 % receptih predpisani antidepresivi skupine SSRI,
- je bilo v letu 2006 na Slovence predpisanih 11,8 definiranih dnevni odmerkov antidepresivov,
- je narasla denarna vrednost predpisanih antidepresivov plačana s strani ZZZS s 7,3 milijona evrov v letu 2002 na 12,5 milijona evrov v letu 2006,
- je v obdobju 2002-2006 naraslo letno število prejemnikov antidepresivov za 52 %,
- je v letu 2006 narasla povprečna starost prejemnika antidepresiva na 55,3 leta,
- je bilo več ženskih prejemnic antidepresivov kot moških,
- je bila najvišja poraba antidepresivov na prebivalca v Zasavju,
- je bilo po letu 2005 najpogostejše predpisovanje antidepresivov skupine SSRI in drugih antidepresivov v kombinacijah, medtem ko je bilo pred tem skupine SSRI in neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov,
- se je najpogosteje zamenjevalo antidepresive znotraj skupine SSRI,
- je bil 26 % osebam predpisan le en recept z antidepresivom v obdobju štirih let,
- je bilo največ zaporedno predpisanih receptov periodično v nekaj tedenskih intervalih,
- je bilo povprečno trajanje terapije epizode bolezn z antidepresivi 9–10 mesecev,
- so imeli mladi in osebe, ki so prejemale antidepresive skupine neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov, krajše terapije kot ostali,
- je približno pol oseb prejemalo antidepresive skladno z navodili.

## VII. LITERATURA

- 1) Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Tenth Edition, *McGraw-Hill*, 2001: 447-483.
- 2) Kores-Plesničar B: Osnove psihofarmakoterapije, 1. izd., Medicinska fakulteta, Maribor, 2007: 11-44.
- 3) Hiemke C, Härtter S: Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*, 2000; 85: 11-28.
- 4) History: Discovery of the SSRIs (long)  
URL: <http://www.dr-bob.org/babble/20060604/msgs/654587.html> (Dostop: junij 2008).
- 5) Fluoxetine. URL: <http://www.en.wikipedia.org/wiki/Prozac> (Dostop:junij 2008).
- 6) Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ: Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2004; 18: 1-21.
- 7) Esposito E: Serotonin-dopamine interaction as a focus of novel antidepressant. *Current Drug Target*, 2006; 7: 177-185.
- 8) Artigas F, Nutt JD, Shelton R: Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacology Bulletin*, Summer 2002; Vol. 36, Suppl. 2: 123-132.
- 9) Register zdravil RSU  
URL: [http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg\\_zdravil2/RZ\\_ATC.HTM](http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil2/RZ_ATC.HTM) (Dostop: januar 2008)
- 10) Slovenski medicinski slovar, tretja izdaja, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 2007.
- 11) Craig Nelson J: A review of the efficacy of serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors for treatment of major depression. *Biological Psychiatry*, 1999; 46: 1301-1308.

- 12) Glowinski J, Axelrod J: Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature*, 1964; 204: 1318.
- 13) Gillman PK: Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interaction updated. *British Journal of Pharmacology*, 2007; 151: 737-748.
- 14) Pies R: Handbook of essential psychopharmacology 2nd ed. *American Psychiatric Press Institute*, 2005; 19-138.
- 15) Murray JB: Cardiac disorders and antidepressant medications. *The Journal of Psychology*, 2000; 134 (2): 162-168.
- 16) Masand PS, Gupta S: Selective serotonin-reuptake inhibitors: An update. *Harvard Rev Psychiatry*, 1999; 7: 69-84.
- 17) Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A: New antidepressant in the treatment of neuropathic pain. *Minerva anestesiol*, 2002; 68: 105-14.
- 18) Westenberg HGM, Sandner C: Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*, 2006; 60: 482-491.
- 19) Bertilsson L: Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome P450s: Clinical and interethnic aspects. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 2007; 82: 606-609.
- 20) Baldwin DS, Reines EH, Guiton C, Weiller E: Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2007; 41: 1583-92.
- 21) Anderson IM: Meta-analytical studies on new antidepressants. *British Medical Bulletin*, 2001; 57: 161-178.
- 22) Bijl D: The serotonin syndrome. *The Netherlands Journal of Medicine*, 2004; 62: 309-313.

- 23) Edmondson DE, Mattevi A, Binda C, Li M, Hubálek F: Structure and mechanism of monoamine oxidase. *Current Medicinal Chemistry*, 2004; 11, 1983-1993.
- 24) Youdim MBH, Weinstock M: Therapeutic applications of selective and non-selective inhibitors of monoamine oxidase A and B that do not cause significant tyramine potentiation. *NeuroToxicology*, 2004;25: 243–250.
- 25) Walker R, Edwards C: Clinical pharmacy and therapeutics, second edition, *Churchill Livingstone*, 1999: 409-423.
- 26) Bonnet U: Moclobemide:therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev*, 2003; 9: 97-140.
- 27) Smith T, Nicholson RA: Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vascular Health and Risk management*, 2007; 3: 833-844.
- 28) Mitchell PB: Therapeutic drug monitoring of non–tricyclic antidepressant drugs. *Clin Chem Lab Med*, 2004; 42: 1212–1218.
- 29)McEwen BS, Olie JP: Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine.*Molecular Psychiatry*, 2005; 10: 525–537.
- 30) BPZ Online. URL: <http://www.zdravila.net> (Dostop: december 2007).
- 31) Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders, a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, 1965; 122: 509–522.
- 32) Diagnostic and statistical manuals of mental disorders, 4th ed., text revision; *American Psychiatric Association*, 2000: 356-57.
- 33) Description of the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

URL: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4273b1\\_04-DescriptionofMADRSHAMDDepressionR\(1\).pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4273b1_04-DescriptionofMADRSHAMDDepressionR(1).pdf) (Dostop: maj 2008).

