

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARIJA BENČEK

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2010

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARIJA BENČEK

**ANALIZA AMBULANTNEGA PREDPISOVANJA
ANTIPSIHOTIKOV V SLOVENIJI V OBDOBJU 2002-2008**

**PRIMARY CARE PRESCRIPTION OF ANTIPSYCHOTICS
IN SLOVENIA FOR THE PERIOD 2002-2008**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2010

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

Zahvala

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

Prav tako se iskreno zahvaljujem asist. Andreji Devetak, mag. farm., za neprecenljive nasvete in podporo pri kreativnem razmišljanju.

Izjava

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

Marija Benček

Ljubljana, november 2010

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

Član diplomske komisije: doc. dr. Joško Cesar, mag. farm.

VSEBINA

I. UVOD	1
1. SHIZOFRENJA	1
2. ZDRAVLJENJE SHIZOFRENJE	3
2.1 Antipsihotiki	3
2.2 Potek zdravljenja shizofrenih bolnikov z antipsihotiki	5
3. VODLJIVOST, ADHERENCA IN VZTRAJNOST	7
3.1 Vodljivost (komplianca) in adherenca.....	7
3.2 Vztrajnost	8
3.3 Metode ugotavljanja vodljivosti in vztrajnosti.....	8
4. SOČASNO OBOLEVANJE SHIZOFRENIH BOLNIKOV	10
4.1 Anksioznost	11
4.2 Depresivne motnje.....	12
4.3 Motnje spanja	13
II. NAMEN DELA	14
III. MATERIALI IN METODE	15
1. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – KOLIČINSKA ANALIZA	17
1.1. Analiza receptov	17
1.2. Analiza oseb prejemnikov antipsihotikov	17
1.3. Kombiniranje antipsihotikov v letih 2003 in 2008.....	18
2. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA TRENDOV ZDRAVLJENJA	18
2.1. Osebe, ki so antipsihotik prejele enkrat.....	19
2.2. Osebe na monoterapiji brez zamenjave zdravila	19
2.3. Osebe na monoterapiji z zamenjavo zdravila.....	19
3. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI	19
3.1. Čas do prekinitve terapije z antipsihotiki	19
3.2. Čas do prekinitve terapije prve epizode z antipsihotiki.....	21
3.3. Čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki.....	22
3.4. Čas do prekinitve terapije prve epizode s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki	22
4. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA KOMEDIKACIJE ...	23
4.1. Sočasno zdravljenje - komedikacija	23
4.2. Analiza kombiniranja izbranih skupin učinkovin.....	24
IV. REZULTATI.....	25
1. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – KOLIČINSKA ANALIZA	25
1.1 Analiza receptov	25
1.2 Analiza oseb prejemnikov antipsihotikov	28
1.3 Kombiniranje antipsihotikov v letih 2003 in 2008.....	31

2. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA TRENDOV ZDRAVLJENJA	34
2.1 Osebe, ki so antipsihotik prejele enkrat.....	35
2.2 Osebe na monoterapiji brez zamenjave zdravila.....	35
2.3 Osebe na monoterapiji z zamenjavo zdravila.....	36
3. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI	37
3.1 Čas do prekinitve terapije z antipsihotiki	37
3.2 Čas do prekinitve terapije prve epizode z antipsihotiki.....	39
3.3 Čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki.....	41
3.4 Čas do prekinitve terapije prve epizode s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki	43
4. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA KOMEDIKACIJE ...	46
4.1 Sočasno zdravljenje - komedikacija	46
4.2 Analiza kombiniranja izbranih skupin učinkovin.....	49
V. RAZPRAVA	53
1. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – KOLIČINSKA ANALIZA	53
1.1 Analiza receptov	53
1.2 Analiza oseb prejemnikov antipsihotikov	54
1.3 Kombiniranje antipsihotikov v letih 2003 in 2008.....	56
2. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV - ANALIZA TREND A ZDRAVLJENJA	57
2.1 Osebe, ki so antipsihotik prejele enkrat.....	57
2.2 Osebe na monoterapiji brez zamenjave zdravila.....	58
2.3 Osebe na monoterapiji z zamenjavo zdravila.....	58
3. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI	59
3.1 Čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki.....	59
3.2 Čas do prekinitve terapije prve epizode	60
3.3 Čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki.....	61
3.4 Čas do prekinitve terapije prve epizode s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki	61
4. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA KOMEDIKACIJE ...	62
4.1 Sočasno zdravljenje - komedikacija	62
4.2 Analiza kombiniranja izbranih skupin učinkovin.....	63
VI. SKLEP	65
VII. Literatura	66

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I:	Delitev tipičnih in atipičnih antipsihotikov, ki so bili registrirani v obdobju od 2002-2008 .	4
Preglednica II:	Formule in pomen posameznih metod, s katerimi ugotavljamo vodljivost oz. vztrajnost ...	10
Preglednica III:	Ustrezne mediane in datumi krnjenja za posamezne intervale največjega dovoljenega števila dni med dvema izdajama	21
Preglednica IV:	Število izdanih receptov z antipsihotiki v posameznem letu glede na vrsto recepta v analiziranem obdobju od leta 2002-2008.....	25
Preglednica V:	Letni delež posameznih učinkovin na izdanih receptih glede na ATC oznako v analiziranem obdobju od leta 2002-2008	26
Preglednica VI:	Letno število oseb, delež moških in žensk ter povprečna starost oseb, povprečna starost moških in povprečna starost žensk, ki so vsaj enkrat prejeli antipsihotik v analiziranem obdobju od leta 2002-2008	28
Preglednica VII:	Povprečno število receptov z antipsihotikom na osebo, ki so bili izdani v analiziranem obdobju od leta 2002-2008	29
Preglednica VIII:	Letni delež oseb glede na letnico rojstva, ki so v analiziranem obdobju od leta 2002-2008 vsaj enkrat prejele recept z antipsihotikom.....	29
Preglednica IX:	Število učinkovin v kombinaciji ter število in delež posameznih kombinacij v letu 2003..	31
Preglednica X:	Število učinkovin v kombinaciji ter število in delež posameznih kombinacij v letu 2008..	32
Preglednica XI:	Najpogosteje izdani antipsihotiki skupini oseb leta 2003, ki so zdravilo prejele enkrat	35
Preglednica XII:	Najpogosteje izdani antipsihotiki skupini oseb leta 2003, ki so zdravilo prejele več kot enkrat in so ves čas prejemale isto terapijo	35
Preglednica XIII:	Število zamenjav antipsihotikov pri 3.183 pacientih skupine oseb leta 2003 na monoterapiji z zamenjavo terapije.....	36
Preglednica XIV:	Pet najpogosteje sočasno izdanih skupin učinkovin posameznim pacientom skupine oseb leta 2007 na isti dan.....	46
Preglednica XV:	Pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin posameznim pacientom skupine oseb leta 2007 na isti dan	46
Preglednica XVI:	Pet najpogosteje sočasno izdanih skupin učinkovin posameznim pacientom skupine oseb leta 2007 v obdobju enega leta	47
Preglednica XVII:	Pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin posameznim pacientom skupine oseb leta 2007 v obdobju enega leta.....	47
Preglednica XVIII:	Pet najpogosteje sočasno izdanih skupin učinkovin osebam v letu 2008, ki so vsaj enkrat prejele antipsihotik	48
Preglednica XIX:	Pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin osebam v letu 2008, ki so prejele vsaj enkrat antipsihotik	48

SEZNAM SLIK

Slika 1: Shematski prikaz poteka zdravljenja prve epizode shizofrenije	6
Slika 2: Potek analize ambulantnega predpisovanja antipsihotikov v Sloveniji med leti 2002 in 2008	16
Slika 3: Princip obravnave trajanja posamezne epizode	20
Slika 4: Deleži pojavljanja posamezne učinkovine v kakršni koli kombinaciji in deleži najpogosteje izdanih kombinacij dveh antipsihotikov v letu 2003	31
Slika 5: Deleži pojavljanja posamezne učinkovine v kakršni koli kombinaciji in deleži najpogosteje izdanih kombinacij treh antipsihotikov v letu 2003	32
Slika 6: Deleži pojavljanja posamezne učinkovine v kakršni koli kombinaciji in deleži najpogosteje izdanih kombinacij dveh antipsihotikov v letu 2008	33
Slika 7: Deleži pojavljanja posamezne učinkovine v kakršni koli kombinaciji in deleži najpogosteje izdanih kombinacij treh antipsihotikov v letu 2008	33
Slika 8: Razdelitev oseb skupine leta 2003 glede na začetno izbiro zdravljenja	34
Slika 9: Deleži šest najpogostejših zamenjav terapije z antipsihotiki med 3.183 pacienti skupine oseb leta 2003	37
Slika 10: Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji s katerim koli antipsihotikom za posamezno število dni med dvema izdajama	38
Slika 11: Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji prve epizode s katerim koli antipsihotikom za posamezno število dni med dvema izdajama	40
Slika 12: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji za 90, 100, 180, 270 in 360 dni med dvema izdajama glede na generacijo antipsihotikov (tipični oz. atipični) pri osebah, ki so pričele s terapijo po 01.01.2003 in so bile na dan izdaje stare med 15 in 66 let	42
Slika 13: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji prve epizode za 90, 100, 180, 270 in 360 dni med dvema izdajama glede na tipične oz. atipične antipsihotike pri osebah, ki so pričele s terapijo v letu 2006 in so bile na dan izdaje stare med 15 in 66 let	45
Slika 14: Deleži (%) kombinacij dveh ATC skupin izmed izbranimi N05A, N05B, N05C, N06A in N04A v letu 2008	50

SEZNAM OKRAJŠAV

AAP	atipični antipsihotiki
ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski system
CMA	Continuous Measure of Medication Acquisition (slov. ocena neprekinjenega prihajanja po novo zdravilo)
CMG	Continuous Measure of Medication Gaps (slov. ocena časa brez zdravila)
CSA	Single-interval Measure of Medication Availability (slov. ocena razpoložljivosti zdravila za posamezni interval)
CSG	Single-interval Measure of Medication Gaps (slov. ocena časa brez zdravila za posamezni interval)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (slov. Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj)
EPS	ekstrapiramidni sindrom
ICD-10	International Classification of diseases (slov. Mednarodna klasifikacija bolezni)
ISPOR	International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (slov. Mednarodno združenje za farmakoekonomske raziskave in izide)
MPR	Medication Possession Ratio (slov. delež posedovanja zdravila)
MRA	Medication Refill Adherence (slov. vodljivost ponovnega prihoda po zdravilo)
NMDA	N-metil-D-aspartamska kislina
OKM	obsesivno-kompulzivne motnje
PCP	fenciklidin
PDC	Proportion of Days Covered (slov. razmerje dni, v katerih je zdravilo na razpolago)
PET	pozitronska emisijska tomografija
REM	Rapid Eye Movement (slov. naglo premikanje zrkla)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAP	tipični antipsihotiki
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

POVZETEK

Shizofrenija je kronična bolezen z zahtevnim in individualnim potekom bolezni, ki zahteva interdisciplinarno zdravljenje. Poleg tega pacienti mnogokrat boleajo za več psihiatričnimi motnjami hkrati. Namen naše raziskave je pregled sočasnega predpisovanja drugih zdravil pacientom na terapiji z antipsihotiki ter preverjanje morebitnih kombinacij različnih antipsihotikov. Nadalje smo skušali ugotoviti, kakšen je čas do prekinitve terapije posamezne epizode. Prav tako smo preučili vzorce predpisovanja antipsihotikov ter potek zdravljenja z njimi.

S statističnim programom SPSS smo opravili analizo predpisovanja antipsihotikov v obdobju od 2002-2008. Razvili smo posamezne postopke (sintakse), s katerimi smo analizirali podatkovne baze.

Število receptov z antipsihotiki se je v analiziranem obdobju povečalo z 155.968 v letu 2002 na 203.050 v letu 2008. Najpogosteje predpisani so bili atipičnih antipsihotiki, med njimi v letu 2002 sulpirid, v letu 2008 pa risperidon. Število oseb, ki so vsaj enkrat prejele antipsihotik se je povečalo z 39.251 v letu 2002 na 46.167 v letu 2008. Delež žensk (61 %) je bil konstantno večji od deleža moških (39 %) tekom vseh let naše analize. Specialisti so v letu 2003 kot najpogostejšo kombinacijo dveh učinkovin predpisovali risperidon in promazin, v letu 2008 pa flufenazin in klopazipin. Izmed 15.177 oseb, ki so v letu 2003 prvič prejele antipsihotik, je 30,59 % oseb zdravilo prejelo le enkrat, 35,85 % oseb je imelo zamenjavo terapije. Najpogosteje so zamenjevali haloperidol z risperidonom (6,03 %). 14,88 % jih je prejelo kombinirano terapijo. Izbrane osebe v letu 2003 na terapiji katere koli epizode s tipičnimi oz. atipičnimi antipsihotiki niso imele signifikantne razlike v času do prekinitve terapije. Izbrane osebe v letu 2006 na terapiji prve epizode z atipičnimi antipsihotiki so bile vztrajnejše od oseb na terapiji s tipičnimi. Največji odstotek (34,60 %) sočasnega predpisovanja na isti dan pacientom na terapiji z antipsihotiki je bil iz zdravil z delovanjem na živčevje (antidepresivi, anksioliti, sedativi in hipnotiki).

Ugotovili smo, da število pacientov na terapiji z antipsihotiki narašča. Kombiniranje posameznih antipsihotikov se v praksi izvaja, čeprav nekatere smernice tega ne priporočajo. Pacienti na antipsihotikih v Sloveniji prav tako kot drugod obolevajo za več psihiatričnimi motnjami naenkrat.

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic disease with a very complicated and individual course of illness, which requires interdisciplinary treatment. Very often patients with schizophrenia suffer from other comorbid psychiatric problems. Our study was performed with the purpose of producing a review of comorbidity in patients receiving on antipsychotic therapy and to examine possible antipsychotic combinations. In addition, we tried to establish the time to discontinuation for individual psychotic episodes, as also different patterns in antipsychotic prescription and course of treatment.

Analyses of antipsychotic prescriptions, based on databases for the period of 2002-2008 were performed with the statistical program SPSS. For that purpose we developed special syntaxes that enabled us the analyses.

The number of prescriptions of antipsychotics elevated from 155.968 in the 2002 to 203.050 in the 2008. The ones that were prescribed most often were atypical antipsychotics, amongst them sulpiride in the 2002 and risperidone in the 2008. The number of patients treated with antipsychotics elevated from 39.251 in the 2002 to 46.167 in the 2008. The percentage of women (61 %) was constantly higher than the percentage of men (39 %) during the time of our analysis. In the 2003, the most common combination prescribed by specialists consisted of two active ingredients risperidone and promazine, in 2008 the fluphenazine and clozapine. Amongst 15.177 patients who received their antipsychotic prescription for the first time in the 2003, 30.59 % received only one prescription, while 35.85 % had their therapy changed. The change occurring most often was the substitution of haloperidol with risperidone (6.03 %). Combined therapy was performed in 14.88 % of patients. Selected patients in the 2003 treated for whichever episode with typical or atypical antipsychotics showed no significant difference in time to discontinuation. Selected patients in the 2006 treated for the first episode with atypical antipsychotics showed longer time to discontinuation than those with typical. Comorbidity prescriptions on the same day were most common (34.60 %) for patients receiving antipsychotic treatment which affects the nervous system (antidepressants, anxiolytics, hypnotics and sedatives).

The number of patients prescribed with antipsychotics is growing. Combinations of antipsychotics are implemented in practice, although some guidelines do not recommend it. Psychiatric comorbidities in Slovenian patients appear frequently.

I. UVOD

1. SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je bolezen, ki se pojavlja v več oblikah in pokriva širok spekter motenj v vedenju, mišljenju in kognitivnih sposobnosti (1, 2). Globalna prevalenca se po nekaterih podatkih giblje okoli 0,5 %, večina literature pa navaja vrednost 1 % z enako porazdelitvijo med spoloma (1-3).

Za klasifikacijo bolezni se psihiatri in ostali strokovnjaki za duševno zdravje poslužujejo dveh sistemov, in sicer petega poglavja Mednarodne klasifikacije bolezni (ang. International Classification of diseases oz. ICD-10) ter Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders oz. DSM-IV) (4). Prvi sistem objavlja Svetovna zdravstvena organizacija (SZO), drugega pa Ameriška zveza psihiatrov (5, 6).

Bolezniški simptomi, ki se navadno pojavljajo v akutni fazi psihotične motnje, obsegajo prisluhe (»glasovi«), halucinacije, blodnje, motnje mišljenja, somatsko pasivnost, vsebinsko reven govor, čustveno plitvost itd (14). Po simptomih shizofrenijo navadno delimo v dve skupini bolezni, in sicer v »pozitivno« (tip 1) in »negativno« (tip 2). Za prvi tip so značilni akuten nastop bolezni, izrazite halucinacije in blodnje. Taki pacienti se navadno bolje odzovejo na terapijo. Negativni tip shizofrenije ima počasnejši in bolj zahrbtnen pričetek, prisotna je apatija, asocialnost, upad intelekta in propad osebnosti. Odziv na zdravljenje je v večini primerov precej slab (1, 2, 14).

Vzroki shizofrenije še dandanes niso povsem jasni (4). Kljub temu prednjačita dve hipotezi, in sicer nevrorazvojna ter nevrodegenerativna. Prva hipoteza temelji na motnjah v zgodnjem razvoju možganov, druga pa meni, da nevrodegeneracija z napredovanjem izgube živčnih funkcij privede do pojava simptomov shizofrenije (7, 8, 14). Za nastanek shizofrenije naj bi bili odgovorni še številni drugi faktorji, od socialno-ekonomskih, meseca rojstva do infekcij in virusov (4, 14).

Pri patogenezi shizofrenije sodelujejo različni nevrotransmitorski sistemi. Najpogosteje raziskovane in s študijami podprte so spremembe v dopaminskem sistemu.

Dopaminski sistem

Dopaminski sistem v možganih sestavljajo štiri glavne poti, ki naj bi imele vlogo pri poteku bolezni: mezokortikalna, mezolimbčna, tuberoinfundibularna ter nigrostriatna pot. Glavna nevrokemična patološka motnja naj bi pri shizofreniji predstavljala hiperaktivnost dopaminskega sistema (9). Le-to je privedlo do nastanka dopaminskega modela shizofrenije. Dopaminska hipoteza predpostavlja, da je pri shizofreniji povečana aktivnosti dopaminskih nevronov oz. povečana stimulacija dopaminskih receptorjev, kar privede do pojava pozitivnih simptomov (1). Nadalje naj bi hipodopaminergično stanje mezokortikalnih dopaminskih nevronov v frontalnem režnju bila osnova za izražanje negativnih simptomov shizofrenije (8). K nastanku in podpori dopaminske hipoteze so pripomogla dejstva, skoraj vsi antipsihotiki blokirajo dopaminske receptorje v CZS ter da psihostimulansi CZS (npr. amfetamin) povečujejo sproščanje endogenega dopamina in s tem povzročijo stanje podobno paranoidni obliki shizofrenije (1, 9, 10). Poleg tega L-dopa kot prekurzor dopamina povečuje dopaminsko aktivnost in na tak način lahko ustvari psihozo, ki je podobna shizofreniji. Postmortalna preučevanja so pokazala, da imajo bolniki s shizofrenijo povečano število dopaminskih receptorjev, pozitronska emisijska tomografija (PET) možganov pa je demonstrirala povečano gostoto dopaminskih receptorjev tako pri zdravljenih kot nezdravljenih shizofrenikih v primerjavi z zdravimi osebami (9). Poskusi in vitro so odkrili, da čim večja je izmerjena afiniteta zdravila za receptor D2, tem manjši je klinično učinkovit dnevni odmerek. Zato domnevajo, da je blokada D2 receptorjev ključna za antipsihotični učinek (1).

Zaradi večtedenskega presledka med aplikacijo dopaminskih antagonistov pri pacientu in dejansko ublažitvijo simptomov, je prišlo do kritike dopaminskega modela shizofrenije. Slednje je pričalo, da je za odpravljanje simptomov verjetno potrebna prilagoditev drugih nevronskega sistema (1). Omejitve dopaminske hipoteze pa se ne končajo pri tem. Direktne dokazi o patološki hiperaktivnosti dopaminskega sistema pri shizofreniji niso bili nikoli jasno predstavljeni (8). Poleg tega je bilo nazorno prikazano s PET, da pri določenih pacientih, ki so jemali tipične antipsihotike, ni prišlo do nikakršnega izboljšanja simptomov, čeprav je bila blokada D2 receptorjev več kot 90 %. Nekateri pacienti, ki so se izjemno dobro odzvali na terapijo s klasičnimi antipsihotiki, pa imeli precej nizek odstotek blokade D2 receptorjev (10).

Serotonergični sistem

Vpletenost serotonina v patofiziologijo shizofrenije je bila tema preučevanj zadnjih 10 let, predvsem zaradi odkritja novejših oz. atipičnih antipsihotikov (3). Izkazalo se je, da atipični antipsihotiki poleg delovanja na dopaminske receptorje učinkujejo tudi na serotoninske. Zmožnost blokiranja slednjih naj bi atipični antipsihotiki ugodno vplivali na izražanje negativnih simptomov shizofrenije. Odkritje je pripeljalo do t.i. dopaminsko-serotoninske hipoteze shizofrenije (14).

Glutamatni sistem

Za razliko od amfetaminov so eksperimenti s fenciklidinom (PCP) pokazali, da blokada NDMA receptorja v možganih lahko povzroči izražanje negativnih simptomov (14). Poleg negativnih izzovov tudi pozitivne simptome ter kognitivne motnje. To je izzvalo hipotezo o vpletenosti glutamatnega sistema v patogenezo shizofrenije. Posmrtna študija na pacientih s shizofrenijo so pokazale, da prihaja do anomalij v izražanju NMDA receptorjev v prefortalnem korteksu. Slednji naj bi bil odgovoren za pojav tako negativnih simptomov kot motenj v kognitivnih funkcijah (18).

2. ZDRAVLJENJE SHIZOFRENIJE

Zdravljenje shizofrenije je najbolj uspešno, če se ga lotimo celovito. Potrebno je kombinirati farmakološko zdravljenje, to je zdravljenje z zdravili – v tem primeru z antipsihotiki, in nefarmakološko, ki obsega psihosocialno terapijo (2).

2.1 Antipsihotiki

Antipsihotiki se delijo v antipsihotike prve generacije (nevroleptiki) oz. tipične in antipsihotike druge generacije oz. atipične (11). Preglednica I prikazuje delitev tipičnih in atipičnih antipsihotikov, ki so bili registrirani v Sloveniji v obdobju od 2002-2008.

Preglednica I: Delitev tipičnih in atipičnih antipsihotikov, ki so bili registrirani v obdobju od 2002-2008 (11, 17)

TIPIČNI ANTIPSIHOTIKI		ATIPIČNI ANTIPSIHOTIKI	
ATC oznaka	Učinkovina	ATC oznaka	Učinkovina
N05AA02	levomepromazin	N05AH02	klozapin
N05AA03	promazin	N05AH03	olanzapin
N05AB02	flufenazin	N05AH04	kvetiapin
N05AC02	tioridazin	N05AL01	sulpirid
N05AD01	haloperidol	N05AL05	amisulprid
N05AE04	ziprasidon	N05AX08	risperidon
N05AF01	flupentiksol	N05AX12	aripiprazol
N05AF05	zukupentiksol	N05AX13	paliperidon

Čeprav je shizofrenija primarna indikacija za uporabo antipsihotikov, se le-ti uporabljajo še pri nekaterih drugih psihiatričnih kot nepsihiatričnih indikacijah (9). V skupino psihiatričnih motenj, kjer je uporaba antipsihotikov indicirana, spadajo poleg shizofrenije še Alzheimerjeva bolezen, anksiozne motnje, bipolarna motnja, motnje povezane z zlorabo substanc (predvsem pri psihozah kokainske odvisnosti) ter psihiatrične motnje pri otrocih in mladostnikih (11, 12). Pri omenjenih indikacijah, z izjemo shizofrenije, antipsihotiki niso prva linija izbora. V primeru velike (unipolarne) depresije ter pri motnjah hranjenja in spanja, ki spadajo tudi v skupino psihiatričnih motenj, se antipsihotiki ne uporabljajo (12). Na tem mestu je potrebno omeniti še psihozo, ki je posledica zdravljenja z zdravili pri terapiji Parkinsonove bolezni in se prav tako lajša z antipsihotiki (13). Nepsihiatrične motnje, ki se zdravijo z antipsihotiki, vključujejo terapijo različnih vrst bruhanja (npr. uremija, sevalna bolezen, bruhanje izzvano s centralno delujočimi zdravili), pruritusa ter izvajanja nevroleptanalgezije (9).

Za uspešnost zdravljenja pri pacientih s shizofrenijo je pomemben tudi profil neželenih učinkov antipsihotikov.

Neželeni učinki

Neželeni učinki se v grobem lahko delijo v dve skupini (19). V prvo skupino spadajo učinki, ki nastanejo zaradi blokade treh tipov receptorjev, ki niso dopaminski – antagonizem histaminskih H1 receptorjev se izraža kot zaspanost in pridobitev telesne mase, antagonizem adrenergičnih alfa 1 receptorjev povzroča ortostatsko hipotenzijo, antagonizem muskarinskih receptorjev holinergičnega sistema pa opazimo kot zamegljen vid, konstipacijo, tahikardijo in suha usta (2, 14). Druga skupina neželenih učinkov se

nanaša na dopaminski sistem (9). Pojavijo se v nekaj dneh do tednih jemanja (19). Ekstrapiramidni sindrom (EPS) nastane preko blokade dopaminskih receptorjev v striatnem območju (20). Slednji je odgovoren za motorično aktivnost in je tesno povezan s parkinsonizmom (9, 20). EPS obsega Parkinsonski sindrom (tremor, akinezija, rigidnost mišic), distonijo, akatizijo ter tardivno diskinezijo (4, 19). Blokada dopaminskih receptorjev v tuberoinfundibularnem sistemu povzroči sproščanje prolaktina – tako se lahko kot neželeni učinek pojavi laktacija. Težko obvladljiv neželeni učinek in tesno povezan s pacientovo vodljivostjo oz. komplianco je povečanje telesne mase. Medularno-periventrikularna pot je povezana s prehrabenim vedenjem («eating behaviour») in blokada dopaminskih receptorjev v tem področju vpliva na povečan vnos hrane in s tem pridobitev telesne mase (9).

2.2 Potek zdravljenja shizofrenih bolnikov z antipsihotiki

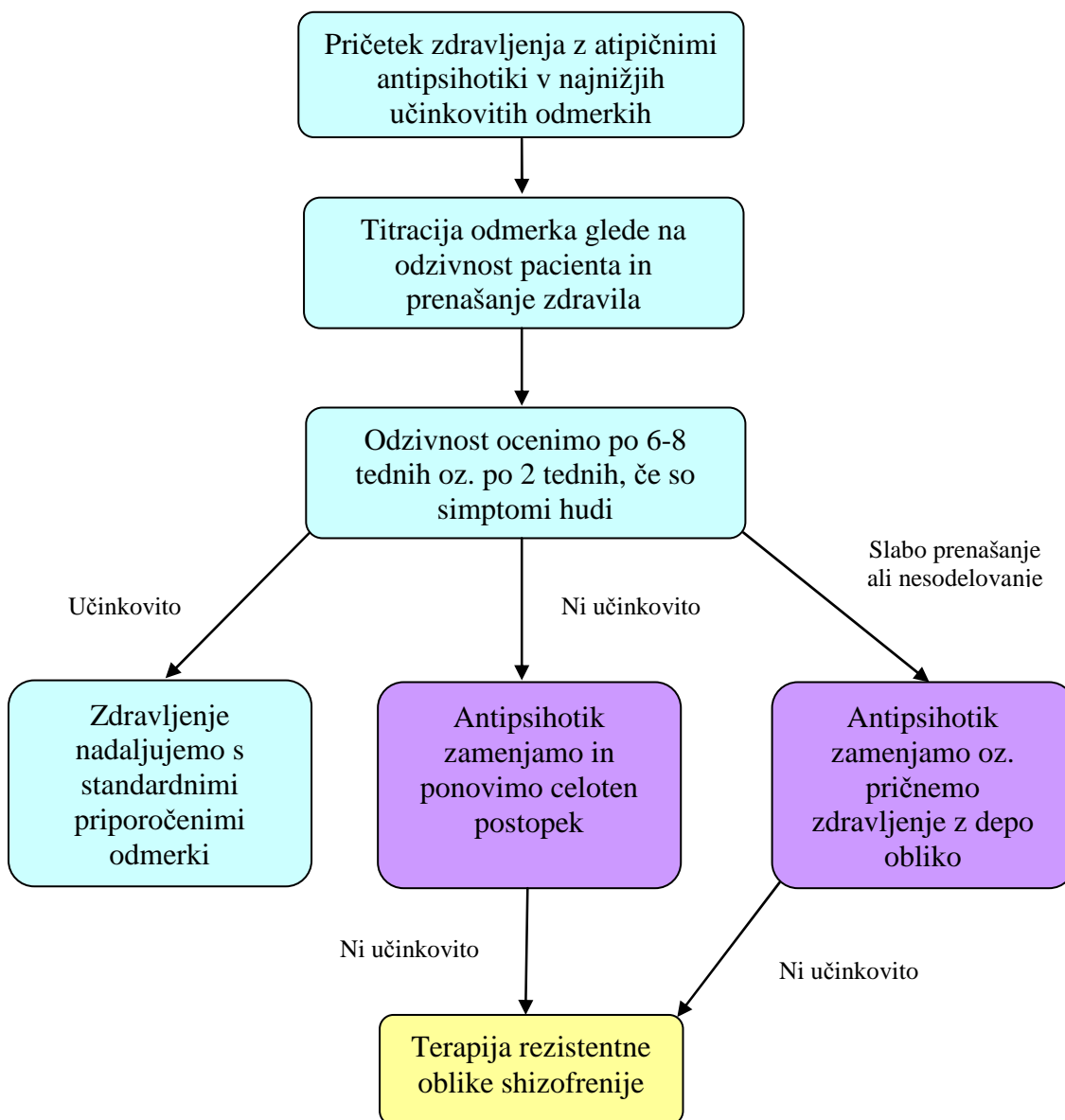
Akutna faza zdravljenja

Prva linija izbora pri prvi epizodi shizofrenije je lahko kateri koli antipsihotik, razen klopazina (15, 16). Slednji se svetuje kot druga linija izbora, pri tem pa je potrebno poudariti, da imajo atipični antipsihotiki na splošno prednost pred tipičnimi, zaradi boljšega profila neželenih učinkov. Le-to lahko v veliki meri vpliva na pacientovo vodljivost (15). V primeru zdravljenja prve epizode, pričnemo terapijo z najnižjimi učinkovitimi odmerki (7). Izbran antipsihotik je potrebno jemati redno 6-8 tednov, da se lahko oceni terapevtski odziv (11). Če imamo opravka s hudo psihotičnim bolnikom, njegovo odzivnost preverimo že po 2 tednih zdravljenja (7). Izjema je klopazin, ki ga je za oceno ustreznosti izbire potrebno jemati daljše obdobje, in sicer od 3 do 6 mesecev (15). Višanje odmerkov se priporoča, če ni ustreznega odziva na prvotni odmerek. Če kljub temu ni zelenega odgovora, antipsihotik zamenjamo. Poleg neodzivnosti, je razlog za zamenjavo terapije tudi premajhna kontrola pozitivnih in hudih negativnih simptomov ter slabo prenašanje zdravila s strani pacienta (7). Ob prevladovanju negativnih simptomov v klinični sliki se prav tako priporočajo atipični antipsihotiki (15).

V primeru, da ne pride do zelenega terapevtskega odziva na bodisi tipične ali atipične antipsihotike, v terapijo uvedemo klopazin. Slednjega pričnemo uporabljati, če pri pacientu s shizofrenijo, ki je imel dva zaporedna ciklusa v trajanju od 6 do 8 tednov z dvema

različnima antipsihotikoma, izmed katerih je eden iz skupine atipičnih, ni prišlo do izboljšanja simptomov. Pri takšnih pacientih je potrebno obvezno spremljati krvno sliko zaradi morebitnega nastanka agranulocitoze (15).

Slika 1 shematsko prikazuje potek zdravljenja prve epizode shizofrenije (7, 16).



Slika 1: Shematski prikaz poteka zdravljenja prve epizode shizofrenije

Stabilizacijsko in vzdrževalno zdravljenje

Po pojavu prve epizode psihoze je potrebno vzdrževati terapijo z antipsihotiki od enega do dveh let. Pacienti, ki trpijo za ponavljajočimi epizodami, morajo prejemati vzdrževalno

terapijo v času petih let. Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi samomorilna nagnjenja in agresivno vedenje, traja vzdrževalno zdravljenje dlje od petih let (15). Navadno so v tej fazi zelo koristni antipsihotiki, na katere se je pacient dobro odzval v akutni fazi zdravljenja. V vzdrževalni fazi zdravljenja najnižji odmerki antipsihotikov niso priporočljivi, temveč jih povišamo na standardne priporočljive odmerke. Bolnike, ki so slabo sodelujoči oz. nesodelujoči, ki samovoljno prenehajo zdravljenje, a ga nujno potrebujejo, lahko zdravimo z depo oblikami. Trenutno prednjačijo tipični antipsihotiki v depo obliki, med atipičnimi je v depo obliki le risperidon. Za doseganje terapevtske koncentracije risperidona v plazmi so potrebni 3-4 tedni, zato je nujno, da bolnik v tem času jemlje še peroralne pripravke (7).

3. VODLJIVOST, ADHERENCA IN VZTRAJNOST

Cilj zdravljenja z antipsihotiki je zmanjšanje oz. odpravljanje simptomov bolezni in dolgoročno izboljšanje prognoze. Doseganje teh ciljev je odvisno od vseh vpletenih v zdravljenje, v veliki meri tudi od pacienta. Ker večina pacientov živi v okolju izven bolnišnice, je njihovo jemanje predpisanih zdravil precej težko spremljati (21). Proces zdravljenja obsega obisk zdravnika ob dogovorjenem terminu, prevzem recepta, dvig predpisanega zdravila v lekarni ter njegovo jemanje (26). Pri večini kroničnih bolezni, kot je navadno tudi shizofrenija, je za uspešno obvladovanje bolezni potrebno biti dosleden pri vodljivosti, adherence in vztrajnosti. Ocena omenjenih izrazov ni pomembna le iz vidika boljšega razumevanja faktorjev, ki vplivajo nanje, temveč tudi za oceno kliničnih in ekonomskih izidov (27).

3.1 Vodljivost (komplianca) in adherence

V večini literature opredeljujejo izraza *vodljivost* in *adherence* kot eno in isto (21, 22, 30). Kljub temu pa je možno najti nekatere razlike med njima (23). Vodljivost ali komplianca (»compliance«) je opredeljena kot z navodili skladna uporaba zdravil s strani pacienta in se nanaša na navodila, ki jih pacient prejme v lekarni (24, 25). Adherence (»adherence«) pa je skladnost jemanja zdravil z navodili zdravnika (23). Mednarodno združenje za farmakoekonomske raziskave in izide (ISPOR) je ustanovilo posebno delovno skupino

ljudi, ki se je posvetila definiranju izrazov *vodljivost* ter *vztrajnost* tekom triletnih raziskav. V svojem objavljenem članku so *vodljivost* in *adherenco* označili kot sinonima, poleg tega pa so predlagali uporabo izraza *vodljivost* in ne *adherence*, saj se jim slednji pojem zdi manj primeren (25).

Pri nadaljnji obravnavi pojmov bomo zaradi definicij, ki jih je moč najti v večjem delu člankov, privzeli, da imata izraza enak pomen. Zaradi priporočil Mednarodnega združenja za farmakoekonomske raziskave in izide bomo uporabljali le izraz *vodljivost*.

3.2 Vztrajnost

Vztrajnost (»persistence«) in čas do prekinitve terapije (»time to discontinuation«) sta opredeljena kot časovno trajanje zdravljenja od začetka do prekinitve terapije. Podatek nam pove, koliko časa pacient nepretrgano jemlje predpisana zdravila. Pomanjkljivost definicije je, da je kakršno koli jemanje predpisanega zdravila v tem primeru dosledno, pa čeprav pacient ne jemlje ustreznih odmerkov (25). Merjenje vztrajnosti poskuša podati količino časa, v katerem je oseba na kronični terapiji. Pacienti so tako lahko vztrajni ali nevztrajni na predpisanem zdravljenju neko časovno obdobje. Vztrajni pacienti redno prihajajo po nova zdravila, medtem ko nevztrajni prihajajo sporadično (28).

3.3 Metode ugotavljanja vodljivosti in vztrajnosti

Obstajajo številne metode za oceno vodljivosti: biokemične metode (npr. merjenje koncentracij učinkovine ali koncentracije njenih metabolitov v krvi ali urinu), spremljanje z elektronskimi napravami (npr. beleženje časa in pogostosti odpiranja vsebnika) ter posredne metode (npr. anketiranje pacienta, ocena pacienta s strani zdravnika, štetje preostalih tablet v vsebniku itd.). Omenjene metode so navadno nepraktične za izvajanje na širši populaciji, pri biokemičnih pa se pojavi problem še iz finančnega vidika (27).

Baze podatkov o izdaji zdravil za določeno obdobje in kraj so z leti pridobile na vrednosti pri izvajanju farmakoepidemioloških študij. Podatkovne zbirke so se pričele uporabljati za vrednotenje vzorcev uživanja zdravil na širši množici (29). Ugotavljanje vodljivosti iz podatkovnih baz ne posreduje informacije o dejanskem uživanju zdravila, temveč le oceni njegovo posedovanje. Navadno predvidevamo, da pacienti na dan izdaje zdravila prične z

uživanjem le-tega po navodilih in da zdravilo porabi do konca. Torej lahko raziskovalec iz baze podatkov pridobi oceno o optimalnem jemanju zdravila (22).

Metode za ugotavljanje vodljivosti in vztrajnosti na podlagi podatkovnih baz niso poenotene in raziskovalci pogosto uporabijo svoje postopke za ugotavljanja le-teh. Ostra ločitev med metodami, ki se uporabljajo za vrednotenje vodljivosti in med temi, ki se uporabljajo za analizo vztrajnosti, ne obstaja. Navadno lahko s pomočjo ene prikažemo oba parametra. Skupno vsem metodam je upoštevanje števila dni, za katere ima pacient zdravilo na razpolago ter opazovani čas med izdajami. Najpogosteje – vendar ne edine – v člankih omenjane metode so (22, 26, 30):

- ocena razpoložljivosti zdravila za posamezni interval (»single-interval measure of medication availability« - CSA)
- ocena časa brez zdravila za posamezni interval (»single-interval measure of medication gaps« - CSG)
- ocena neprekinjenega prihajanja po novo zdravilo (»continuous measure of medication acquisition« - CMA)
- ocena časa brez zdravila (»continuous measure of medication gaps« - CMG)
- delež posedovanja zdravila (»medication possession ratio« - MPR)
- vodljivost ponovnega prihoda po zdravilo (»medication refill adherence« - MRA)
- razmerje dni, v katerih je zdravilo na razpolago (»proportion of days covered« - PDC)

Preglednica II prikazuje formule in pomen posameznih metod, s katerimi ugotavljamo vodljivost oz. vztrajnost (22).