34) What are the most effective diagnostic and therapeutic strategies for the management of depression in specialist care? *WHO Regional Office for Europe's Health Evidence Network (HEN)*, May 2005.

35) Gilbody S et al.: Improving the recognition and management of depression in primary care. *Effective Health Care*, 2002; 7: 1-12.

36) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS: The epidemiology of major depressive disorder. *JAMA*, 2003; 289: 3095-3105.

37) Richardson LP, DiGiuseppe D, Christaksi DA, McCauley E, Katon W: Quality of care for medicaid-covered youth treated with antidepressant therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 2004; 61: 475-480.

38) Möller HJ: Is there evidence for negative effect of antidepressant on suicidality in depressive patients? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006; 256: 476-496.

39) Kupfer DJ: Long-term treatment of depression. *J-Clin-Psychiatry*, 1991; 52 (Suppl 5): 28-34.

40) Karasu TB, Gelenberg CA, Merriam A, Wang P: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, second edition, *American Psychiatric Association*, April 2000: 1-78.

41) Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD: Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 1000-1006.

- 42) Ballas C, Staab JP, Evans DL: Strategies for treatment-resistant depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 2002; 36(4 Suppl 3): 39–62
- 43) Nelson JC: Managing treatment-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64 (Suppl 1): 5–12.
- 44) Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja, 2002, Uradni list RS, 2003, št 30, 3693-3727.
- 45) ATC/DDD Index. URL: <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/> (Dostop: januar 2008).
- 46) Statistični urad Republike Slovenije. URL: <http://www.stat.si> (Dostop: februar 2008).
- 47) Nielsen LH, Løkkegaard E, Andreasen AH, Keiding N: Using prescription registries to define continuous drug use: How to fill gaps between prescriptions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2008; 17(4): 384-388.
- 48) Shaya FT, Mullins CD, Wong W, Cho J: Discontinuation rates of topical glaucoma medications in a managed care population. *The American journal of managed care*, 2002; 8, (10): 271-277.
- 49) Sikka R, Xia F, Aubert RE: Estimating medication persistency using administrative claim data. *The American journal of managed care*, 2005; 11 (7): 449-457.
- 50) Rijcken CAW, Tobi H, Vergouwen, de Jong-van den Berg LTW: Refill rate of antipsychotic drugs: an easy and inexpensive method to monitor patients compliance by using computerised pharmacy data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2004; 13: 365-370.
- 51) Kos M: Farmakoepidemiološki vidiki zdravljenja z antidepresivi med leti 1999 in 2005. *Farmacevtski vestnik*, 2006; 57: 262-266.

- 52) Ambulantno predpisovanje zdravil po ATC klasifikaciji v letu 2006, *Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije*, 2007, Ljubljana.
- 53) Kaduševičius E, Mikučionytė L, Mačiulaitis R, Milvidaitė I, Sveikata A: Trends in the consumption of antidepressant drugs in Lithuania in 2002–2004. *Medicina (Kaunas)*, 2006; 42 (12): 1020-1029.
- 54) Trifirò G, Barbui C, Spina E, Moretti S, Tari M, Alacqua M, Caputi AP, UVEC group, Arcoraci V: Antidepressant drugs: prevalence, incidence and indication of use in general practice of Southern Italy during the years 2003-2004. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007:
- 55) Statistični urad Republike Slovenije.  
URL : [http://www.stat.si/novica\\_prikazi.aspx?id=1845](http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=1845) (Dostop: september 2008).
- 56) Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA: Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2006; 15: 565-574.
- 57) Adherence to long-term therapies: evidence for action, *World Health Organization*, 2003.
- 58) Stare J: Krivulje preživetja. *Medicinski mesečnik*, december 2005: 10-15.
- 59) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*, 2001; 23 (8): 1296-1310.

## VIII. PRILOGA

V Prilogi so zbrani in opisani postopki (ang. "syntax"), ki so bili napisani in uporabljeni v SPSS za pridobitev rezultatov iz zbirke podatkov, sicer pa so zaporedne številke postopkov navedene v poglavju Materiali in metode.

### POSTOPKI

#### *Postopek 1*

Postopek za izbor receptov v zbirki podatkov, na katerih je glede na ATC klasifikacijo predpisan antidepresiv.

```
SELECT IF (ANY (ATCaktual, "N06AA01", "N06AA02", "N06AA03", "N06AA04", "N06AA05", "N06AA06",  
"N06AA07", "N06AA08", "N06AA09", "N06AA10", "N06AA11", "N06AA12", "N06AA13", "N06AA14",  
"N06AA15", "N06AA16", "N06AA17", "N06AA18", "N06AA19", "N06AA20", "N06AA21", "N06AA22",  
"N06AA23", "N06AB02", "N06AB03", "N06AB04", "N06AB05", "N06AB06", "N06AB07", "N06AB08",  
"N06AB09", "N06AB10", "N06AF01", "N06AF02", "N06AF03", "N06AF04", "N06AF05", "N06AF06",  
"N06AG02", "N06AG03", "N06AX01", "N06AX02", "N06AX03", "N06AX04", "N06AX05", "N06AX06",  
"N06AX07", "N06AX08", "N06AX09", "N06AX10", "N06AX11", "N06AX12", "N06AX13", "N06AX14",  
"N06AX15", "N06AX16", "N06AX17", "N06AX18", "N06AX19", "N06AX20", "N06AX21", "N06AX22",  
"N06AX23")).  
EXECUTE.
```

#### *Postopek 2*

Postopek za opisno statistiko receptov glede na barvo ter izbor določene barve receptov za nadaljnjo analizo (1 – zeleni recept, 3 – zeleni recept, iz depoja).

```
FREQUENCIES VARIABLES = BARVARp / ORDER = ANALYSIS.  
SELECT IF (ANY (BARVARp, 1, 3)).  
EXECUTE.
```