Preglednica II: Formule in pomen posameznih metod, s katerimi ugotavljamo vodljivost oz. vztrajnost

METODA	FORMULA	POMEN
CSA	zaloga zdravila za X število dni v intervalu / število dni v intervalu med dvema izdajama	ocena vodljivosti za določen opazovani interval
CSG	X število dni v intervalu, v katerih ni zdravila na voljo / število dni v intervalu med dvema izdajama	ocena nevodljivosti za določen opazovani interval
CMA	zaloga zdravila za X število dni / število dni od prve do naslednje izdaje ali do konca študije	ocena vodljivosti za kumulativno časovno obdobje
CMG	X število dni, v katerih ni zdravila na voljo / število dni od prve do naslednje izdaje ali do konca študije	ocena nevodljivosti za kumulativno časovno obdobje
MPR	zaloga zdravila za X število dni / število dni v analiziranem obdobju	delež razpoložljivega zdravila
MRA	(zaloga zdravila za X število dni / vsota števila dni v analiziranem obdobju) x 100	odstotek vodljivosti
PDC	število dni, v katerih je zdravilo razpoložljivo / število dni v analiziranem časovnem obdobju	odstotek števila dni, v katerih je zdravilo razpoložljivo

CSA, CMA, CSG, CMG se povečini uporabljajo za ugotavljanje vodljivosti. S pomočjo MPR in MRA ter PDC pa raziskovalci določajo vodljivost in tudi vztrajnost (22, 28, 30). Iz samega poimenovanja lahko opazimo, da sta metodi CSA in CSG komplementarni – seštevek dobljenih rezultatov mora biti enak 1. Prva metoda se ukvarja s številom dni v izbranem intervalu med izdajami, ko ima pacient zdravilo na zalogi, druga pa s številom dni, ko je pacient brez zaloge zdravila. Podoben princip velja za metodi CMA in CMG, le da je časovno obdobje v tem primeru daljše kot pri predhodno omenjenih metodah in obsega več intervalov (26).

Vsaka izmed naštetih metod ima svoje omejitve, poleg tega pa tudi postavitev definicij s strani raziskovalca vplivajo na končne rezultate (28).

4. SOČASNO OBOLEVANJE SHIZOFRENIH BOLNIKOV

Sočasno bolehanje shizofrenih pacientov za drugimi somatskimi boleznimi ni redkost, kljub temu pa ni dovolj raziskano področje. Bolniki s številnimi obolenji so navadno izključeni iz raziskovalnih študij, čeprav najverjetneje predstavljajo poglavitni delež pacientov s shizofrenijo. Predvsem pri starejših osebah je pogostost sočasnih obolenj velika (31, 43). Poleg somatskih obolenj so pri shizofrenikih pogostejše tudi druge psihiatrične motnje v primerjavi s splošno populacijo. Pojavnost drugih duševnih motenj

lahko v veliki meri vpliva na izid zdravljenja, zato je potrebno posvečati več pozornosti dotičnim pacientom (35).

Izmed ostalih duševnih motenj, ki bremenijo shizofrenike, velja izpostaviti anksioznost ter simptome depresije. Med anksioznimi motnjami je potrebno omeniti napade panike, za katerimi naj bi bolevalo 15 % shizofrenikov, posttraumatski stres z 29 % ter obsesivno-kompulzivne motnje s 23 %. Pojavnost depresije med shizofrenimi bolniki je ocenjena na 50 % (32). Kot posledica omenjenih psihiatričnih motenj se lahko pojavi tudi nespečnost (33).

4.1 Anksioznost

Anksioznost je pri shizofrenih bolnikih pogostejša kot pri splošni populaciji, motnje pa se lahko pojavijo tudi kot posledica zdravljenja z antipsihotiki. Ugotavljanje anksioznosti pri psihotičnih bolnikih je pogojeno z načinom diagnoze, ki je pri shizofrenih pacientih težavna zaradi prepletanja s simptomi primarne bolezni (32). Glede na pomembnost anksioznosti pri poteku shizofrenije in njenega prispevka k patogenezi simptomov psihoze, je presenetljivo, da število sistematičnih študij ni tako visoko kot bi pričakovali (36).

Panične motnje

Pojavnost paničnih motenj je pri shizofrenikih višja kot pri splošni populaciji. Študije poročajo o precej različnih številkah, in sicer o 28-63 % pogostosti (32, 34). Raziskave so pokazale, da pacienti s paranoidno shizofrenijo pogosteje boleajo za napadi panike kot pacienti z drugimi tipi shizofrenije in shizoafektivnimi motnjami. Večina študij na temo napadov panike pri shizofrenikih se osredotoča na paciente s kroničnim potekom bolezni, le peščica pa obravnava paciente s prvo epizodo. Opazovanje slednjih zmanjša vpliv samega zdravljenja na rezultate raziskav (32). Malo je znanega o povezavah med vplivom paničnih motenj pri shizofreniji na izid zdravljenja in iskanje strokovne pomoči (35).

Posttravmatski stres

Sami simptomi psihoze lahko pripomorejo k nastanku posttravmatskega stresa. Prav tako so travmatične izkušnje zelo pogoste pri pacientih s shizofrenijo, travme v otroštvu pa so najverjetneje povezane s pojavom psihoz v kasnejših letih. Prisotnost posttravmatskega

stresa pri shizofreniji lahko privede do bolj komplicirane patofiziologije bolezni, pogostejših misli na samomor ter povečanja števila hospitalizacij ter obiskov pri specialistih (32).

Obsesivno-kompulzivne motnje (OKM)

Verjetnost za pojavnostjo OKM se pri shizofrenih bolnikih po poročanju različnih epidemioloških študij poveča v primerjavi z za shizofrenijo nebolelo populacijo (32, 37, 38). Prevalenca v omenjenih študijah zelo varira in glede na težavnost postavljanja diagnoze je morda ocenjena previsoko. Prisotnost simptomov obsesivne kompulzije po nekaterih dognanjih zniža starost prvega pojava bolezni, poveča možnost hospitalizacije ter zmanjša možnost zaposlitve in verjetnosti za življenje v zakonskem stanu. Prav tako je motnja povezana s povečanim tveganjem za samomor in samomorilnimi mislimi (32). Sočasna obolevnost za OKM je pri nekaterih pacientih rezultirala v zmanjšanju negativnih simptomov. Povečana pojavnost le-teh je navadno povezana s slabšim splošnim funkcioniranjem pacienta, zato se pri nekaterih shizofrenikih s sočasnim pojavom OKM pričakujejo boljši izidi zdravljenja oz. imajo ti pacienti boljše napovedi. Kljub temu niso vsi rezultati konsistentni, saj nekatere študije navajajo slabše prognoze za paciente s sočasnim obolevanjem za OKM (38).

4.2 Depresivne motnje

Pri že tako visokem tveganju splošne populacije za razvoj depresije, so shizofreni pacienti še bolj ogroženi za sočasen pojav le-te (32). Depresija pri shizofreniji je kot simptom tesno povezana s samomorom, hospitalizacijo ter relapsom bolezni, tako da je razumevanje sopojavačnosti bolezni ključno za uspešno zdravljenje shizofrenije (39, 40). Prav tako so depresivni shizofreniki še bolj nagnjeni k zlorabi substanc kot bi bili sicer (39).

Pomembno se je vprašati, ali je pojavnost depresije pri psihotičnih bolnikih ločeno oz. samostojno stanje, ali pa gre morda za zapleten nevrolški proces pri patofiziologiji shizofrenije. Nekatera dognanja so privedla do povezave med pozitivnimi simptomi in depresijo, ki naj bi pri učinkovitem zdravljenju izginila skupaj s simptomi shizofrenije (32). Poseben izziv predstavlja ločevanje depresije od negativnih simptomov in EPS, saj imajo vsi trije podobno simptomatiko (40).

Samo zdravljenje z antipsihotiki povzroča simptome, ki bi jih lahko zamenjevali za psihomotorično upočasnitev ali agitacijo pri depresiji, prav tako pa lahko zaradi njihove rabe nastane disforija preko blokade dopaminskih receptorjev. Ker so bolniki s shizofrenijo nagnjeni tudi k pogostejšim psihosomatskim obolenjem, se lahko depresija izrazi kot posledica le-teh (32).

4.3 Motnje spanja

Pri shizofreniji se navadno pojavljata dva tipa motenj spanja, in sicer sedacija ter nespečnost. Prva je posledica zdravljenja z antipsihotiki, druga pa posledica patofizioloških sprememb zaradi bolezni same. Pomanjkanje spanja pri obolelih ne povzroča le zaspanosti preko dneva in splošne utrujenosti, temveč najverjetneje pripomore k celotni sliki simptomov, torej k pozitivnim in negativnim ter h kognitivnim motnjam. Številne študije so pri shizofrenih bolnikih dokazale nenormalne spalne vzorce, ki so rezultat delovanja dopamina na povečanje budnosti (33). Pri novejših farmakoloških študijah vzorcev spanja je bilo prikazano, da je poleg dopamina v proces spanja vpleten tudi serotoninški sistem (41).

Rezultati testov s polisomnografijo so pri shizofrenih bolnikih, ki niso prejeli terapije za zdravljenje nespečnosti, dokazali težave pri pričetku spanja, prezgodnje zbujanje in nezmožnost ponovnega spanja, nagnjenost k bedenju pozno v noč, zmanjšanju globokega spanja ter kratko REM obdobje (42).

II. NAMEN DELA

V diplomskem delu bomo na podlagi anonimne zbirke receptov, ki jo vodi Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, analizirali predpisovanje antipsihotikov v letih 2002-2008. Najprej se bomo osredotočili na količinsko analizo predpisovanja antipsihotikov v posameznih letih. Zanimalo nas bo število predpisanih receptov, demografski podatki oseb, ki so prejeli antipsihotike ter kateri antipsihotiki so se predpisovali. Poleg tega bomo preučili morebitne kombinacije antipsihotikov. Nadalje bomo analizirali trend zdravljenja z antipsihotiki in ugotavljali skladnost s smernicami. V zbirki podatkov bomo izbrali skupino oseb, ki je prvič pričela s terapijo in je prejela antipsihotik več kot enkrat. Raziskali bomo, kakšna je bila začetna izbira antipsihotika, kakšna je bila nadaljevalna terapija in kakšen je bil trend zamenjav. Nato se bomo osredotočili na analizo časa vztrajanja na terapiji z antipsihotiki. Na koncu bomo še preučili sočasno predpisovanje drugih zdravil oz. komedikacijo pri osebah na terapiji z antipsihotiki.

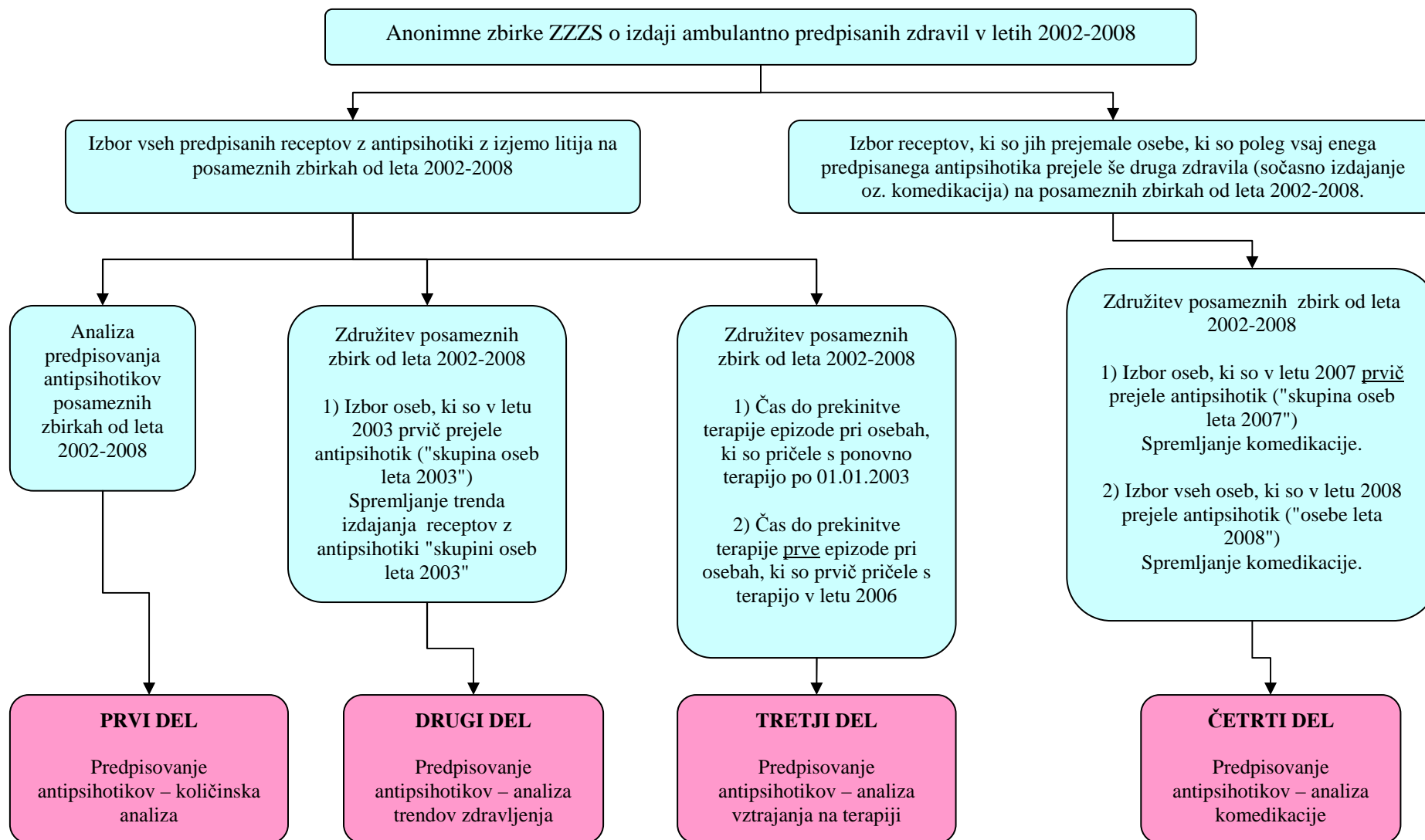
III. MATERIALI IN METODE

Kot bazo podatkov za naše analize smo uporabili anonimne zbirke o izdaji ambulantno predpisanih zdravil od leta 2002-2008. Zbirke podatkov vodi Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije z namenom pridobivanja informacij o izdajanju zdravil, na podlagi katerih ZZZS plačuje lekarniške storitve. Diplomsko delo smo razdelili na 4 dele. V prvem delu smo analizirali količinsko predpisovanje antipsihotikov, v drugem delu smo analizirali zdravljenje z antipsihotiki, v tretjem delu smo vrednotili vztrajnosti pacientov na terapiji oz. čas do prekinitve terapije, v četrtem pa smo preverili komedikacijo pacientov na terapiji z antipsihotiki.

Za namen obdelave podatkov smo v računalniškem statističnem programu SPSS 17 razvili ustrezne postopke. Le-ti so nam omogočili izvedbo istih analiz na posameznih letnih zbirkah in ponovljivost obdelave podatkov ter nadzor napak. Celotni postopki, ki smo jih razvili v programu SPSS 17, so navedeni v Prilogi. Za lažje razumevanje je v nadaljevanju poglavja poleg razlage metod v oklepaju navedena številka postopka, ki smo jo uporabili za analizo. Osnovna zbirka podatkov je sestavljena iz vrstic in stolpcev. Vrstice predstavljajo enkratno izdajo zdravila, stolpci pa spremenljivke. Spodnje spremenljivke smo uporabili pri analizi podatkov:

- oseba - oseba, označena z anonimno številko, kateri je bil predpisan recept. Oznaka osebe z anonimno številko je bila v vseh zbirkah ista in se ob večkratni izdaji zdravila isti osebi ni spremenila.
- STATREGoseba - statistična regija osebe
- BARVARP - vrsta recepta
- SPOLoseba - spol osebe
- LETOoseba - leto rojstva osebe
- DELSifra - delovna šifra zdravila na receptu
- DATUMizdaja - datum izdaje zdravila
- kolicina0406 - količina izdanih vsebnikov zdravila
- ATCaktual - ATC oznaka izdane zdravilne učinkovine, določena po anatomsko terapevtski klasifikaciji.

Slika 2 prikazuje potek analiziranja ambulantnega predpisovanja antipsihotikov v obdobju od leta 2002-2008. V roza okvirčkih je zapisan naslov posamezne analize.



Slika 2: Potek analize ambulantnega predpisovanja antipsihotikov v Sloveniji med leti 2002 in 2008

1. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – KOLIČINSKA ANALIZA

Iz vsake osnovne baze smo za posamezna leta od 2002-2008 izbrali izdane recepte, na katerih je bil predpisan antipsihotik. Antipsihotik smo definirali kot vse učinkovine z ATC oznako N05A, razen litija (ATC oznaka N05AN01), in z dovoljenjem za promet v posameznem letu analize v Sloveniji. ATC oznake učinkovin smo poiskali v Registrih Republike Slovenije, ki so bili v veljavi za posamezno leto analize (44, 45, 46, 47, 48). Litij ni bil vključen v analizo, saj je v Sloveniji ni registriran za zdravljenje psihotičnih motenj (**Postopek 1**). Postopek 1 v Prilogi predstavlja primer za leto 2002. Za vsa ostala leta je potrebno v Postopku 1 spremeniti številko 2002 v 2003, 2004 itd.

1.1. Analiza receptov

Za nadaljnjo analizo smo v posamezni letni zbirki podatkov izbrali izdane recepte glede na vrsto recepta in analizirali njihovo število. Izločili smo skupinske naročilnice ter osebne recepte zdravnika (**Postopek 2**).

Za spremljanje trenda izdajanja učinkovin v posameznih letih smo naredili analizo deleža posameznih učinkovin glede na ATC oznako (**Postopek 3**).

1.2. Analiza oseb prejemnikov antipsihotikov

Pri analizi oseb smo najprej preučili število oseb v posameznem letu, ki jim je bil izdan vsaj en antipsihotik. Izračunali smo delež moških in delež žensk, ki so prejeli vsaj en recept z antipsihotikom (**Postopek 4a**). Preučili smo tudi povprečno starost oseb, povprečno starost moških in povprečno starost žensk (**Postopek 4b**).

S pomočjo števila oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik v posameznem letu in števila vseh izdanih receptov z antipsihotikom glede na vrsto recepta v posameznem letu, smo izračunali povprečno število receptov na osebo v posameznem letu. Poleg tega smo preučili starostne skupine oseb, ki so prejele vsaj en antipsihotik. Osebe smo glede na

letnico rojstva razdelili v starostne skupine nato pa izračunali deleže posamezne starostne skupine glede na celotno število oseb, ki so prejele antipsihotik (**Postopek 5**).

Zanimalo nas je število oseb, ki so prejele antipsihotik v posameznih regijah na 1000 prebivalcev. Statistične podatke o številu prebivalcev v posamezni regiji od leta 2002-2008 smo pridobili na spletni strani Statističnega urada Republike Slovenije (55). Nato smo analizirali število oseb v posameznih regijah, ki so prejele vsaj en antipsihotik. Dobljene rezultate smo preračunali na 1000 prebivalcev (**Postopek 6**).

1.3. Kombiniranje antipsihotikov v letih 2003 in 2008

V letih 2003 in 2008 smo analizirali trend kombiniranja različnih učinkovin antipsihotikov. Najprej smo uvedli novo spremenljivko ATC_nova za posamezno učinkovino, in sicer v obliki dvomestne številke (**Postopek 7**). Nato smo se osredotočili na število učinkovin, ki so bile izdane eni osebi na isti datum (**Postopek 8**). Analizirali smo število kombinacij dveh, treh, štirih in petih učinkovin. Poseben poudarek smo dali na dve in tri kombinacije učinkovin.

2. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA TRENDOV ZDRAVLJENJA

Za nadaljevanje analize smo združili vse posamezne zbirke od leta 2002-2008 in izbrali vse izdane recepte z ATC oznako N05A. V tej skupini receptov smo nato izločili recepte, ki so bili predpisani za litij (ATC oznaka N05AN01). Izbrali smo osebe, ki so v letu 2003 prvič prejele antipsihotik in ga v letu 2002 niso prejele. Skupino smo poimenovali »skupina oseb leta 2003« (**Postopek 9**). Nato smo ustvarili zbirko izdanih receptov od leta 2003-2008, ki jih je prejela skupina oseb leta 2003. Analizirali smo sledeče (**Postopek 10**):

- Število oseb, ki so antipsihotik prejele enkrat
- Število oseb, ki so antipsihotik prejele več kot enkrat
 - število oseb brez zamenjave terapije
 - število oseb z zamenjavo terapije
 - število oseb, ki je nadaljevalo z monoterapijo

- število oseb, ki je prešlo na kombinirano terapijo

2.1. Osebe, ki so antipsihotik prejele enkrat

Pri osebah, ki so antipsihotik prejele enkrat, smo želeli preveriti, katere učinkovine so najpogosteje prejemale (**Postopek 11**).

2.2. Osebe na monoterapiji brez zamenjave zdravila

Nato smo isti podatek želeli ovrednotiti pri osebah skupine oseb leta 2003, ki so prejele antipsihotik več kot enkrat in so bile ves čas na monoterapiji (**Postopek 12**).

2.3. Osebe na monoterapiji z zamenjavo zdravila

Pri osebah, ki so imele zamenjavo terapije, smo analizirali kolikokrat je prišlo do zamenjave antipsihotika (vključeno je tudi vračanje na isto terapijo) (**Postopek 13**) in najpogostejše zamenjave med posameznimi učinkovinami (**Postopek 14**).

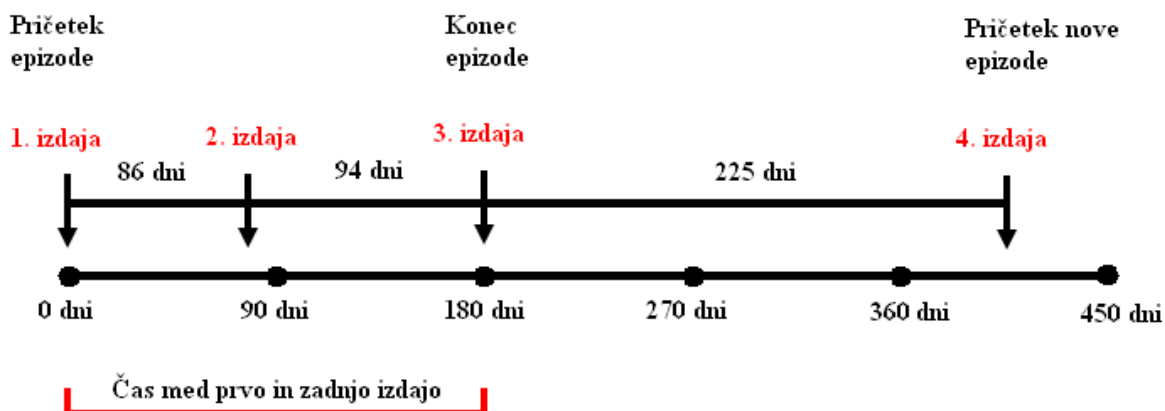
3. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI

3.1. Čas do prekinitve terapije z antipsihotiki

Za izvedbo analize tretjega dela diplomske naloge smo zopet združili vse posamezne zbirke podatkov od leta 2002-2008. V združeni zbirki smo ohranili osebe, ki so bile na monoterapiji brez zamenjave učinkovine in so pričele z novo epizodo zdravljenja po 01.01.2003. Na dan izdaje antipsihotika so bile osebe stare od 16-65 let.

Epizodo zdravljenja z antipsihotiki smo opredelili kot redno prevzem zdravila v lekarni. S tem smo predpostavili, da oseba, ki pride po zdravilo le-tega tudi redno jemlje. Redno prevzem zdravila v lekarni oz. redno jemanje smo opredelili z največjim dovoljenim

število dni med dvema izdajama, ki ni smelo biti večje od 180 dni. Če je bil interval med dvema zaporednima izdajama izbrani osebi daljši od 180 dni, smo sklepali, da se je zdravljenje epizode zaključilo. Naslednje izdano zdravilo isti osebi je pomenilo pričetek nove epizode zdravljenja z antipsihotiki. Slika 3 prikazuje princip obravnave trajanja posamezne epizode.



Slika 3: Princip obravnave trajanja posamezne epizode zdravljenja

Podan je primer, ko število dni med dvema izdajama zdravila ni bilo večje od 180 dni (čas med 1. in 3. izdajo). Med 3. in 4. izdajo je minilo več kot 180 dni, torej se je epizoda zdravljenja zaključila s 3. izdajo.

Oseba je pri zadnji izdaji (3. izdaja na Sliki 3) prejela še določeno količino zdravila, za katerega smo predpostavili, da ga je porabila do konca. Da smo lahko izračunali čim bolj natančen približek trajanja posamezne epizode, smo k času med prvo in zadnjo izdajo morali prišteti še določeno število dni, v katerih naj bi oseba porabila preostanek zdravila. To število dni smo določili z izračunom mediane števila dni med posameznimi izdajami. Čas do prekinitve terapije smo izračunali kot vsoto števila dni med prvo in zadnjo izdajo (čas med prvo in zadnjo izdajo na Sliki 3) ter mediano števila dni med posameznimi izdajami.

Čas do prekinitve = število dni med prvo in zadnjo izdajo zdravila + mediana števila dni med dvema izdajama

Čas do prekinitve terapije z antipsihotiki smo analizirali s pomočjo Kaplan-Meierjevih krivulj preživetja. Ker smo predvidevali, da se vse epizode izbranih oseb niso zaključile s koncem leta 2008, smo morali upoštevati krnjenje (»censored«) podatkov. Krnjenje smo upoštevali, če so osebe nadaljevale s terapijo po 31.07.2008. Če je bil zadnji recept izdan pred 31.07.2008, podatkov nismo krnili. Krnjenje smo definirali z uvedbo nove

spremenljivke. Osebe, ki so prejemale antipsihotike po izbranem datumu, smo označili z »0«, kar je pomenilo krnjenje podatkov. Osebe, ki so terapijo zaključile pred izbranim datumom, samo označili z »1« (**Postopek 15 in Postopek 16**).

Ker v podatkovni zbirki nismo imeli informacije o predpisanem dnevnem odmerku, smo poleg največjega dovoljenega intervala 180 dni, uvedli še dva manjša (90 dni in 100 dni) ter dva daljša intervala (270 dni in 360 dni). Za vsak interval smo pri izračunu časov do prekinitve terapije upoštevali ustrezno mediano in datum za krnjenje.

Spodnja Preglednica III prikazuje ustrezne mediane in datume za krnjenje pri posameznih intervalih največjega dovoljenega števila dni med dvema izdajama.

Preglednica III: Ustrezne mediane in datumi krnjenja za posamezne intervale največjega dovoljenega števila dni med dvema izdajama

Največje dovoljeno število dni med dvema izdajama zdravila	Izračunana mediana števila dni med izdajama	Datum, po katerem smo epizodo upoštevali kot krnjenje
90	53	01.10.2008
100	57	20.09.2008
180	67	31.07.2008
270	70	30.06.2008
360	71	01.03.2008

3.2. Čas do prekinitve terapije prve epizode z antipsihotiki

Analizo povprečnega časa do prekinitve terapije prve epizode z antipsihotiki smo izvedli prav tako z združitvijo vseh posameznih zbirk od leta 2002-2008. Izbrali smo paciente, ki so pričeli s terapijo v letu 2006 in v letih od 2002-2005 niso prijeli nobenega recepta z antipsihotiki. Na tak način smo želeli povečati verjetnost, da gre resnično za prvo zdravljenje v vsej anamnezi pacienta. Na dan izdaje so bile osebe stare od 16-65 let.

Epizodo smo opredelili kot v zgornjem Poglavlju 3.1., prav tako smo najprej izbrali 180 dnevni interval med dvema izdajama. Če je pacient prišel v lekarno v intervalu, ki je bil večji od 180 dni, smo sklepali, da se je zdravljenje prve epizode zaključilo. Krnjenje smo upoštevali, če je izbrani osebi bilo zdravilo izdano po 31.07.2008. Osebe, ki so prejemale antipsihotike po izbranem datumu, smo označili z novo spremenljivko »0«, kar je pomenilo krnjenje podatkov. Osebe, ki so terapijo zaključile pred izbranim datumom, samo označili z »1« (**Postopek 17**).

Iz enakih razlogov smo uvedli še dva manjša (90 dni in 100 dni) ter dva večja (270 dni in 360 dni) intervala kot v Poglavju 3.1. Ostale podatke smo uporabili kot so navedeni v Preglednici 1.

3.3. Čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki

Analizo primerjave vztrajanja na terapiji med tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki smo izvedli na združeni zbirki vseh posameznih baz od leta 2002-2008. V združeni zbirki smo ohranili osebe, ki so bile na monoterapiji brez zamenjave učinkovine in so pričele z novo epizodo po 01.01.2003. Na dan izdaje antipsihotika so bile osebe stare od 16-65 let.

Opredelitev epizode, izbiro intervalov in datumov za krnjenje ter dodajanje novih spremenljivk povezanih s krnjenjem smo izvedli na enak način kot v Poglavju 3.1.

Za ločevanje učinkovin, ki spadajo v tipične oz. atipične antipsihotike, smo potrebovali uvedbo nove spremenljivke. Tipični antipsihotik je predstavljal oznaka $TA=0$, medtem ko je atipični predstavljal oznaka $TA=1$. Z logrank testom smo testirali hipoteze pri stopnji tveganja 0,05. Postavili smo ničelno hipotezo, da je čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki enak. S primerjavo tabelarnih in eksperimentalnih hi-kvadrat vrednosti smo ničelno hipotezo testirali (**Postopek 18**). Analizirali smo še dva manjša (90 dni in 100 dni) ter dva večja (270 dni in 360 dni) intervala kot v Poglavju 3.1. Ostale podatke smo uporabili kot so navedeni v Preglednici 1.

3.4. Čas do prekinitve terapije prve epizode s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki

Analizo smo izvedli na združeni zbirki vseh posameznih baz od leta 2002-2008. V združeni zbirki smo ohranili osebe, ki so bile na monoterapiji brez zamenjave učinkovine in so prvič pričele s terapijo v letu 2006. Tudi pri tej analizi smo želeli povečati verjetnost, da gre resnično za prvo epizodo zdravljenja v anamnezi pacienta, zato osebe v obdobju od leta 2002-2005 niso smele prejeti nobenega antipsihotika. Na dan izdaje so bile osebe stare od 16-65 let.

Oprelitev epizode, izbiro intervalov in datumov za krnjenje ter dodajanje novih spremenljivk povezanih s krnjenjem smo izvedli na enak način kot v Poglavju 3.1., uvedbo nove spremenljivke za ločevanje med tipičnimi oz. atipičnimi antipsihotiki pa smo uporabili kot v Poglavju 3.3.

Z logrank testom smo testirali hipoteze pri stopnji tveganja 0,05. Postavili smo ničelno hipotezo, da je čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki enak. S primerjavo tabelarnih in eksperimentalnih hi-kvadrat vrednosti smo ničelno hipotezo testirali (**Postopek 19**). Analizirali smo še dva manjša (90 dni in 100 dni) ter dva večja (270 dni in 360 dni) intervala kot v Poglavju 3.1. Ostale podatke smo uporabili kot so navedeni v Preglednici 1.

4. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA KOMEDIKACIJE

4.1. Sočasno zdravljenje - komedikacija

Za analizo sočasnega zdravljenja smo najprej ustvarili bazo vseh receptov, ki so bili predpisani osebam na terapiji z antipsihotiki (**Postopek 20a**). Nato smo izbrali recepte, ki smo jih želeli analizirati, in sicer običajne zelene recepte, IVZ recepte ter ZZZS recepte – zdravila izdana iz depoja (**Postopek 20b**). V nadaljevanju smo združili vse novo ustvarjene zbirke od leta 2002-2008. Izbrali smo osebe, ki so prvič prejele antipsihotik v letu 2007. Osebe smo poimenovali »skupina oseb leta 2007«. Najprej nas je zanimalo, katere skupine učinkovin in posameznih učinkovin so prejeli pacienti skupine oseb leta 2007 na isti dan, ko so prvič prejeli antipsihotik (**Postopek 21**). V nadaljevanju smo preučili katere skupine učinkovin in posameznih učinkovin so prejeli pacienti skupine oseb leta 2007 v obdobju enega leta od prvega prejema antipsihotika (**Postopek 22**).

V zbirki podatkov za leto 2008 smo izbrali osebe, ki so vsaj enkrat prejele antipsihotik v letu 2008 in zanje pregledali, katere skupine učinkovin in posamezne učinkovine so še prejeli v letu 2008 poleg izbranega antipsihotika (**Postopek 23**).

4.2. Analiza kombiniranja izbranih skupin učinkovin

Nato smo v zbirki podatkov za leto 2008 izbrali nekatere skupine zdravil glede na ATC oznako (N05A, N05B, N05C, N06A, N04A) (**Postopek 24**), ki so bile pogosteje izdane skupaj z antipsihotiki (N05A, N05B, N05C, N06A), ali pa so posredno prikazale pojavljanje stranskih učinkov pri uporabi antipsihotikov (N04A). Pregledali smo, kolikokrat se posamezna ATC skupina pojavi v kakršni koli kombinaciji, nato pa smo preučili najpogostejše kombinacije med dvema, tremi, štirimi in petimi ATC skupinami. Zaradi lažje izvedbe analize smo najprej izvedli analizo petih (**Postopek 25**), nato štirih (**Postopek 26**), treh (**Postopek 27**) in dveh (**Postopek 28**) kombinacij izbranih ATC skupin. Na koncu smo preučili še kolikokrat se posamezna ATC skupina pojavi v kakršni koli kombinaciji (**Postopek 29**).

IV. REZULTATI

1. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – KOLIČINSKA ANALIZA

1.1 Analiza receptov

Iz baze podatkov ZZZS za posamezno leto smo najprej izbrali vse izdane recepte z ATC oznako N05A. Iz te skupine smo izločili še litij z ATC oznako N05AN01. Nato smo izbrali recepte za nadaljnjo analizo glede na vrsto recepta. Preglednica IV prikazuje število izdanih receptov z antipsihotiki glede na vrsto recepta.

Preglednica IV: Število izdanih receptov z antipsihotiki v posameznem letu glede na vrsto recepta v analiziranem obdobju od leta 2002-2008

VRSTA RECEPTA (število izdanih receptov)	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
ZZZS običajni zeleni recept	155.968	168.769	178.723	177.162	187.409	194.641	203.050
ZZZS osebni recept zdravnika (210. člen)	-	-	-	-	314	268	196
ZZZS običajni zeleni recept - zdravila izdana iz depoja	-	-	-	-	176	320	790
Skupinska naročilnica	1	4	1	55	634	-	-
IVZ recept	17	-	-	1	163	117	109
SKUPAJ RECEPTOV	155.986	168.773	178.724	177.218	188.696	195.346	204.145
Število receptov za analizo	155.985	168.769	178.723	177.163	187.748	195.078	203.949

Za nadaljnjo analizo smo izločili skupinske naročilnice in osebni recept zdravnika. Omenjeni skupini sta predstavljal majhen delež glede na celotno število receptov. V letu 2006 je bil delež izločenih receptov največji in obsega 0,50 %. Število izdanih receptov z antipsihotiki se je postopoma povečevalo. Majhno negativno rast je bilo možno zaznati med letoma 2004 in 2005. Glede na leto 2002, je v zadnjem analiziranem letu bilo izdanih 47.964 receptov več, kar predstavlja 30,75 % rast.

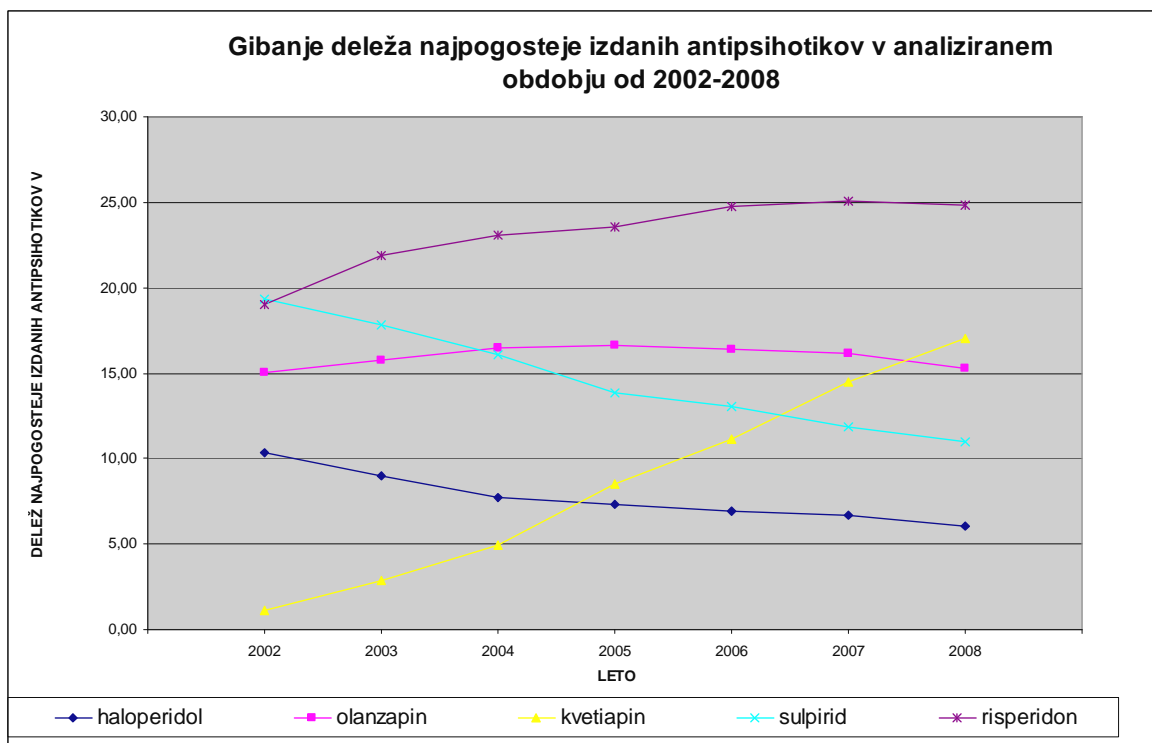
Preglednica V prikazuje delež posameznih učinkovin po ATC klasifikaciji glede na posamezna leta.