#### *Postopek 3*

Postopek za dodajanje spremenljivke, ki glede na ATC šifro doda numerično vrednost, ker program lahko izvede nekatere postopke le z numeričnimi spremenljivkami.

```
RECODE ATCaktual  
("N06AA01"=1) ("N06AA02"=2) ("N06AA03"=3) ("N06AA04"=4) ("N06AA05"=5) ("N06AA06"=6)  
("N06AA07"=7) ("N06AA08"=8) ("N06AA09"=9) ("N06AA10"=10) ("N06AA11"=11) ("N06AA12"=12)
```



("N06AA13"=13) ("N06AA14"=14) ("N06AA15"=15) ("N06AA16"=16) ("N06AA17"=17) ("N06AA18"=18)  
 ("N06AA19"=19) ("N06AA20"=20) ("N06AA21"=21) ("N06AA22"=22) ("N06AA23"=23) ("N06AB02"=32)  
 ("N06AB03"=33) ("N06AB04"=34) ("N06AB05"=35) ("N06AB06"=36) ("N06AB07"=37) ("N06AB08"=38)  
 ("N06AB09"=39) ("N06AB10"=40) ("N06AF01"=41) ("N06AF02"=42) ("N06AF03"=43) ("N06AF04"=44)  
 ("N06AF05"=45) ("N06AF06"=46) ("N06AG02"=52) ("N06AG03"=53) ("N06AX01"=61) ("N06AX02"=62)  
 ("N06AX03"=63) ("N06AX04"=64) ("N06AX05"=65) ("N06AX06"=66) ("N06AX07"=67) ("N06AX08"=68)  
 ("N06AX09"=69) ("N06AX10"=70) ("N06AX11"=71) ("N06AX12"=72) ("N06AX13"=73) ("N06AX14"=74)  
 ("N06AX15"=75) ("N06AX16"=76) ("N06AX17"=77) ("N06AX18"=78) ("N06AX19"=79) ("N06AX20"=80)  
 ("N06AX21"=81) ("N06AX22"=82) ("N06AX23"=83) INTO ATCspremenjen.

VARIABLE LABELS ATCspremenjen 'številke atc'.

EXECUTE.

Nato se doda spremenljivka z ATC skupinami antidepresivov (1 – TCA, 2 – SSRI, 3 – MAOI, 4 – RIMA, 5 – drugi antidepresivi). Sledi opisna statistika receptov glede na posamezne antidepresive in ATC skupine antidepresivov.

RECODE ATCspremenjen (1 thru 23=1) (32 thru 40=2) (41 thru 46=3) (52 thru 53=4) (61 thru 83=5)

INTO atcskupine.

VARIABLE LABELS atcskupine 'skupine antidepresivov po ATC klasifikaciji'.

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES = ATCaktual atcskupine / ORDER= ANALYSIS.

#### Posopek 4

V tem postopku se najprej doda spremenljivka vrednosti DDD (v mg) glede na ATC šifro antidepresiva in se preveri, če so dodane vse vrednosti DDD.

RECODE ATCaktual ("N06AA01"=100) ("N06AA02"=100) ("N06AA03"=100) ("N06AA04"=100)  
 ("N06AA05"=150) ("N06AA06"=150) ("N06AA07"=105) ("N06AA08"=300) ("N06AA09"=75)  
 ("N06AA10"=75) ("N06AA11"=30) ("N06AA12"=100) ("N06AA13"=90) ("N06AA14"=75)  
 ("N06AA15"=75) ("N06AA16"=150) ("N06AA17"=150) ("N06AA18"=150) ("N06AA21"=100)  
 ("N06AB02"=200) ("N06AB03"=20) ("N06AB04"=20) ("N06AB05"=20) ("N06AB06"=50)  
 ("N06AB08"=100) ("N06AB10"=10) ("N06AF01"=15) ("N06AF02"=100) ("N06AF03"=60)  
 ("N06AF04"=10) ("N06AG02"=300) ("N06AX03"=60) ("N06AX04"=150) ("N06AX05"=300)  
 ("N06AX06"=400) ("N06AX07"=100) ("N06AX09"=200) ("N06AX11"=30) ("N06AX14"=37.5)  
 ("N06AX16"=100) ("N06AX18"=8) ("N06AX21"=60) INTO DDDnovi.

VARIABLE LABELS DDDnovi "definirani dnevni odmerki".

EXECUTE.

MVA DDDnovi / MPATTERN DESCRIBE = DDDnovi.