Preglednica V: Letni delež posameznih učinkovin na izdanih receptih glede na ATC oznako v analiziranem obdobju od leta 2002-2008

ATC oznaka	Učinkovina	DELEŽ RECEPTOV NA LETO (%)						
		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
N05AA02	levomepromazin	4,39	3,89	3,13	2,71	2,69	2,73	2,31
N05AA03	promazin	8,67	8,56	8,65	9,83	8,30	5,12	5,82
N05AB02	flufenazin	7,52	7,20	6,30	5,50	4,98	4,71	4,34
N05AC02	tioridazin	8,39	6,86	5,75	1,47	0,00	0,00	0,00
N05AD01	haloperidol	10,33	9,01	7,75	7,32	6,96	6,69	6,08
N05AE04	ziprasidon	0,00	0,00	0,37	0,73	0,86	1,09	0,98
N05AF01	flupentiksol	0,41	0,40	0,37	0,38	0,37	0,36	0,32
N05AF05	zuklopentiksol	0,66	0,60	0,56	0,57	0,57	0,55	0,50
N05AH02	klozapin	5,09	5,13	5,47	5,84	6,06	6,23	5,98
N05AH03	olanzapin	15,06	15,79	16,49	16,66	16,41	16,19	15,28
N05AH04	kvetiapin	1,10	2,87	4,93	8,53	11,18	14,48	16,99
N05AL01	sulpirid	19,34	17,84	16,11	13,87	13,05	11,87	10,99
N05AL05	amisulprid	0,00	0,00	1,07	2,32	2,03	2,55	2,33
N05AX08	risperidon	19,04	21,85	23,05	23,52	24,73	25,07	24,84
N05AX12	aripirazol	0,00	0,00	0,00	0,74	1,81	2,36	3,14
N05AX13	paliperidon	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10
Skupaj receptov		155.985	168.769	178.723	177.163	187.748	195.078	203.949

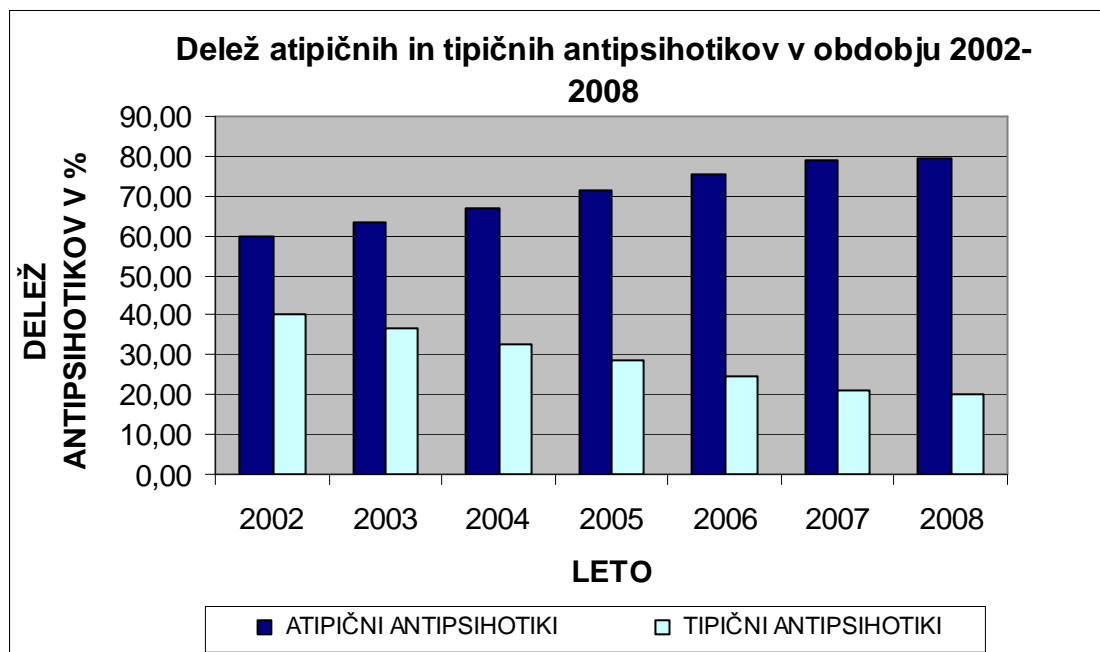
Najpogosteje predpisane učinkovine v letu 2002 so sulpirid, risperidon, olanzapin in haloperidol. V letu 2008 so bile najpogosteje predpisane učinkovine risperidon, kvetiapin, olanzapin in sulpirid. Pri kvetiapinu smo v obdobju analize 2002-2008 zabeležili precejšnjo porast izdajanja. Čeprav je sulpirid tekom obdobja analize med pogosteje predpisanimi učinkovinami, smo zaznali 43,17 % padec izdajanja v letu 2008 glede na leto 2002.

Graf 1 prikazuje gibanje najpogosteje izdanih antipsihotikov v letih 2002-2008.



Graf 1: Gibanje deleža najpogosteje izdanih antipsihotikov v analiziranem obdobju od leta 2002-2008

Graf 2 prikazuje spreminjanje deleža izdanih tipičnih in atipičnih antipsihotikov v analiziranem obdobju.



Graf 2: Letni delež izdaje tipičnih in atipičnih antipsihotikov v analiziranem obdobju od leta 2002-2008

V letu 2002 je delež atipičnih antipsihotikov znašal 59,63 %, medtem ko je v letu 2008 delež narasel na 79,66 %. Ravno nasprotno, smo pri tipičnih antipsihotikih beležili padec predpisovanja. V letu 2002 je njihov delež znašal 40,37 %, v letu 2008 pa 20,34 %.

1.2 Analiza oseb prejemnikov antipsihotikov

Preglednica VI prikazuje število oseb ter delež moških in žensk v posameznih letih analize, ki so vsaj enkrat prejele antipsihotik in povprečno starost oseb ter povprečno starost moških in žensk.

Preglednica VI: Letno število oseb, delež moških in žensk ter povprečna starost oseb, povprečna starost moških in povprečna starost žensk, ki so vsaj enkrat prejeli antipsihotik v analiziranem obdobju od leta 2002-2008

	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Število oseb	39.251,00	40.936,00	42.257,00	42.406,00	43.530,00	44.107,00	46.167,00
Količnik rasti glede na preteklo leto (%)	-	4,29	3,23	0,35	2,65	1,33	4,67
Delež moških (%)	38,47	38,58	38,81	38,98	38,76	39,07	38,98
Delež žensk (%)	61,53	61,42	61,19	61,02	61,24	60,93	61,02
Povprečna starost oseb (let)	56,56	56,90	57,55	57,99	58,32	58,72	58,94
Povprečna starost moških (let)	51,93	52,20	52,69	52,98	53,17	53,44	53,57
Povprečna starost žensk (let)	59,46	59,86	60,63	61,20	61,58	62,10	62,38

V analiziranem obdobju od 2002-2008 je število oseb, ki so prejele antipsihotik vsaj enkrat, naraščalo. V letu 2008 je prejelo recept z antipsihotikom 6.916 oseb več kot v letu 2002. Manjši količnik rasti smo opazili med leti 2004 ter 2005, in sicer 0,35 %. Prav tako je naraščala povprečna starost oseb in povprečna starost moških ter žensk skozi celotno obdobje analize. Povprečna starost žensk je bila višja od povprečne starosti moških v obdobju analize od leta 2002-2008.

Preglednica VII prikazuje povprečno število receptov z antipsihotikom na osebo, ki so bili izdani v analiziranem obdobju.

Preglednica VII: Povprečno število receptov z antipsihotikom na osebo, ki so bili izdani v analiziranem obdobju od leta 2002-2008

	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Povprečno št. Rp na osebo	3,97	4,16	4,23	4,18	4,31	4,42	4,42
Količnik rasti v %	-	4,79	1,68	-1,18	3,11	2,55	-

V letu 2008 je bilo povprečno število izdanih receptov na osebo za 0,45 večje kot v letu 2002. V letu 2005 se povprečno število izdanih receptov na osebo zmanjša v primerjavi z letom 2004 za 0,05. Med letoma 2007 in 2008 se povprečno število izdanih receptov na osebo ne spremeni.

Preglednica VIII prikazuje delež oseb glede na letnico rojstva, ki so vsaj enkrat prejele recept z antipsihotikom v posameznih letih analize.

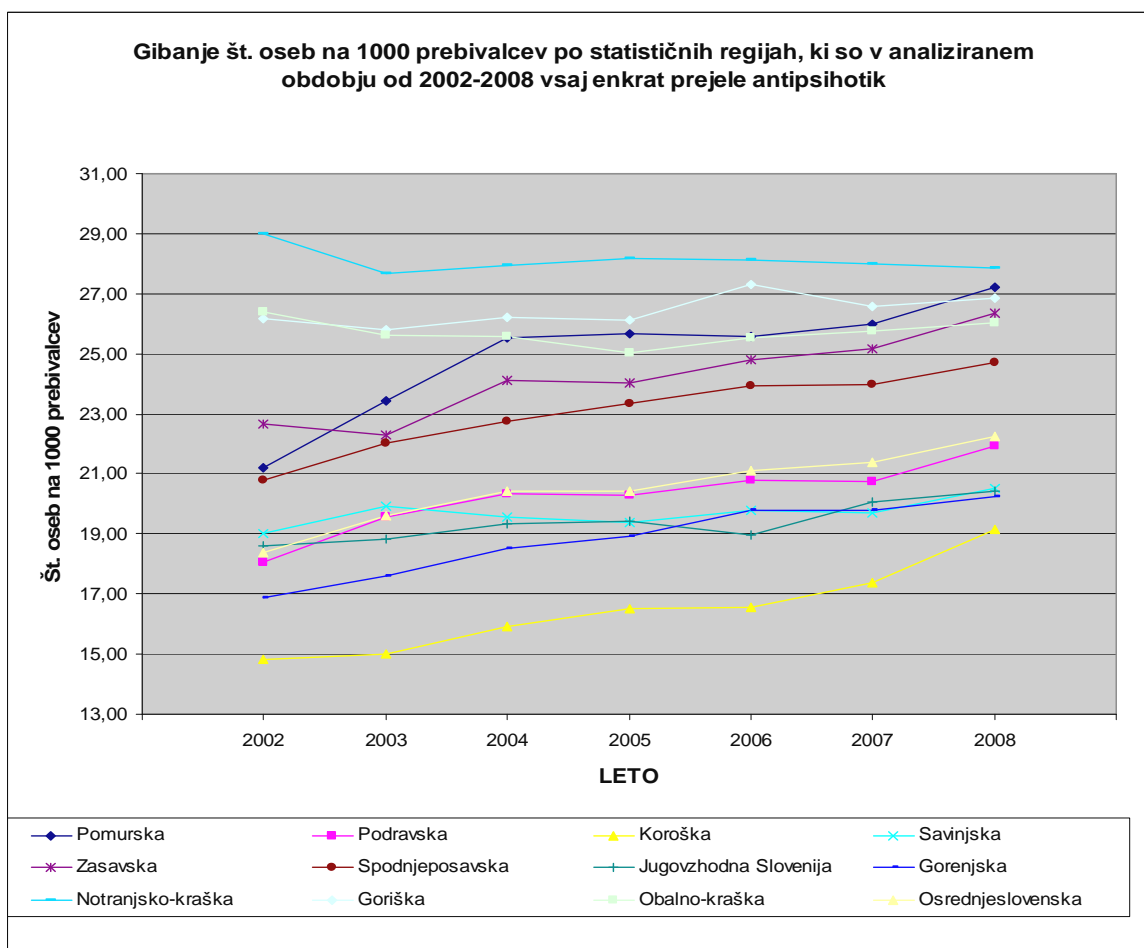
Preglednica VIII: Letni delež oseb glede na letnico rojstva, ki so v analiziranem obdobju od leta 2002-2008 vsaj enkrat prejele recept z antipsihotikom

LETO ROJSTVA	DELEŽ NA LETO (%)						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Rojeni pred letom 1900	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1900-1909	1,40	0,98	0,82	0,61	0,41	0,33	0,23
1910-1919	7,62	7,09	6,59	5,95	5,37	4,59	3,95
1920-1929	15,27	15,46	16,01	16,45	16,51	16,68	16,46
1930-1939	15,01	14,92	14,88	14,93	14,92	15,16	15,21
1940-1949	15,25	14,81	14,32	13,95	13,67	13,34	12,90
1950-1959	20,92	21,08	20,82	20,31	20,19	19,74	19,56
1960-1969	13,01	13,48	13,89	14,09	14,30	14,50	15,04
1970-1979	7,40	7,66	7,81	8,32	8,69	9,06	9,33
1980-1989	2,92	3,29	3,59	4,03	4,41	4,90	5,41
1990-1999	0,57	0,61	0,66	0,76	0,96	1,15	1,36
Rojeni po letu 1999	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,06	0,11

Največji delež oseb, ki so prejele antipsihotik je predstavljala skupina oseb rojenih med letoma 1950 in 1959 v celotnem obdobju analize. Najnižji delež oseb je predstavljala skupina oseb rojenih pred letom 1900. V letu 2002 smo zabeležili le eno tako osebo, v letih

2003-2008 pa ni bilo v tej starostni skupini nobene osebe več. Pri skupini oseb, ki so bile rojene po letu 1999, smo opazili največjo rast števila pacientov, ki so prejeli vsaj en recept z antipsihotikom. Delež v letu 2002 je znašal 0,03 %, medtem ko je v letu 2008 prejelo antipsihotik že 0,11 %.

Graf 3 prikazuje število oseb na 1000 prebivalcev po statističnih regijah, ki so v posameznih letih analize vsaj enkrat prejele antipsihotik.



Graf 3: Gibanje števila oseb na 1000 prebivalcev po statističnih regijah, ki so v analiziranem obdobju od leta 2002-2008 vsaj enkrat prejele antipsihotik

Najvišje število oseb na 1000 prebivalcev, ki so prejele antipsihotik, je bilo skozi celotno obdobje analize v Notranjsko-kraški regiji. Kljub temu se je število oseb v letu 2008 glede na leto 2002 zmanjšalo za 1,12. Najnižje število oseb na 1000 prebivalcev je bilo v Koroški regiji, prav tako skozi celotno obdobje analize. V Pomurski regiji smo zabeležili

največjo rast števila oseb na 1000 prebivalcev, ki so prejeli antipsihotik v letu 2008 glede na leto 2002, in sicer 6,00. Sledi ji Koroška regija s povečanjem števila oseb na 1000 prebivalcev v letu 2008 glede na leto 2002 za 4,32.

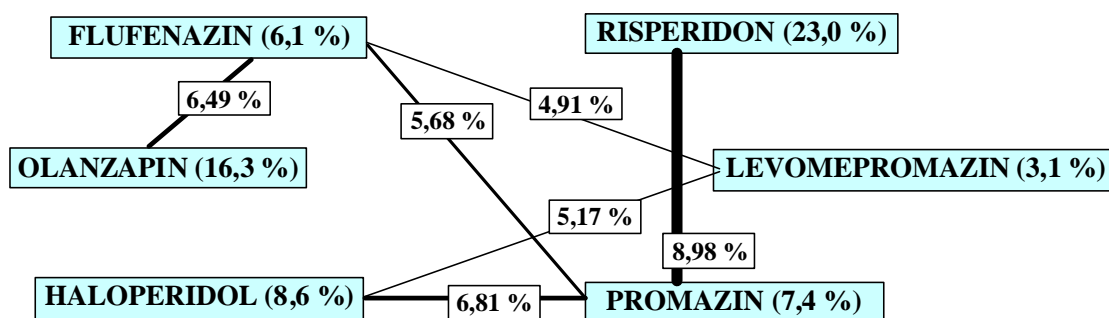
1.3 Kombiniranje antipsihotikov v letih 2003 in 2008

Posamezno izdajo zdravila smo definirali kot izdajo enega ali več antipsihotikov eni osebi na isti datum. V letu 2003 je bilo izdanih 168.769 antipsihotikov, med katerimi prevladuje izdajanje zdravil za monoterapijo. Preglednica IX prikazuje število učinkovin v kombinaciji ter število in delež posameznih kombinacij v letu 2003.

Preglednica IX: Število učinkovin v kombinaciji ter število in delež posameznih kombinacij v letu 2003

Število učinkovin v kombinaciji	Število kombinacij	Delež kombinacij (%)
2	10.522,00	96,04
3	423,00	3,86
4	10,00	0,09
5	1,00	0,01
SKUPAJ	10.956,00	100,00

Slika 4 prikazuje deleže najpogosteje izdanih kombinacij dveh učinkovin v letu 2003.

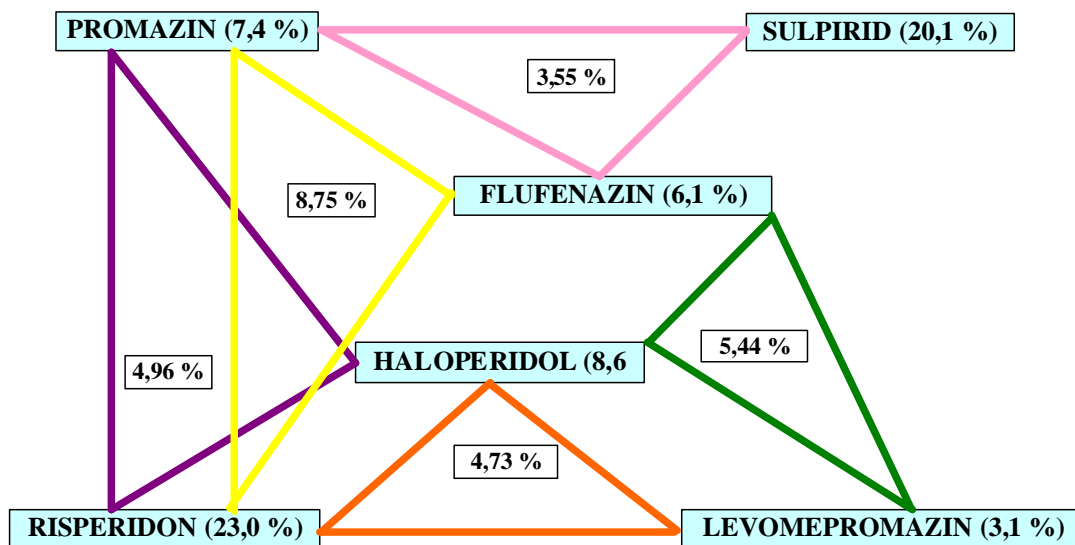


Slika 4: Deleži pojavljanja posamezne učinkovine v kakršni koli kombinaciji in deleži najpogosteje izdanih kombinacij dveh antipsihotikov v letu 2003

Odstotki v oklepaju prikazujejo deleže pojavljanja učinkovine v kakršni koli kombinaciji; odstotki v okvirčku prikazujejo deleže najpogostejših kombinaciji dveh učinkovin.

Najpogostejša kombinacija risperidon – promazin je bila v letu 2003 izdana 945-krat, kar predstavlja 8,98 % delež vseh kombinacij dveh antipsihotikov.

Slika 5 prikazuje deleže najpogosteje izdanih kombinacij treh učinkovin v letu 2003.



Slika 5: Deleži pojavljanja posamezne učinkovine v kakršni koli kombinaciji in deleži najpogosteje izdanih kombinacij treh antipsihotikov v letu 2003

Odstotki v oklepaju prikazujejo deleže pojavljanja učinkovine v kakršni koli kombinaciji; odstotki v okvirčku prikazujejo deleže najpogostejših kombinaciji treh učinkovin.