Nato se doda spremenljivka s količino antidepresiva v zdravilu glede na delovno šifro zdravila in se ponovno preveri, če so dodane vse količine. Na koncu se izračuna število DDD na receptu.

```
RECODE DELsifra ("018171"=1000) ("004855"=750) ("006211"=750) ("027448"=750) ("044202"=1500)
("077526"=300) ("032263"=750) ("016047"=2800) ("016055"=1400) ("040096"=280) ("029505"=280)
("040088"=140) ("022101"=560) ("022594"=100) ("026409"=200) ("026050"=280) ("026069"=300)
("026077"=560) ("026107"=400) ("026115"=560) ("026158"=600) ("026166"=1120) ("026174"=800)
("026182"=1120) ("026190"=1200) ("026204"=2240) ("032654"=280) ("032662"=560) ("032689"=1120)
("045012"=70) ("045020"=280) ("045039"=560) ("045047"=1120) ("070920"=560) ("064343"=280)
("064378"=560) ("041297"=2800) ("041300"=2800) ("041327"=1400) ("041335"=1400) ("002500"=600)
("045101"=560) ("082996"=600) ("083003"=900) ("041343"=600) ("082880"=280) ("074764"=560)
("052884"=560) ("052892"=280) ("008761"=200) ("011037"=600) ("009172"=600) ("009180"=900)
("035718"=1400) ("035726"=2800) ("035734"=3000) ("035661"=700) ("035688"=1400) ("035696"=1500)
("016179"=3000) ("016160"=1500) ("025542"=2800) ("025534"=1400) ("012190"=2800)
("027430"=3000) ("012220"=1400) ("027464"=1500) ("089834"=2800) ("014982"=1200)
("089826"=1400) ("065684"=4500) ("087017"=9000) ("065692"=15000) ("045357"=4500)
("045365"=15000) ("045373"=9000) ("045381"=18000) ("046159"=4200) ("046167"=8400)
("046175"=14700) ("096903"=1050) ("046000"=2100)("046019"=3675) ("046078"=2100)
("046140"=7350) ("026140"=450) ("027375"=900) ("027383"=1350) ("005290"=240) ("038490"=900)
("008133"=4200) ("020540"=1125) ("008184"=2100) ("008214"=1050) ("008230"=2100)
("008273"=2100)("026913"=4200) ("027391"=1050) ("026905"=2100) ("038946"=900) ("038954"=1350)
("028916"=900) ("028924"=1350) ("070114"=900) ("070106"=1350) ("026379"=900) ("026360"=1350)
("077801"=375) ("004847"=1000) ("004812"=2500) ("027456"=250) ("022497"=500) ("022527"=3000)
("022519"=1500) ("008125"=4500) ("008141"=15000) ("020524"=2250) ("008176"=2250)
("008168"=7500) ("008206"=2100) ("008192"=3750) ("008249"=5000) ("008257"=4200)
("008281"=7500) ("005649"=900) ("005665"=1350) ("068535"=1800) ("061727"=600) ("088285"=1500)
("088293"=5000) ("032999"=450) ("033057"=900) ("033090"=1350) ("035491"=560) ("009857"=1600)
("064661"=840) ("064688"=1680) ("046094"=4200) INTO kolicinanaenoto.
```

EXECUTE.

MVA kolicinanaenoto / MPATTERN DESCRIBE = kolicinanaenoto.

COMPUTE stdnevnihodmerkov = kolicinanaenoto \* kolicina / DDDnovi.

EXECUTE.

### Postopek 5

Postopek za opisno statistiko števila DDD na receptih, števila DDD na receptih glede na ATC skupino antidepresiva in števila DDD na receptih glede na posamezen antidepresiv.

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

*SORT CASES BY atcskupine .*

*SPLIT FILE*

*LAYERED BY atcskupine .*

*FREQUENCIES VARIABLES = stdnevnihodmerkov*

*/STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN STDDEV SUM / ORDER = ANALYSIS.*

*USE ALL.*

*SORT CASES BY ATCaktual.*

*SPLIT FILE LAYERED BY ATCaktual.*

*FREQUENCIES VARIABLES = stdnevnihodmerkov*

*/STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN STDDEV SUM / ORDER = ANALYSIS.*

*USE ALL.*

### *Postopek 6*

Postopek za spremembo denarne vrednosti receptov iz tolarjev v evre ter izračun denarne vrednosti lekarniške storitve.

*COMPUTE VREDNOSTRp1 = VREDNOSTRp / 239.64 .*

*EXECUTE .*

*COMPUTE VREDNOSTROZZI = VREDNOSTOZZI / 239.64 .*

*EXECUTE .*

*COMPUTE cena1 = cena / 239.64 .*

*EXECUTE .*

*COMPUTE Vrednosttockal = VREDNOSTtockal / 239.64 .*

*EXECUTE .*

*COMPUTE lekarniškastoritev = STock \* Vrednosttockal .*

*EXECUTE .*

Nato sledi opisna statistika denarne vrednosti receptov in lekarniške storitve, denarne vrednosti receptov, glede na ATC skupine antidepresivov in denarne vrednosti receptov, glede na posamezne antidepresive.

*FREQUENCIES VARIABLES =lekarniškastoritev VREDNOSTRp1 VREDNOSTROZZI*

*/ FORMAT=NOTABLE / STATISTICS=MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM STDDEV / ORDER=  
ANALYSIS.*

*SORT CASES BY atcskupine.*

*SPLIT FILE LAYERED BY atcskupine.*

*FREQUENCIES VARIABLES = VREDNOSTRp1 VREDNOSTROZZI / FORMAT = NOTABLE /  
STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN STDDEV SUM / ORDER = ANALYSIS.*

```

USE ALLI.
SORT CASES BY ATCaktual.
SPLIT FILE LAYERED BY ATCaktual.
FREQUENCIES VARIABLES = VREDNOSTRp1 VREDNOSTROZZI / FORMAT = NOTABLE
/ STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN STDDEV SUM / ORDER = ANALYSIS.
USE ALL..

```

### Postopek 7

Postopek za analizo števila oseb, katerim so bili predpisani recepti. Doda se spremenljivka zaporedno predpisanih receptov osebi.

```

SORT CASES BY oseba (A) DATUMizdaja(A) ATCspremenjen(A).
MATCH FILES /FILE = */BY oseba
/ FIRST = prvi / LAST = zadnji.
VARIABLE LABELS prvi 'indikator prvega pojavljenja primera v zaporedju'.
VALUE LABELS prvi 0 'podvojen primer' 1 'prvi primer' /
zadnji 0 'podvojen primer' 1 'zadnji primer'.
VARIABLE LEVEL prvi (ORDINAL) / zadnji (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES = prvi .
DO IF (prvi).
COMPUTE ZAPOREDJeparov = 1.
ELSE.
COMPUTE ZAPOREDJeparov = ZAPOREDJeparov + 1.
END IF.
LEAVE ZAPOREDJeparov.
EXECUTE.