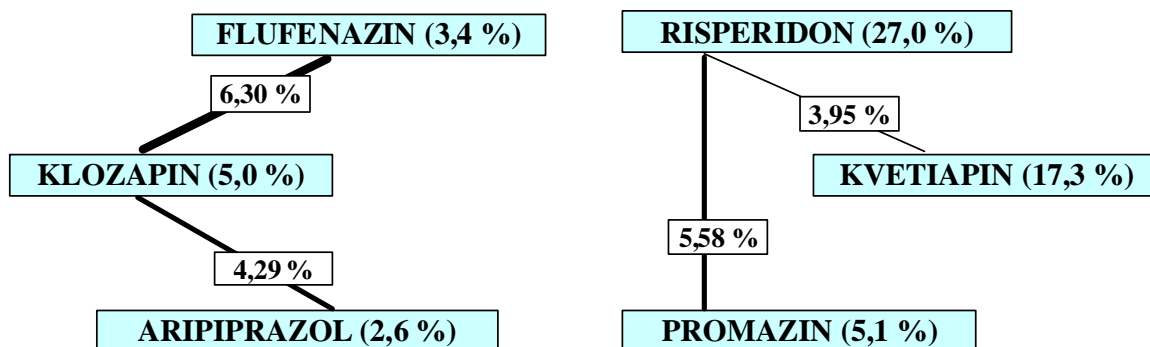
V letu 2003 je bila najpogostejša kombinacija treh učinkovin risperidon – flufenazin – promazin, in sicer z 8,75 % deležem. Izdana je bila 37-krat.

V letu 2008 je bilo izdanih 203.949 antipsihotikov, med njimi je zopet prevladovalo izdajanje zdravil za monoterapijo. Preglednica X prikazuje število učinkovin v kombinaciji ter število in delež posameznih kombinacij v letu 2008.

Preglednica X: Število učinkovin v kombinaciji ter število in delež posameznih kombinacij v letu 2008

Število učinkovin v kombinaciji	Število kombinacij	Delež kombinacij (%)
2	12.802,00	95,53
3	577,00	4,31
4	21,00	0,16
5	1,00	0,01
SKUPAJ	13.401,00	100,00

Slika 6 prikazuje deleže najpogosteje izdanih kombinacij dveh učinkovin v letu 2008.

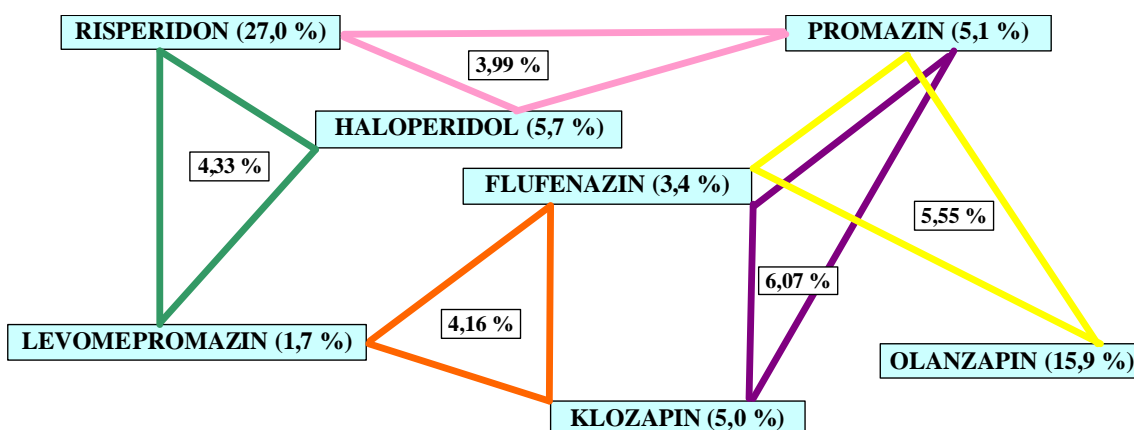


Slika 6: Deleži pojavljanja posamezne učinkovine v kakršni koli kombinaciji in deleži najpogosteje izdanih kombinacij dveh antipsihotikov v letu 2008

Odstotki v oklepaju prikazujejo deleže pojavljanja učinkovine v kakršni koli kombinaciji; odstotki v okvirčku prikazujejo deleže najpogostejših kombinacij dveh učinkovin.

Najpogostejša kombinacija klozapin – flufenazin je bila v letu 2008 izdana 807-krat (6,30 % delež), medtem ko je v letu 2003 najpogosteje izdana kombinacija risperidon – promazin v letu 2008 bila izdana 714-krat, kar predstavlja 5,58 % delež vseh kombinacij dveh antipsihotikov v letu 2008.

Slika 7 prikazuje deleže najpogosteje izdanih kombinacij treh učinkovin v letu 2003.



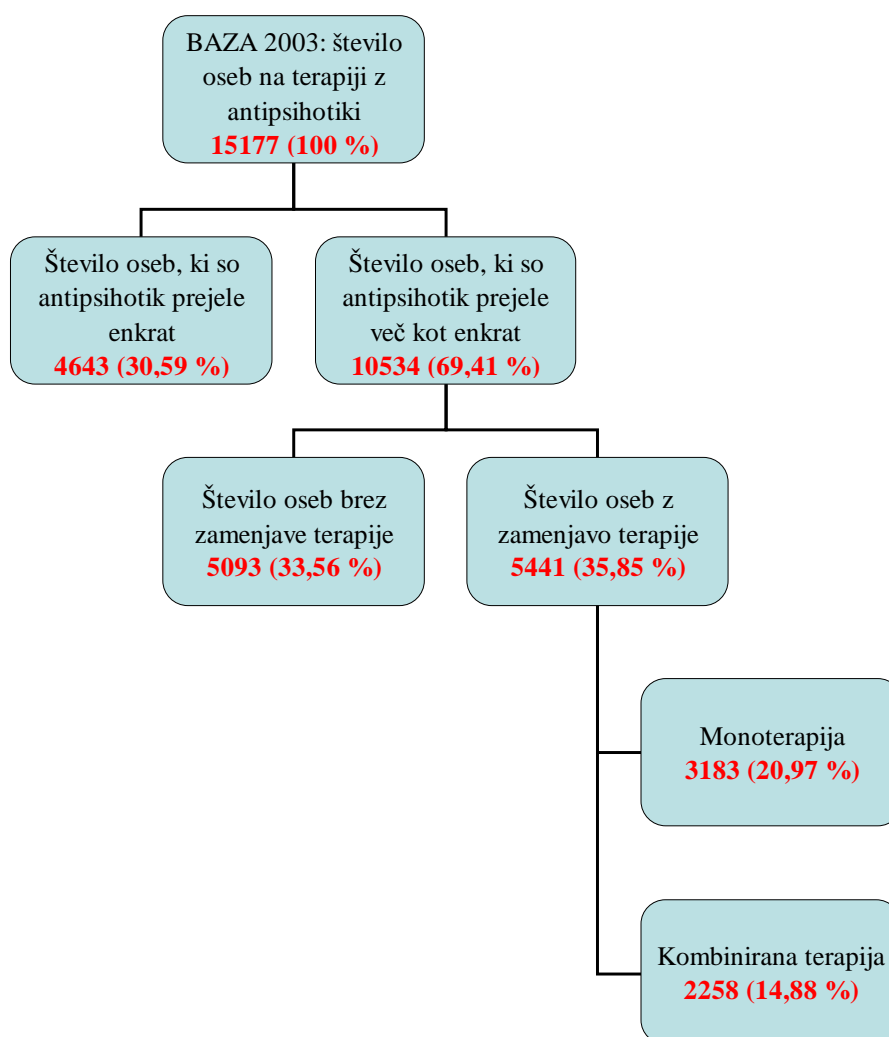
Slika 7: Deleži pojavljanja posamezne učinkovine v kakršni koli kombinaciji in deleži najpogosteje izdanih kombinacij treh antipsihotikov v letu 2008

Odstotki v oklepaju prikazujejo deleže pojavljanja učinkovine v kakršni koli kombinaciji; odstotki v okvirčku prikazujejo deleže najpogostejših kombinacij treh učinkovin.

V letu 2008 je bila najpogostejša kombinacija treh učinkovin klozapin – flufenazin – promazin, in sicer s 6,07 % deležem. Izdana je bila 35-krat.

2. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA TRENDOV ZDRAVLJENJA

V združeni zbirki podatkov za posamezna leta smo izbrali osebe, ki so v letu 2003 prvič prejele izdan antipsihotik. V letu 2003 je skupina 15.177 oseb prvič pričela s terapijo z antipsihotiki. Vse začetne terapije so bile predpisane kot monoterapija. Skupino oseb leta 2003 smo uporabili za nadaljnjo obravnavo analize zdravljenja. Spodnja Slika 8 prikazuje razdelitev oseb glede na začetek zdravljenja v izbrani skupini oseb leta 2003.



Slika 8: Razdelitev oseb skupine leta 2003 glede na začetno izbiro zdravljenja

2.1 Osebe, ki so antipsihotik prejele enkrat

V izbrani skupini oseb leta 2003 je 4.643 oseb antipsihotik prejelo le enkrat. Spodnja Preglednica XI prikazuje najpogosteje izdane antipsihotike osebam, ki so zdravilo prejele le enkrat.

Preglednica XI: Najpogosteje izdani antipsihotiki skupini oseb leta 2003, ki so zdravilo prejele enkrat

Učinkovina	ATC oznaka	Pogostost	Odstotek (%)
levomepromazin	N05AA02	18	0,4
promazin	N05AA03	367	7,9
flufenazin	N05AB02	68	1,5
tioridazin	N05AC02	254	5,5
haloperidol	N05AD01	651	14,0
flupentiksol	N05AF01	1	0,0
zuklopentiksol	N05AF05	3	0,1
klozapin	N05AH02	45	1,0
olanzapin	N05AH03	286	6,2
kvetiapin	N05AH04	58	1,2
sulpirid	N05AL01	2231	48,1
risperidon	N05AX08	661	14,2
Vsota		4643	100,0

Nakvečkrat izdan antipsihotik pri osebah skupine leta 2003, ki so prejele zdravilo enkrat, je bil sulpirid, in sicer s kar 48,1 % deležem. Sledita mu risperidon (14,2 %) in haloperidol (14,0 %).

2.2 Osebe na monoterapiji brez zamenjave zdravila

Preglednica XII prikazuje najpogosteje izdane antipsihotike pri skupini oseb leta 2003, ki so zdravilo prejele več kot enkrat in so ves čas terapije prejemale isto zdravilo (monoterapija brez zamenjave).

Preglednica XII: Najpogosteje izdani antipsihotiki skupini oseb leta 2003, ki so zdravilo prejele več kot enkrat in so ves čas prejemale isto terapijo

Učinkovina	ATC oznaka	Pogostost	Odstotek (%)
levomepromazin	N05AA02	9	0,2
promazin	N05AA03	312	6,1
flufenazin	N05AB02	85	1,7
tioridazin	N05AC02	171	3,4
haloperidol	N05AD01	569	11,2
flupentiksol	N05AF01	5	0,1
zuklopentiksol	N05AF05	3	0,1
klozapin	N05AH02	43	0,8
olanzapin	N05AH03	445	8,7
kvetiapin	N05AH04	74	1,5
sulpirid	N05AL01	2154	42,3
risperidon	N05AX08	1223	24,0
Vsota		5093	100,0

Tudi v primeru monoterapije pri skupini oseb leta 2003, ki so zdravilo prejele več kot enkrat, je najpogosteje predpisan antipsihotik sulpirid. Njegov delež obsega 42,3 %. Sledita mu prav tako risperidon s 24,0 % in haloperidol z 11,2 % deležem.

2.3 Osebe na monoterapiji z zamenjavo zdravila

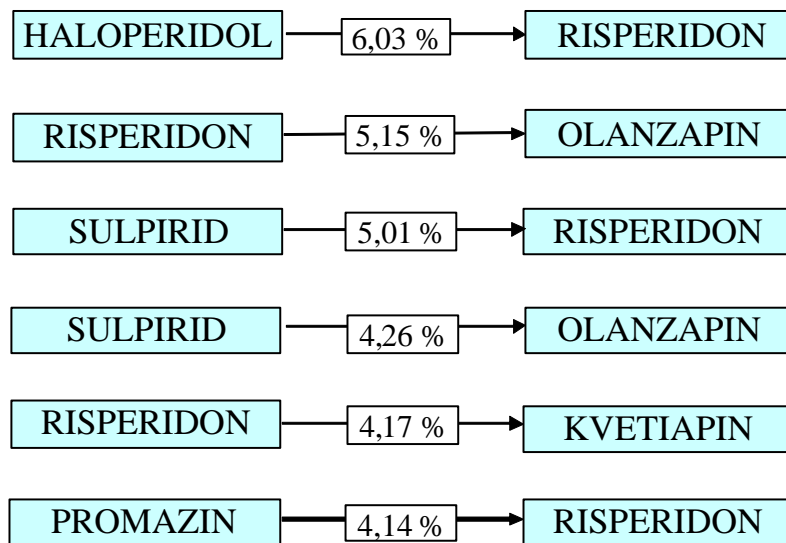
Preglednica XIII prikazuje število zamenjav antipsihotikov pri monoterapiji pri posameznih pacientih skupine oseb leta 2003.

Preglednica XIII: Število zamenjav antipsihotikov pri 3.183 pacientih skupine oseb leta 2003 na monoterapiji z zamenjavo terapije

Število zamenjav	Število oseb	Odstotek oseb (%)
1,00	1878	59,00
2,00	719	22,59
3,00	311	9,77
Več kot 3	275	8,64

Med 3.183 pacienti na monoterapiji, ki so antipsihotik prejeli večkrat, je prišlo do 5.705 zamenjav, torej v povprečju 1,79 zamenjave na pacienta. Najpogosteje smo pri pacientu na monoterapiji zasledili le eno zamenjavo antipsihotika, in sicer pri 1.878 pacientih skupine oseb leta 2003. Število oseb se je s povečevanjem števila zamenjav zmanjševalo. Pri enem pacientu skupine oseb leta 2003 pa smo zasledili kar 18 zamenjav. Slika 9 prikazuje

deleže šest najpogostejših zamenjav terapije z antipsihotiki med 3.183 pacienti skupine oseb leta 2003.

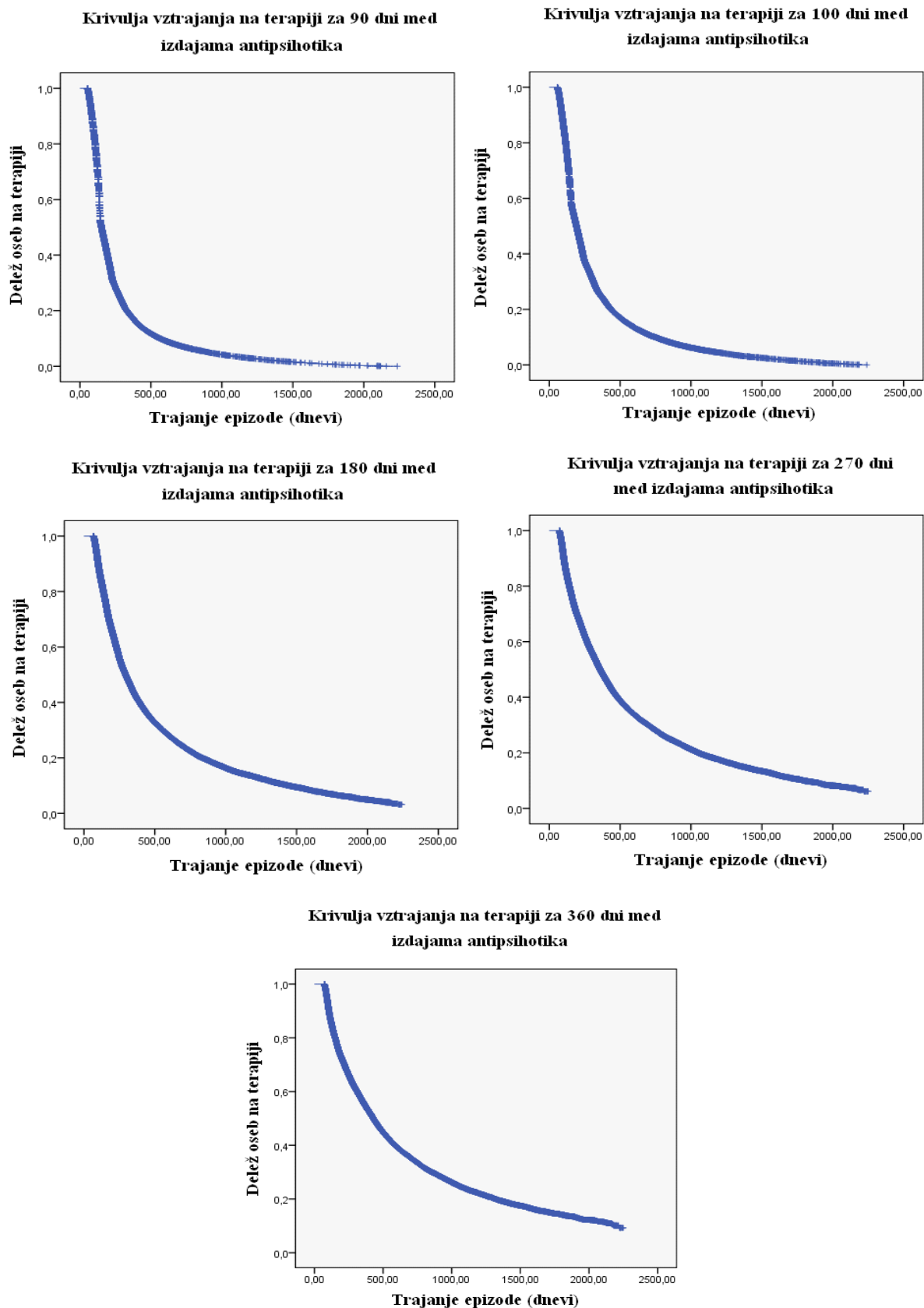


Slika 9: Deleži šest najpogostejših zamenjav terapije z antipsihotiki med 3.183 pacienti skupine oseb leta 2003

3. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI

3.1 Čas do prekinitve terapije z antipsihotiki

Analizo vztrajanja pacientov na terapiji smo izvedli na združeni zbirki podatkov od leta 2002-2008. V združeni zbirki smo ohranili osebe na monoterapiji brez zamenjave učinkovine, ki so prvič prejele antipsihotik po 01.01.2003 in so na dan izdaje bile stare med 15 in 66 let. Analizo smo izvedli s pomočjo Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja. Slika 10 prikazuje Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji za posamezno število dni med dvema izdajama pri osebah s katerim koli antipsihotikom, ki so pričele z novo terapijo epizode po 01.01.2003 in so bile na dan izdaje stare med 15 in 66 let.