```

### Postopek 8

Postopek za izračun starosti oseb v letu 2006 (za ostala leta je potrebno spremeniti letnico) ter uvrstitev oseb v starostne kategorije (1 – mladi, 2 – odrasli, 3 – starostniki).

```

COMPUTE STAROSToseb = 2006 - LETOoseba.
EXECUTE.
RECODE LETOoseba (1989 thru 2006=1) (1941 thru 1988=2) (1880 thru 1940=3) INTO STskupine.
VARIABLE LABELS STskupine 'starostne skupine'.
EXECUTE.

```

Nato sledi opisna statistika oseb glede na starost, spol, starostne kategorije in statistične regije.

FILTER BY prvi.  
 EXECUTE.  
 FREQUENCIES VARIABLES = STAROSToseb  
 / STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN STDDEV / ORDER = ANALYSIS.  
 SORT CASES BY STskupine.  
 SPLIT FILE LAYERED BY STskupine.  
 FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba / ORDER = ANALYSIS.  
 SPLIT FILE OFF.  
 SORT CASES BY STATREGoseba.  
 SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.  
 FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba STskupine / ORDER = ANALYSIS.  
 SPLIT FILE OFF.  
 FILTER OFF.  
 USE ALL.

### Postopek 9

Postopek za analizo števila predpisanih receptov na osebo.

SORT CASES BY oseba.  
 AGGREGATE / OUTFILE = \*  
 MODE = ADDVARIABLES / PRESORTED / BREAK = oseba / SUMkolicina = SUM(kolicina) /  
 steviloprimerov = N.  
 FILTER BY prvi.  
 EXECUTE.  
 FREQUENCIES VARIABLES = steviloprimerov / STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN  
 STDDEV / ORDER = ANALYSIS.  
 FILTER OFF.  
 USE ALL.

### Postopek 10

Postopek za analizo števila predpisanih različnih antidepresivov na osebo.

COMPUTE drugaU = 0.  
 IF prvi = 1 drugaU = 1.  
 IF (oseba = LAG (oseba) & ATCaktual <> LAG (ATCaktual)) drugaU = 1.  
 EXECUTE.  
 AGGREGATE / OUTFILE = \* MODE = ADDVARIABLES / BREAK = oseba / sumdrugaU = SUM (drugaU)  
 / N\_BREAK = N.  
 FILTER BY prvi.  
 EXECUTE.

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

### Postopek 11

Postopek za izračun števila dni med zaporedno predpisanimi recepti (prvi recept dobi vrednost števila dni 0, če pa je recept predpisan isti osebi v istem dnevu kot predhodni, dobi vrednost števila dni 0,1. Sledi opisna statistika števila dni med zaporedno predpisanimi recepti.

```

SORT CASES BY oseba (A) DATUMizdaja(A) ATCspremenjen(A)
DO IF oseba = LAG (oseba).
COMPUTE stdni = DATEDIF (DATUMizdaja, LAG (DATUMizdaja), "days").
END IF.
EXECUTE.
IF prvi=1 stdni=0.
EXECUTE.
DO IF (prvi = 0).
RECODE stdni (0=0.1).
END IF.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES = stdni
/ STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN STDDEV / ORDER = ANALYSIS.
```

### Postopek 12

Postopek za izbor predpisanih receptov z različnimi antidepresivi osebi v istem dnevu in določitev števila različnih antidepresivov.

```

IF (stdni = 0.1) istaizdaja = LAG (ATCspremenjen).
EXECUTE.
IF (stdni = 0.1 ) izdajaskupina = LAG (atckupine).
EXECUTE.
SAVE OUTFILE = 'C:\postopek10.sav' / COMPRESSED.
SELECT IF (ATCspremenjen <> istaizdaja).
EXECUTE.
IF (datumizdaja = LAG (DATUMizdaja) & oseba = LAG (oseba)) veckomb = 1.
EXECUTE.
SORT CASES BY oseba (A)DATUMizdaja (A) ATCspremenjen(D).
IF (DATUMizdaja = LAG (DATUMizdaja) & oseba = LAG (oseba)) veckomb = 1.
EXECUTE.
```

Nato sledi izbor drugih receptov, če sta predpisana dva recepta z dvema antidepresivoma osebi v enem dnevu ter analiza teh kombinacij dveh antidepresivov s križno tabelo.

```
SELECT IF mis (veckomb).
```

```
EXECUTE.
```

```
CROSSTABS / TABLES = ATCspremenjen BY istaizdaja / FORMAT = AVALUE TABLES / CELLS= TOTAL  
COUNT / COUNT ROUND CELL.
```

```
CROSSTABS / TABLES = ATCskupine BY izdajaskupina / FORMAT = AVALUE TABLES / CELLS =  
TOTAL / COUNT ROUND CELL.
```

### Postopek 13

V postopku se najprej izločijo vsi recepti oseb, ki so vsaj enkrat imeli predpisana vsaj dva različna antidepresiva v enem dnevu.

```
GET FILE='C:\postopek9.sav'.
```

```
COMPUTE kombinacija = 0.
```

```
IF (ATCspremenjen <> istaizdaja) kombinacija = 1.
```

```
EXECUTE.
```

```
SORT CASES BY oseba.
```

```
AGGREGATE / OUTFILE = *
```

```
MODE = ADDVARIABLES / BREAK = oseba / kombinacija_sum = SUM (kombinacija).
```

```
SELECT IF kombinacija_sum = 0.
```

```
EXECUTE.
```

Nato se primerja ali se razlikuje antidepresiv ali ATC skupina antidepresiva na predpisanem receptu od predhodno predpisanega antidepresiva posamezniku, opisna statistika števila razlikovanj ter izbor receptov z različnim antidepresivom glede na predhodnega. Temu sledi analiza razlik glede na ATC skupino in posamezen antidepresiv s križno tabelo.

```
IF (oseba EQ LAG (oseba)) atcpredhoden = LAG(ATCspremenjen).
```

```
EXECUTE.
```

```
IF (oseba EQ LAG (oseba)) atcakupina1 = LAG(ATCskupine).
```

```
EXECUTE.
```

```
IF ((oseba = LAG (oseba)) & ( ATCspremenjen <> LAG(ATCspremenjen))) razlikaATC = 1.
```

```
EXECUTE.
```

```
IF ((oseba = LAG (oseba)) & ( ATCskupine <> LAG(ATCskupine))) razlikaATCskupina = 1.
```

```
EXECUTE.
```

```
SELECT IF NOT (prvi=1 or stdni=0.1).
```

*EXECUTE.*

*FREQUENCIES VARIABLES = razlikaATCskupina razlikaATC / ORDER = ANALYSIS.*

*SELECT IF (razlikaATC = 1).*

*EXECUTE.*

*FREQUENCIES VARIABLES = atcpredhoden ATCspremenjen atcskupina1 ATCskupine.*

*CROSSTABS / TABLES = atcpredhoden BY ATCspremenjen / CELLS = COUNT TOTAL  
/ COUNT ROUND CELL.*

*CROSSTABS / TABLES = atcskupina1 BY ATCskupine / CELLS = COUNT TOTAL  
/ COUNT ROUND CELL.*

Postopke 1–13 je priporočljivo izvesti sočasno, ker se v večini postopkov pojavljajo spremenljivke, ki so definirane v enem od predhodnih postopkov. Poleg tega smo te postopke uporabili na vsaki od petih letnih zbirk podatkov, medtem ko smo nadaljnje Postopke 14–23 uporabili na združeni zbirki podatkov vseh petih letnih zbirk. Ravno tako se tudi postopki 14–23 nanašajo drug na drugega. Kjer so uporabljene nove spremenljivke, ki so dobljene z enakim postopkom, kot je eden izmed 1–13, je zapisano, katerega izmed teh postopkov je potrebno izvesti.

#### *Postopek 14*

Postopek za združitev vseh zbirk ter sledi izvedba Postopka 2, 3, 7.

*ADD FILES / FILE = \* / FILE = 'C.....sav'.*

*EXECUTE.*

#### *Postopek 15*

Postopek za analizo oseb, ki so v letu 2006 imeli prvič predpisan recept z antidepresivi. Opisna statistika antidepresivov in ATC skupine na prvem receptu v letu 2006.

*IF RANGE (DATUMizdaja,DATE.DMY(1,1,2006),DATE.DMY(31,12,2006)) leto=06.*

*IF RANGE (DATUMizdaja,DATE.DMY(1,1,2005),DATE.DMY(31,12,2005)) leto=05.*

*IF RANGE (DATUMizdaja,DATE.DMY(1,1,2004),DATE.DMY(31,12,2004)) leto=04.*

*IF RANGE (DATUMizdaja,DATE.DMY(1,1,2003),DATE.DMY(31,12,2003)) leto=03.*

*IF RANGE (DATUMizdaja,DATE.DMY(1,1,2002),DATE.DMY(31,12,2002)) leto=02.*

*EXECUTE.*

*COMPUTE filter\_\$ = (prvi = 1 &leto=06).*

*FILTER BY filter\_\$.*

*EXECUTE.*



*FREQUENCIES VARIABLES = ATCaktual atcskupin. / ORDER = ANALYSIS.*  
*USE ALL.*

Nato sledi izbor skupine oseb leta 2003, na katere se nanašajo vsi nadaljnji postopki.

*COMPUTE leto03 = 0.*  
*IF (leto = 03 & prvi = 1) leto03 = 1.*  
*EXECUTE.*  
*SORT CASES BY oseba.*  
*AGGREGATE / OUTFILE = \**  
*MODE = ADDVARIABLES / BREAK = oseba / izbranaoseba = SUM (leto03).*  
*SELECT IF izbranaoseba > 0.*  
*EXECUTE.*

### *Postopek 16*

Postopek za opredelitev oseb glede na vrsto terapij (monoterapija, terapija z eno izdajo ter kombinirana terapija).

*COMPUTE terapija = 1.*  
*EXECUTE.*  
*DO IF (oseba = LAG (oseba) & atcspremenjen = LAG (atcspremenjen)).*  
*COMPUTE terapija = 0.*  
*END IF.*  
*EXECUTE.*  
*IF prvi = 1 terapija = 0.*  
*EXECUTE.*  
*SORT CASES BY oseba.*  
*AGGREGATE / OUTFILE = \* MODE = ADDVARIABLES / BREAK = oseba*  
*/ spremenjena = SUM (terapija).*  
*AGGREGATE / OUTFILE = \* MODE = ADDVARIABLES / BREAK = oseba*  
*/ sumenaizdaja = SUM (stdni).*  
*COMPUTE kombinirana = 0.*  
*EXECUTE.*  
*IF ((stdni = 0.1) & (atcspremenjen <> LAG (atcspremenjen))) kombinirana = 1.*  
*EXECUTE.*  
*AGGREGATE / OUTFILE = \* MODE = ADDVARIABLES / BREAK = oseba*  
*/ sumkombinirana = SUM (kombinirana).*

Nato sledi analiza števila oseb na monoterapiji (monoterapija z eno izdajo, monoterapija brez zamenjave, monoterapija z zamenjavo) ter shrani zbirko.

```
COMPUTE filter_$ = (spremenjena = 0 & sumenaizdaja < 1).
```

```
FILTER BY filter_$.
```

```
EXECUTE .
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = prvi.
```

```
USE ALL.
```

```
COMPUTE filter_$ = (spremenjena = 0 & sumenaizdaja >= 1).
```

```
FILTER BY filter_$.
```

```
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = prvi.
```

```
USE ALL.
```

```
COMPUTE filter_$ = (spremenjena > 0 & sumkombinirana = 0).
```

```
FILTER BY filter_$.
```

```
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = prvi.
```

```
USE ALL.
```

```
SAVE OUTFILE = 'C:\postopek16.sav' / COMPRESSED.
```