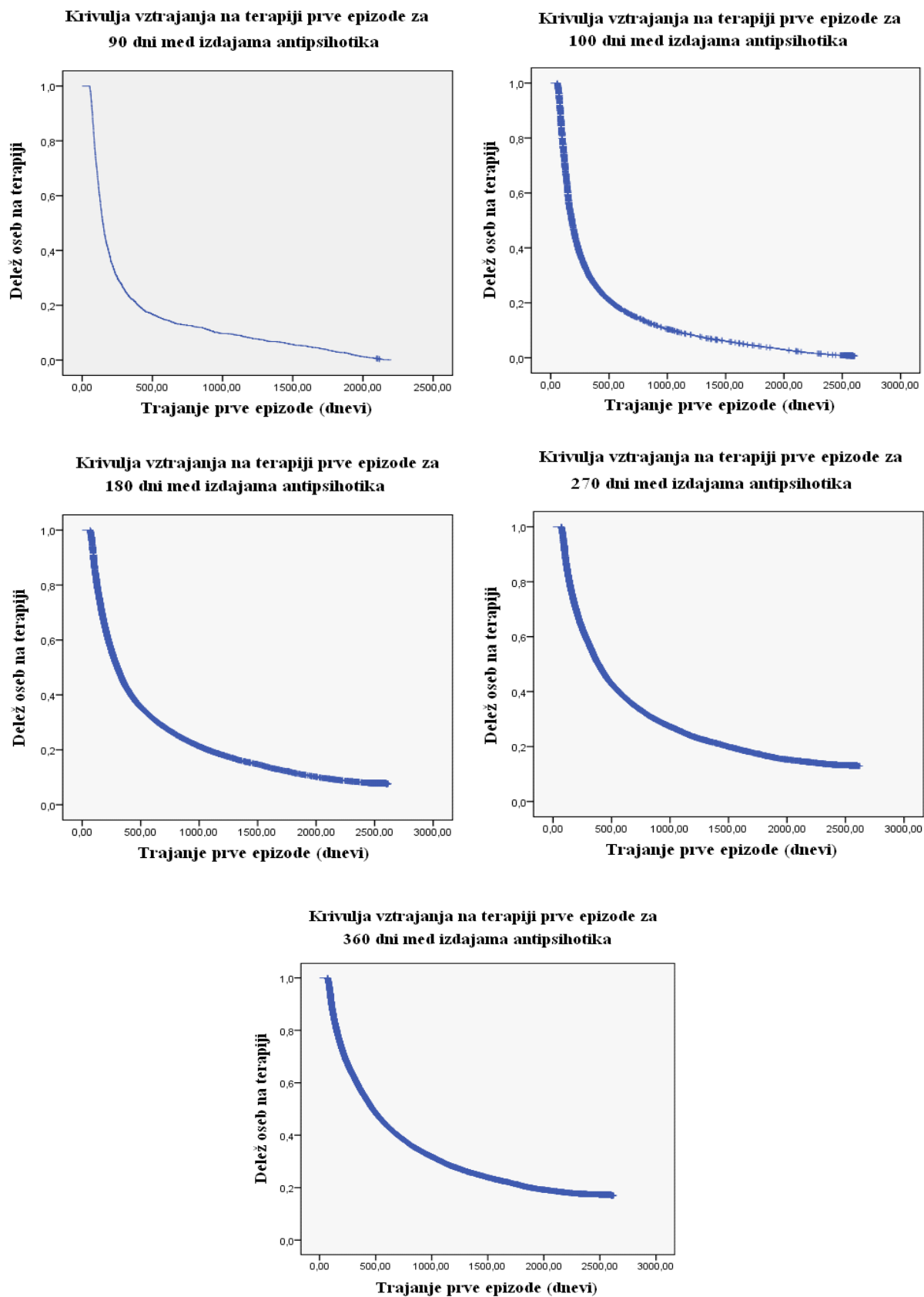


Slika 10: Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji s katerim koli antipsihotikom za posamezno število dni med dvema izdajama

Iz grafov je razvidno, da se s povečevanjem časa med dvema izdajama receptov, povečuje tudi čas vztrajanja na terapiji.

3.2 Čas do prekinitve terapije prve epizode z antipsihotiki

Analizo vztrajanja pacientov na terapiji prve epizode smo izvedli prav tako na združeni zbirki podatkov od leta 2002-2008. Najprej smo ohranili osebe na monoterapiji brez zamenjave učinkovine, ki so prvič pričele s terapijo z antipsihotiki v letu 2006 in so na dan izdaje bile stare med 15 in 66 let. Novonastalo zbirko oseb smo analizirali s pomočjo Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja. Slika 11 prikazuje Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji za posamezno število dni med dvema izdajama pri osebah s katerim koli antipsihotikom, ki so pričele s terapijo v letu 2006 in so bile na dan izdaje stare med 15 in 66 let.



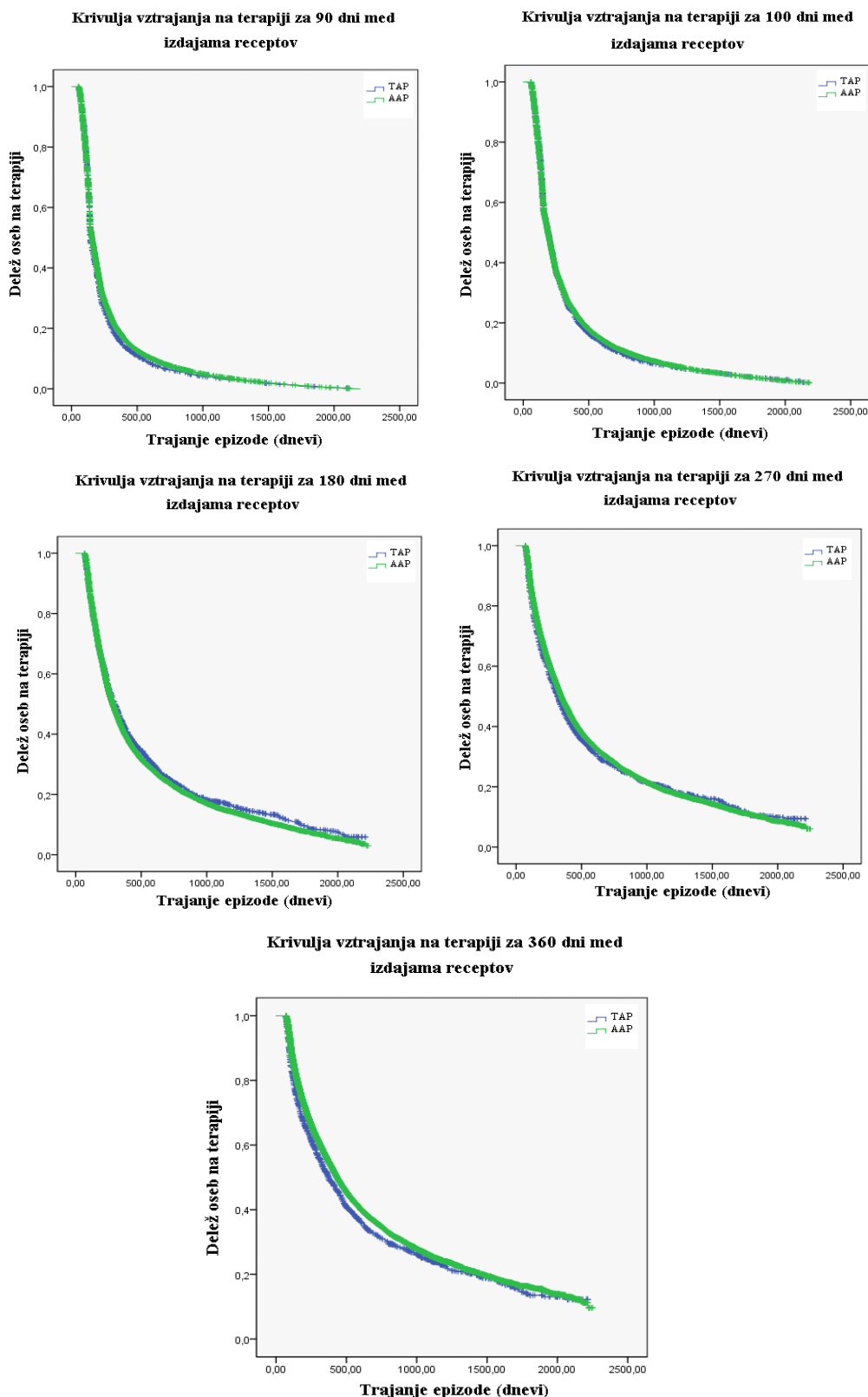
Slika 11: Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji prve epizode s katerim koli antipsihotikom za posamezno število dni med dvema izdajama

Tudi v tem primeru je iz grafov vidno, da se je s povečanjem časa med dvema izdajama receptov, povečal tudi čas vztrajanja na terapiji.

3.3 Čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki

Analizo vztrajanja pacientov na terapiji smo izvedli na združeni zbirki podatkov od leta 2002-2008. V združeni zbirki smo ohranili osebe na monoterapiji brez zamenjave učinkovine, ki so pričele z novo terapijo epizode po 01.01.2003 in so na dan izdaje bile stare med 15 in 66 let. Analizo smo izvedli s pomočjo Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja. Hipoteze smo testirali z logrank testom.

Slika 12 prikazuje Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji za posamezno število dni med dvema izdajama glede na generacijo antipsihotikov (tipični oz. atipični).



Slika 12: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji za 90, 100, 180, 270 in 360 dni med dvema izdajama glede na generacijo antipsihotikov (tipični oz. atipični) pri

osebah, ki so pričele s terapijo po 01.01.2003 in so bile na dan izdaje stare med 15 in 66 let

LEGENDA: TAP: tipični antipsihotiki; AAP: atipični antipsihotiki

Stopnja tveganja je bila pri vseh primerih $\alpha = 0,05$; tabelarična vrednost hi-kvadrat pa $\chi^2_{\text{tab}} = 3,8415$.

V primeru 90 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 10,922; df = 1) = 0,001$. Alternativno hipotezo smo sprejeli, saj smo ugotovili, da so osebe na terapiji z atipičnimi antipsihotiki bile vztrajnejše kot osebe na terapiji s tipičnimi. Slednje je razvidno iz Slike 12.

V primeru 100 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 0,351; df = 1) = 0,554$. V tem primeru smo ničelno hipotezo privzeli, saj statistično ni pomembne razlike v vztrajanju oseb na terapiji s tipičnimi oz. z atipičnimi antipsihotiki.

V primeru 180 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 4,442; df = 1) = 0,035$. Alternativno hipotezo smo sprejeli, saj smo ugotovili, da so osebe na terapiji s tipičnimi antipsihotiki bile vztrajnejše kot osebe na terapiji z atipičnimi. Slednje je razvidno iz Slike 12.

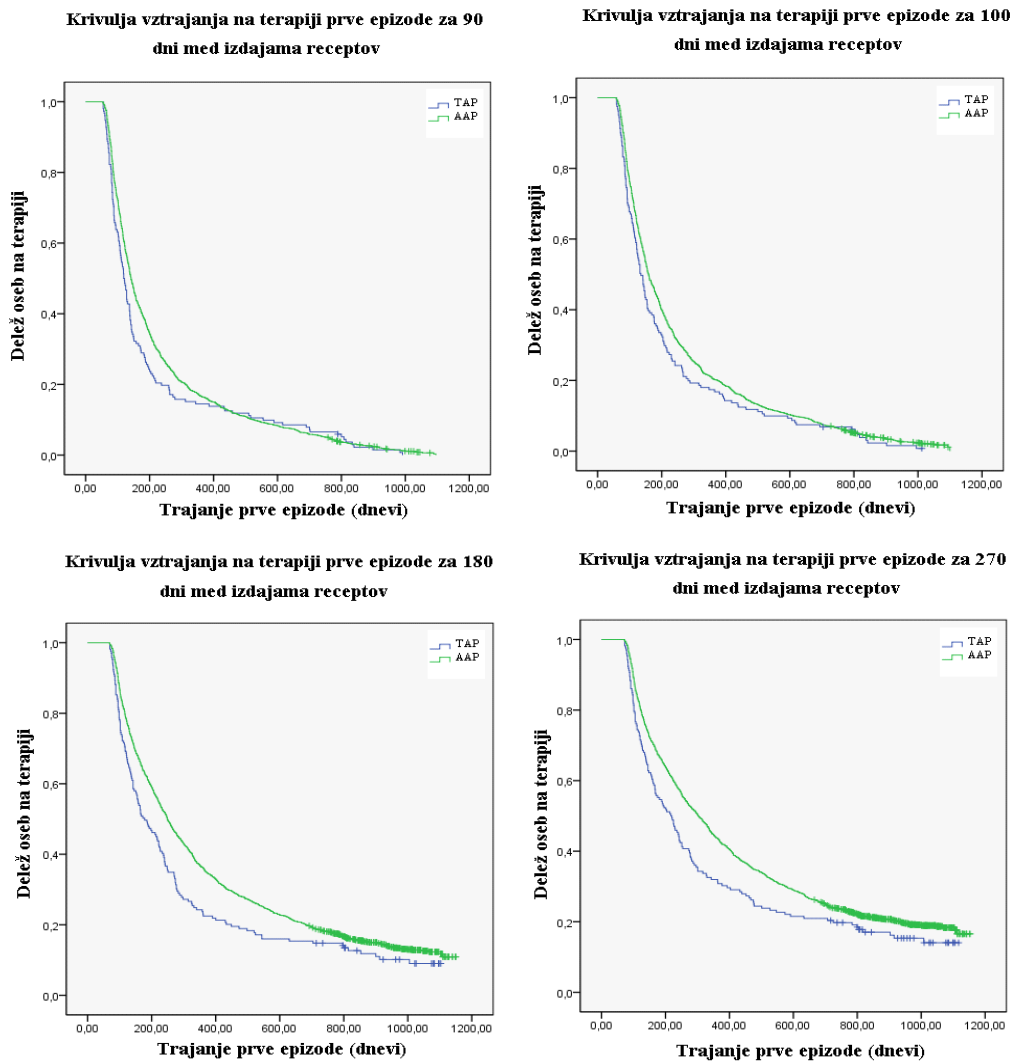
V primeru 270 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 2,981; df = 1) = 0,084$. Tudi v tem primeru smo ničelno hipotezo privzeli, saj ni statistično pomembne razlike v vztrajanju oseb na terapiji s tipičnimi oz. z atipičnimi antipsihotiki.

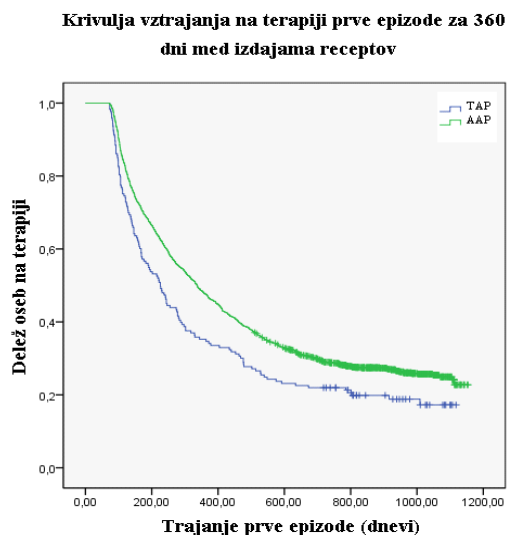
V primeru 360 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 13,127; df = 1) = 0,000$. Alternativno hipotezo smo sprejeli, saj smo ugotovili, da so osebe na terapiji z atipičnimi antipsihotiki bile vztrajnejše kot osebe na terapiji s tipičnimi. Slednje je razvidno iz Slike 12.

3.4 Čas do prekinitve terapije prve epizode s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki

Analizo vztrajanja pacientov na terapiji prve epizode smo izvedli prav tako na združenih zbirkah podatkov od leta 2002-2008. Najprej smo ohranili osebe na monoterapiji brez zamenjave učinkovine, ki so prvič pričele s terapijo z antipsihotiki v letu 2006 in so na dan

izdaje bile stare med 15 in 66 let. Novonastalo zbirko oseb smo analizirali s pomočjo Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja. Hipoteze smo testirali z logrank testom. Slika 17 prikazuje Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji za posamezno število dni med dvema izdajama glede na generacijo antipsihotikov (tipični oz. atipični).





Slika 13: Kaplan-Meierjeva krivulja vztrajanja na terapiji prve epizode za 90, 100, 180, 270 in 360 dni med dvema izdajama glede na tipične oz. atipične antipsihotike pri osebah, ki so pričele s terapijo v letu 2006 in so bile na dan izdaje stare med 15 in 66 let

LEGENDA: TAP: tipični antipsihotiki; AAP: atipični antipsihotiki

Stopnja tveganja je bila pri vseh primerih $\alpha = 0,05$; tabelarična vrednost hi-kvadrat pa $\chi^2_{\text{tab}} = 3,8415$.

V primeru 90 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 3,782; \text{df} = 1) = 0,052$. Privzeli smo ničelno hipotezo, saj ni statistično pomembne razlike v vztrajanju oseb na terapiji prve epizode s tipičnimi oz. z atipičnimi antipsihotiki.

V primeru 100 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 4,241; \text{df} = 1) = 0,039$. Alternativno hipotezo smo sprejeli, saj smo ugotovili, da so osebe na terapiji prve epizode z atipičnimi antipsihotiki bile vztrajnejše kot osebe na terapiji s tipičnimi. Slednje je razvidno iz Slike 13.

V primeru 180 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 10,569; \text{df} = 1) = 0,001$. Alternativno hipotezo smo sprejeli, saj smo ugotovili, da so osebe na terapiji prve epizode z atipičnimi antipsihotiki bile vztrajnejše kot osebe na terapiji s tipičnimi. Slednje je razvidno iz Slike 13.

V primeru 270 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P(\chi^2_{\text{eksp}} = 8,433; \text{df} = 1) = 0,004$. Alternativno hipotezo smo sprejeli, saj smo ugotovili, da so osebe na terapiji prve epizode z atipičnimi antipsihotiki bile vztrajnejše kot osebe na terapiji s tipičnimi. Slednje je razvidno iz Slike 13.

V primeru 360 dni med dvema izdajama smo dobili naslednje statistične podatke: $P (\chi^2 \text{ eksp} = 11,625; df = 1) = 0,001$. Alternativno hipotezo smo sprejeli, saj smo ugotovili, da so osebe na terapiji prve epizode z atipičnimi antipsihotiki bile vztrajnejše kot osebe na terapiji s tipičnimi. Slednje je razvidno iz Slike 13.

4. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA KOMEDIKACIJE

4.1 Sočasno zdravljenje - komedikacija

V letu 2007 je skupina 10.614 oseb, ki smo jo poimenovali »skupina oseb leta 2007«, prvič prejela antipsihotik. Skupino oseb leta 2007 smo spremljali in analizirali, katera zdravila so prejele posamezne osebe na isti dan, ko so prvič prejele antipsihotik in katera zdravila so prejele osebe v obdobju enega leta od prvega prejema antipsihotika.

Preglednica XIV prikazuje pet najpogosteje sočasno izdanih skupin učinkovin, ki so jih prejeli posamezni pacienti skupine oseb leta 2007 na isti dan.

Preglednica XIV: Pet najpogosteje sočasno izdanih skupin učinkovin posameznim pacientom skupine oseb leta 2007 na isti dan

ATC oznaka	Skupina učinkovin	Odstotek (%)
N06A	Antidepresivi	17,55
N05B	Anksiolitiki	8,82
N05C	Hipnotiki in sedativi	8,23
A02B	Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa	6,10
B01A	Antitrombotiki	4,97

Preglednica XV prikazuje pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin posameznim pacientom skupini oseb leta 2007 na isti dan.

Preglednica XV: Pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin posameznim pacientom skupine oseb leta 2007 na isti dan

ATC oznaka	Učinkovina	Odstotek (%)
N05CF02	Zolpidem	4,67
N06AB10	Escitalopram	3,71
N06AB06	Sertralin	3,25
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	3,07
N05BA12	Alpazolam	3,03

Antidepresivi so s 17,55 % najpogosteje izdana skupina učinkovin pacientom skupine oseb leta 2007, ki so istočasno prvič prejeli antipsihotik. Sledijo jim anksiolitiki z 8,82 % ter hipnotiki in sedativi z 8,23 %. Najpogosteje izdana učinkovina s 4,67 % je zolpidem, ki se uvršča med hipnotike in sedative. Sledita ji antidepresiva escitalopram s 3,71 % in sertralin s 3,25 %.

Preglednica XVII prikazuje pet najpogosteje sočasno izdanih skupin zdravil, ki so jih prejeli posamezni pacienti skupine oseb leta 2007 v obdobju enega leta.

Preglednica XVI: Pet najpogosteje sočasno izdanih skupin učinkovin posameznim pacientom skupine oseb leta 2007 v obdobju enega leta

ATC oznaka	Skupina učinkovin	Odstotek (%)
N06A	Antidepresivi	11,64
N05B	Anksiolitiki	6,97
N05C	Hipnotiki in sedativi	6,14
A02B	Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa	5,92
B01A	Antitrombotiki	4,92

Preglednica XVII prikazuje pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin posameznim pacientom skupini oseb leta 2007 v obdobju enega leta.