### Postopek 17

Postopek za izbor oseb na kombinirani terapiji in opredelitev in analiza števila oseb na kombinirani terapiji ob prvi izdaji.

```
SELECT IF sumkombinirana > 0.
```

```
SELECT IF NOT ((stdni = 0.1) & (atcspremenjen = LAG (atcspremenjen))).
```

```
EXECUTE.
```

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

```
/FIRST = prvi /LAST = zadnji.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = prvi.
```

```
DO IF (prvi).
```

```
COMPUTE ZAPOREDJeparov1 = 1.
```

```
ELSE.
```

```
COMPUTE ZAPOREDJeparov1 = ZAPOREDJeparov1 + 1.
```

```
END IF.
```

```
LEAVE ZAPOREDJeparov1.
```

```
EXECUTE.
```

```
COMPUTE prvakombinirana = 0.
```

```
EXECUTE.
```

```
IF ((stdni = 0.1) & (ZAPOREDJeparov1 = 2)) prvakombinirana = 1.
```

```
EXECUTE.
AGGREGATE / OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES / BREAK = oseba
/ sumprvakombinirana = SUM (prvakombinirana).
COMPUTE filter_$ = (sumprvakombinirana > 0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE .
FREQUENCIES VARIABLES = prvi1.
USE ALL.
```

Nato sledi izbor receptov oseb s prehodom na kombinirano terapijo in opredelitev receptov oseb na kombinirani terapiji z dvema oziroma s tremi antidepresivi.

```
SELECT IF (sumprvakombinirana = 0).
EXECUTE.
IF (oseba = lag (oseba) & stdni = 0.1 & LAG (stdni) = 0.1) veckomb = 1.
EXECUTE.
SORT CASES BY oseba.
AGGREGATE / OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES / BREAK=oseba
/ sumveckomb = SUM (veckomb).
COMPUTE filter_$ = (sumveckomb > 0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES = prvi1.
USE ALL.
COMPUTE filter_$ =mis (sumveckomb).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES = prvi1.
USE ALL.
```

### Postopek 18

Postopek za izbor receptov oseb na monoterapiji brez zamenjave in z zamenjavo monoterapije iz datoteke shranjene v Postopku 16.

```
GET FILE='C:\postopek16.sav'.
SELECT IF (spremenjena >0 & sumkombinirana = 0) or (spremenjena = 0 & sumenaizdaja >=1).
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES = prvi.
```

*Postopek 19*

Po Postopku 4 se izračuna število DDD na receptu, nato se sešteje število DDD na receptih, ki so bili predpisani osebi v istem dnevu, izločijo se recepti predpisani v istem dnevu razen prvega.

*DO IF stdni=0.1 & LAG (stdni)=0.1.*

*COMPUTE stdnevnihodmerkov = stdnevnihodmerkov + LAG(stdnevnihodmerkov).*

*END IF.*

*EXECUTE.*

*SORT CASES BY oseba (A) DATUMizdaja (A) zaporedjeparov (D).*

*SELECT IF NOT (stdni = 0.1 & LAG (stdni) = 0.1).*

*EXECUTE.*

*DO IF LAG (stdni) = 0.1.*

*COMPUTE stdnevnihodmerkov = stdnevnihodmerkov + LAG (stdnevnihodmerkov).*

*END IF.*

*EXECUTE.*

*SELECT IF NOT (stdni = 0.1).*

*EXECUTE.*

Sledi opredelitev različno predpisanih antidepresivov osebi.

*DO IF (prvi=1).*

*COMPUTE skupajterapija=terapija.*

*ELSE.*

*COMPUTE skupajterapija= skupajterapija +terapija.*

*END IF.*

*LEAVE skupajterapija.*

*EXECUTE.*

Nato se doda spremenljivke števila DDD, število dni in antidepresiva ter skupine antidepresiva na predhodno predpisanem receptu isti osebi.

*DO IF (prvi = 1).*

*COMPUTE prejsniDDD = 0.*

*ELSE.*

*COMPUTE prejsniDDD = LAG (stdnevnihodmerkov).*

*END IF.*

*EXECUTE*

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

*COMPUTE stdni1 = DATEDIF (DATUMizdaja, DATE.DMY (31, 12, 2006), "days").*

*EXECUTE.*

*IF (oseba = LAG (oseba)) prejsnistdni1 = LAG (stdni1).*

*EXECUTE.*

*IF (oseba = LAG (oseba)) prejsniATC = LAG (ATCspremenjen).*

*EXECUTE.*

*IF (oseba = LAG (oseba)) prejsniATCskupina = LAG (atcskupine).*

*EXECUTE.*

## Postopek 20

Postopek za opredelitev epizode (prikazani postopek je za opredelitev po kriteriju A, za opredelitev po kriteriju B oziroma C je potrebno podčrtane vrednosti zamenjati z vrednostjo 120 oziroma 155). Nato se sešteje število DDD na predpisanih receptih v opredeljeni epizodi.

*COMPUTE epizoda = 1.*

*EXECUTE.*

*IF prvi = 1 epizoda = 1.*

*IF (oseba = LAG (oseba) & stdni < (2\*prejsniDDD)) epizoda = 0.*

*EXECUTE.*

*DO IF (epizoda=1).*

*COMPUTE skupajDDD=stdnevnihodmerkov.*

*ELSE.*

*COMPUTE skupajDDD = skupajDDD + stdnevnihodmerkov.*

*END IF.*

*LEAVE skupajDDD.*

*EXECUTE.*

*IF (oseba = LAG (oseba)) prejsniskupajDDD = LAG (skupajDDD).*

*EXECUTE.*

Nato se izbere prve predpisane recepte v epizodi in zadnji predpisani recept oseb v zbirki. Opredeli se zaporedje posameznih epizod in izračun števila dni terapije epizode.

*SELECT IF (epizoda = 1 or zadnji1 = 1).*

*EXECUTE.*

*DO IF (prvi1).*

*COMPUTE ZAPOREDJEparov1 = 1.*

*ELSE.*

*COMPUTE ZAPOREDJEparov1 = ZAPOREDJEparov1 + 1.*

*END IF.*

*LEAVE ZAPOREDJEparov1.*

*EXECUTE.*

```
DO IF (oseba = LAG (oseba) & epizoda = 1).
COMPUTE terapija1 = prejsnistdni1 - LAG (stdni1) + prejsniDDD.
ELSE IF (zadnji1 = 1 & epizoda = 0).
COMPUTE terapija1 = stdni1 - LAG (stdni1) + stdnevnihodmerkovi.
END IF.
EXECUTE.
```

Sledi opredelitev in analiza oseb z nekončano prvo epizodo.

```
COMPUTE zadnjaizdaja = stdni1 + (2 * stdnevnihodmerkovi).
EXECUTE.
COMPUTE filter_$ = (ZAPOREDJEparov1 = 2 & zadnjaizdaja >= 0 & epizoda = 0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES = zadnji1.
USE ALL.
```

Nato opredelitev in analiza oseb s prvo epizodo brez vztrajanja.

```
DO IF (oseba = LAG (oseba) & epizoda = 1).
COMPUTE stizdaj = prejsnistdni1 - LAG (stdni1).
END IF.
EXECUTE.
IF stizdaj = 0 enaizdaja = 0.
EXECUTE.
COMPUTE filter_$ = (ZAPOREDJEparov1 = 2 & enaizdaja = 0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=ZAPOREDJEparov1.
USE ALL.
```

Opredelitev in analiza oseb s prvo epizodo z vztrajanjem.

```
IF ((ZAPOREDJEparov1 =2 & MIS (enaizdaja) & zadnjaizdaja < 0) OR (ZAPOREDJEparov1 =2 & MIS
(enaizdaja) & zadnjaizdaja > 0 & epizoda = 1)) prvaepizoda = 1.
COMPUTE filter_$ = (prvaepizoda = 1).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES = ZAPOREDJEparov1 terapija1 / FORMAT = NOTABLE / STATISTICS =
STDDEV MEAN MEDIAN / ORDER = ANALYSIS.
USE ALL.
```

```
AGGREGATE / OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES / BREAK=oseba
/ sumprvaepizoda = SUM (prvaepizoda).
```

Opredelitev in analiza oseb z drugo epizodo z vztrajanjem.

```
COMPUTE filter_$ = (sumprvaepizoda > 0 & ((ZAPOREDJEparov1 = 3 & MIS (enaizdaja) & zadnjaizdaja
< 0) OR (ZAPOREDJEparov1 = 3 & MIS (enaizdaja) & zadnjaizdaja > 0 & epizoda = 1))).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE .
FREQUENCIES VARIABLES = ZAPOREDJEparov1 terapija1 / FORMAT = NOTABLE
/ STATISTICS = STDDEV MEAN MEDIAN / ORDER = ANALYSIS.
USE ALL.
```

### Postopek 21

Postopek za analizo dolžine trajanja terapije prve epizode z vztrajanjem s Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja.

```
KM terapija1 / STATUS = prvaepizoda (1) / PRINT TABLE MEAN / PLOT SURVIVAL.
```

Nato uvedba starostnih kategorij za starost oseb v letu 2003 in analiza dolžine trajanja terapije prve epizode z vztrajanjem s Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja, glede na starostne kategorije oseb.

```
RECODE LETOoseba (1986 thru 2003 = 1) (1938 thru 1985 = 2) (1880 thru 1937 = 3) INTO STskupine.
VARIABLE LABELS STskupine 'starostne skupine'.
EXECUTE.
KM terapija1 BY STskupine / STATUS = prvaprava (1) / PRINT NONE / PLOT SURVIVAL.
```

Sledi izbor oseb, ki so imeli v prvi epizodi z vztrajanjem en predpisan antidepresiv, in analiza dolžine trajanja terapije prve epizode z vztrajanjem s Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja, glede na predpisano ATC skupino antidepresiva.

```
IF((skupajterapija=0) OR (epizoda=1 & skupajterapija = 1 & terapija = 1)) monoepizoda = 1.
EXECUTE.
IF (monoepizoda = 1 & prvaepizoda = 1) prvamonoepizoda = 1.
EXECUTE.
KM terapija1 BY prejsniATCskupina / STATUS = prvamonoepizoda (1)
/ PRINT NONE / PLOT SURVIVAL.
```

*Postopek 22*

Postopek za izbor oseb, ki so imele v prvi epizodi z vztrajanjem en predpisan antidepresiv in je epizoda trajala več kot leto dni. Nato izračun in analiza razmerja ponovnih izdaj.

```
COMPUTE filter_$=(prvamonoevizoda = 1 & terapija1 > 365).
```

```
FILTER BY filter_$.
```

```
EXECUTE.
```

```
DO IF (epizoda = 1).
```

```
COMPUTE rpi = prejsniskupajDDD / terapija1.
```

```
ELSE IF (epizoda = 0).
```

```
COMPUTE rpi = skupajDDD / terapija1.
```

```
END IF.
```

```
EXECUTE.
```

```
COMPUTE stopnja = 2.
```

```
IF rpi < 0.9 stopnja = 1.
```

```
IF rpi > 1.1 stopnja = 3.
```

```
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = stopnja.
```