Preglednica XVII: Pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin posameznim pacientom skupine oseb leta 2007 v obdobju enega leta

ATC oznaka	Učinkovina	Odstotek (%)
N05CF02	Zolpidem	3,50
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	2,98
N02BE01	Paracetamol	2,89
A02BC01	Omeprazol	2,77
N05BA12	Alprazolam	2,43

Kot v primeru izdaje zdravil na isti dan, so antidepresivi z 11,64 % najpogosteje izdana skupina učinkovin v obdobju enega leta pacientom skupine oseb leta 2007. Sledijo jim prav tako anksiolitiki s 6,97 % ter hipnotiki in sedativi s 6,14 %. Najpogosteje izdana učinkovina je zolpidem s 3,50 %, sledita ji acetilsalicilna kislina z 2,98 % in paracetamol z 2,89 %.

V letu 2008 je 46.167 oseb prejelo antipsihotik vsaj enkrat. Analizirali smo izdajanje zdravil omenjenim osebam in preučili, kaj so osebe prejemale poleg antipsihotikov. Preglednica XVIII prikazuje pet najpogosteje sočasno izdanih skupin zdravil, ki so jih prejele osebe na terapiji z antipsihotiki v letu 2008.

Preglednica XVIII: Pet najpogosteje sočasno izdanih skupin učinkovin osebam v letu 2008, ki so vsaj enkrat prejele antipsihotik

ATC oznaka	Skupina učinkovin	Odstotek (%)
N06A	Antidepresivi	11,29
N05B	Anksiolitiki	8,72
N05C	Hipnotiki in sedativi	6,42
A02B	Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa	5,41
B01A	Antitrombotiki	4,49

Kot pri Preglednici x in Preglednici x je tudi v tem primeru seznam petih najpogosteje izdanih skupin učinkovin pacientom na terapiji z antipsihotiki v letu 2008 podoben. Na prvem mestu so zopet antidepresivi z 11,29 %, sledijo anksiolitiki z 8,72 % ter hipnotiki in sedativi s 6,42 %.

Preglednica XIX prikazuje pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin v letu 2008 pacientom, ki so na terapiji z antipsihotiki.

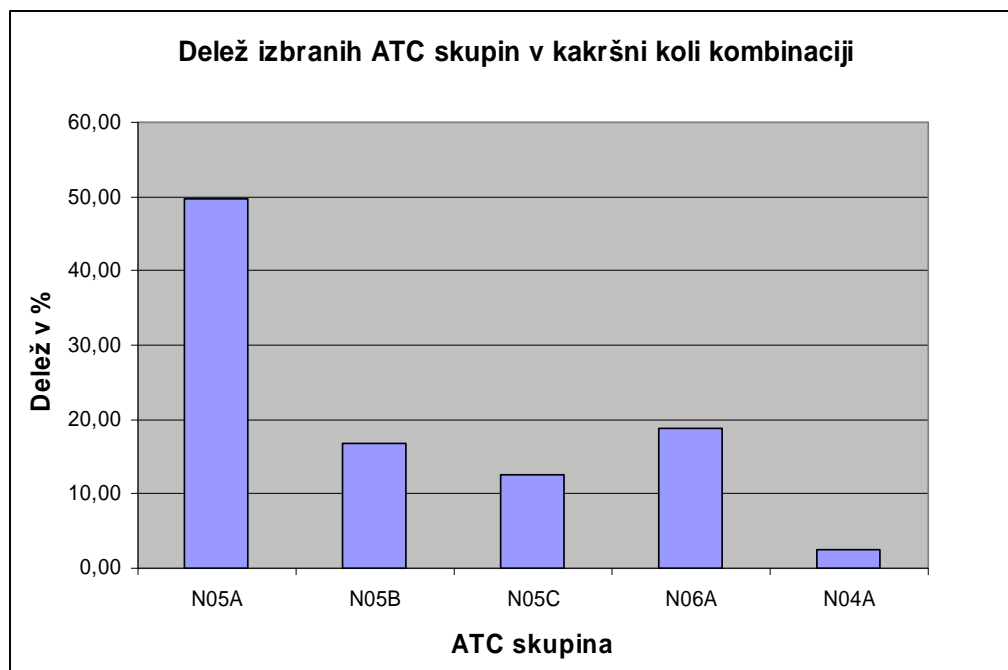
Preglednica XIX: Pet najpogosteje sočasno izdanih učinkovin osebam v letu 2008, ki so prejele vsaj enkrat antipsihotik

ATC oznaka	Skupina učinkovin	Odstotek (%)
N05CF02	Zolpidem	3,40
N02BE01	Paracetamol	3,08
N04AA02	Biperiden	2,57
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	2,53
A02BC01	Omeprazol	2,44

Na prvem mestu je zopet zolpidem s 3,40 % deležem. Sledi mu paracetamol s 3,08 % in biperiden z 2,57 %.

4.2 Analiza kombiniranja izbranih skupin učinkovin

Na bazi podatkov za leto 2008 smo izvedli še analizo kombiniranja izbranih skupin učinkovin glede na ATC oznako. Izbrali smo skupine N05A (antipsihotiki), N05B (anksiolitiki), N05C (hipnotiki in sedativi), N06A (antidepresivi) in N04A (antiholinergiki). Najprej smo preučili kolikokrat se posamezna ATC skupina pojavi v kakršni koli kombinaciji. Graf 4 prikazuje deleže izbranih ATC skupin v kakršnih koli kombinacijah v letu 2008.

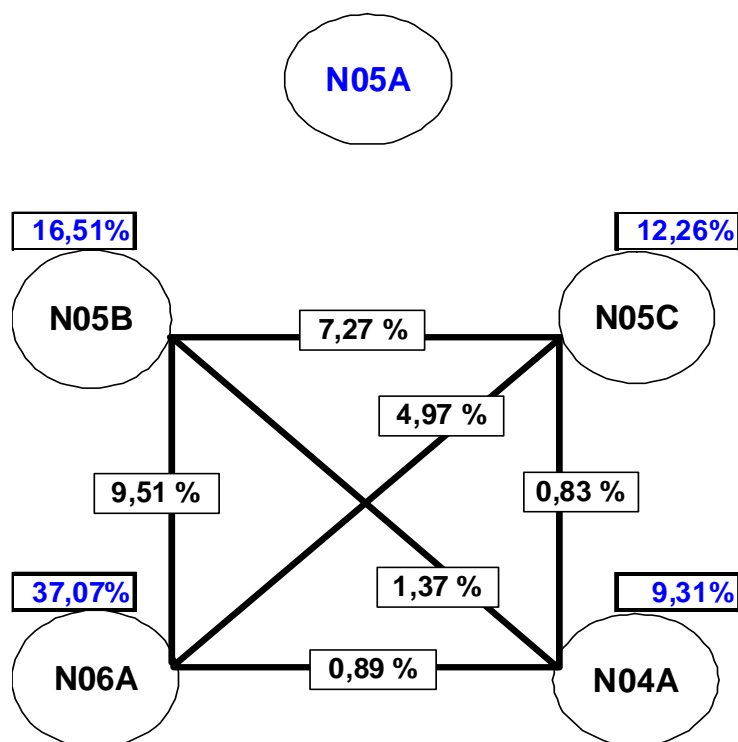


Graf 4: Deleži (%) izbranih ATC skupin v kakršni koli kombinaciji v letu 2008

LEGENDA: N05A: antipsihotiki; N05B: anksiolitiki; N05C: hipnotiki in sedativi; N06A: antidepresivi; N04A: antiholinergiki

Najpogosteje so se v kakršni koli kombinaciji pojavljali antipsihotiki, in sicer z 49,64 % deležem. Sledili so jim antidepresivi z 18,81 % ter hipnotiki in sedativi s 16,70 % deležem. Antiholinergiki kot posredni pokazatelj neželenih učinkov antipsihotikov so se v kombinacijah pojavljali najredkeje (2,40 %).

Slika 14 prikazuje deleže kombinacij dveh izbranih ATC skupin v letu 2008.

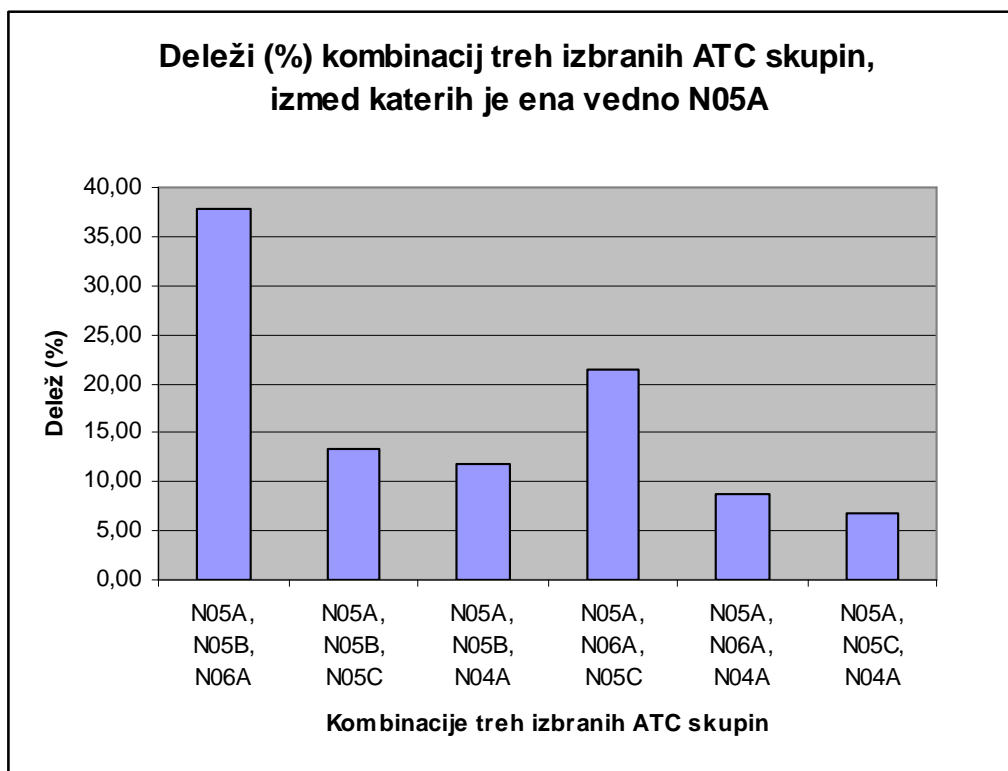


Slika 14: Deleži (%) kombinacij dveh ATC skupin izmed izbranimi N05A, N05B, N05C, N06A in N04A v letu 2008

LEGENDA: N05A: antipsihotiki; N05B: anksiolitiki; N05C: hipnotiki in sedativi; N06A: antidepresivi; N04A: antiholinergiki

Najpogostejše kombinacije dveh izbranih ATC skupin so v letu 2008 bile med antipsihotiki in antidepresivi ter antipsihotiki in anksiolitiki. Najredkeje so se v kombinaciji dveh ATC skupin pojavili antiholinergiki z antidepresivi ter s hipnotiki in sedativi.

Graf 5 prikazuje deleže kombinacij treh izbranih ATC skupin v letu 2008, od katerih je ena vedno N05A (antipsihotik).

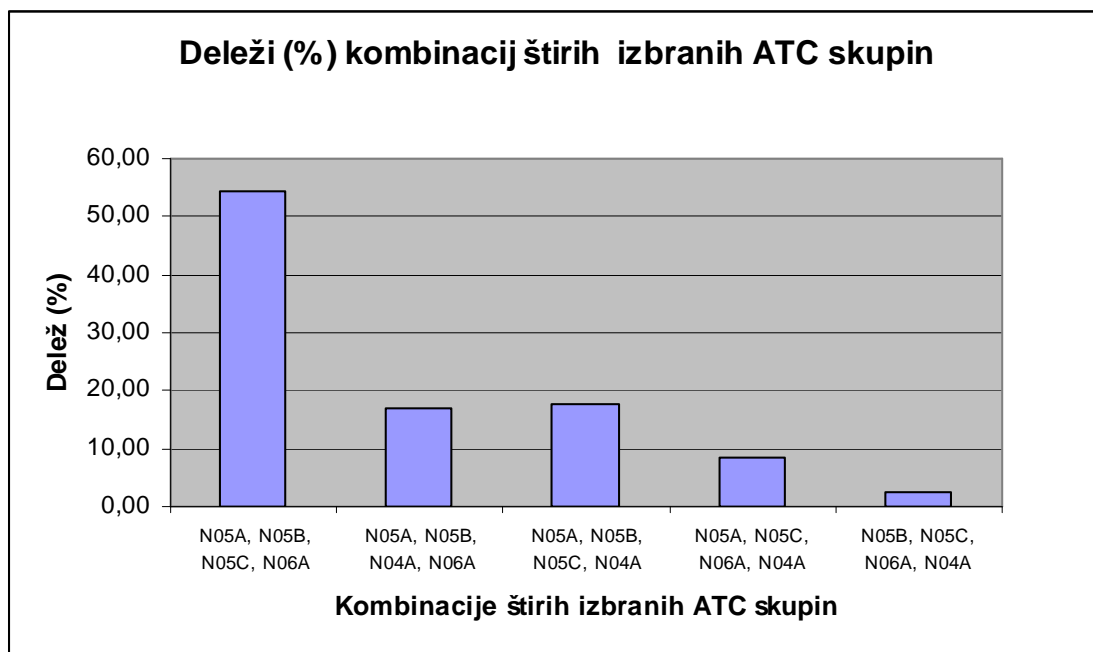


Graf 5: Deleži (%) kombinacij treh ATC skupin izmed izbranimi N05A, N05B, N05C, N06A in N04A v letu 2008, od katerih je ena vedno N05A

LEGENDA: N05A: antipsihotiki; N05B: anksiolitiki; N05C: hipnotiki in sedativi; N06A: antidepresivi; N04A: antiholinergiki

Najpogostejša kombinacija treh izbranih ATC skupin v letu 2008 je bila z antipsihotiki, anksiolitiki in antidepresivi, in sicer s 37,80 % deležem. Najredkejša kombinacija treh izbranih ATC skupin v letu 2008 je bila z antipsihotiki, hipnotiki in sedativi ter antiholinergiki (6,75 %).

Graf 6 prikazuje deleže kombinacij štirih izbranih ATC skupin v letu 2008.



Graf 6: Deleži (%) kombinacij štirih ATC skupin izmed izbranimi N05A, N05B, N05C, N06A in N04A v letu 2008

LEGENDA: N05A: antipsihotiki; N05B: anksiolitiki; N05C: hipnotiki in sedativi; N06A: antidepresivi; N04A: antiholinergiki

Najpogosteje se je pojavila kombinacija antipsihotikov, anksiolitikov, hipnotikov in sedativov ter antidepresivov (54,50 %). Kot najredkejšo kombinacijo smo zabeležili kombinacijo anksiolitikov, hipnotikov in sedativov, antidepresivov ter antiholinergikov (2,63 %).

Kombinacija vseh petih izbranih ATC skupin se je pojavila 448-krat in je v primerjavi z ostalimi kombinacijami dveh, treh in štirih ATC skupin med redkejšimi.

V. RAZPRAVA

V diplomskem delu, ki je bilo razdeljeno na štiri dele, smo analizirali ambulantno predpisovanje antipsihotikov v Sloveniji v obdobju od leta 2002-2008. V prvem delu so nas zanimali vzorci predpisovanja in morebitno kombiniranje antipsihotikov. Nato smo se v drugem delu osredotočili na potek zdravljenja pri izbrani skupini oseb. V tretjem delu smo analizirali čas vztrajanja pacientov na predpisani terapiji z antipsihotiki. Na koncu smo preverili sočasno predpisovanje zdravil poleg antipsihotikov.

1. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – KOLIČINSKA ANALIZA

1.1 Analiza receptov

V analiziranem obdobju je bila velika večina receptov predpisana na običajni zeleni recept. Zaradi nejasnosti, kdo je uporabnik končnega zdravila, smo iz nadaljnje analize izločili osebne recepte zdravnika in skupinske naročilnice. **Osebne recepte zdravnika** določa 210. člen *Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja*. Zdravniku je dovoljeno v breme ZZZS na osebne recepte predpisovati zdravila na recept za lastno rabo ali za svoje družinske člane (49). **Naročilnice za zdravila** opredeljuje 2. člen *Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini*. Naročilnica za zdravila je vrsta zdravniškega recepta, ki ga izda javni zdravstveni zavod ali pravna ali fizična oseba, ki opravlja zdravstveno dejavnost, za zdravila, ki jih potrebuje za opravljanje svoje dejavnosti. 45. člen omenjenega Pravilnika definira, katere podatke mora vsebovati naročilnica. Kdo je končni uporabnik zdravila se iz teh podatkov ne da razbrati (50). Za nadaljnjo analizo smo torej izbrali običajne zelene recepte, IVZ recepte ter ZZZS recepte – zdravila izdana iz depoja. **Receptne obrazce IVZ** izdaja Inštitut za varovanje zdravja (IVZ). Zdravnik predpiše IVZ recept, če oseba nima zdravstvenega zavarovanja, če zdravnik nima koncesije, ali pa če je zdravnik zaposlen v zdravstvenem zavodu, ki nudi samoplačniške storitve (51). **Zdravila izdana iz depoja** zdravnik izda v nujnem primeru iz svoje lastne zaloge zdravil, če v kraju ni dežurne lekarne, ki bi lahko bolnika oskrbela z zdravilom. Oseba je končni uporabnik zdravila, recept pa je popolnoma enak kot običajni zeleni recept.

V analiziranem obdobju smo opazili precejšnjo rast predpisovanja atipičnih antipsihotikov v primerjavi s tipičnimi. Razlog lahko pripišemo bolj obvladljivemu profilu neželenih učinkov (manjša verjetnost pojava EPS in tardivne diskinezije) ter večji učinkovitosti novejših antipsihotikov (52). Prav tako farmakoterapijska literatura priporoča pričetek terapije z atipičnimi antipsihotiki, na katere se ponavadi pacienti bolje odzovejo (7, 11, 15). V letu 2008 so štirje najpogosteje predpisani antipsihotiki atipični, medtem ko je v letu 2002 med štirimi najpogosteje predpisanimi en tipični antipsihotik, in sicer haloperidol. Tudi ta trend prikazuje upad predpisovanja tipičnih antipsihotikov tekom analiziranega obdobja in postopen prehod na pogostejšo uporabo atipičnih antipsihotikov. Med leti 2002 in 2008 smo opazili precejšen upad predpisovanja sulpirida. Vzrok bi morda lahko iskali v bolj neugodnem profilu stranskih učinkov v primerjavi z drugimi atipičnimi antipsihotiki, kjer bi veljalo izpostaviti možnost pojava »torsade de pointes« (53). Poleg tega, kot bo vidno v nadaljevanju razprave v poglavju 2.1. Trendi zdravljenja z antipsihotiki, je potrebno upoštevati še zamenjavo terapije s sulpiridom za druge terapije z atipičnimi antipsihotiki. Pri kvetiapinu v analiziranem obdobju beležimo močan porast predpisovanja. Ker se je kvetiapin izkazal za učinkovino, ki jo pacienti dobro prenašajo in ki ima bolj ugoden profil neželenih učinkov, se je tekom let najverjetneje tudi v praksi bolj razširil zaradi omenjenih razlogov (54).

1.2 Analiza oseb prejemnikov antipsihotikov

Število oseb, ki so prejemale antipsihotik v analiziranem obdobju, je naraščalo. Po statističnih podatkih se je število prebivalstva med leti 2002-2008 prav tako povečalo (55). Ob izračunu deleža oseb na terapiji z antipsihotiki glede na število prebivalstva v posameznih letih smo kljub povečanju obeh parametrov zaznali porast izdajanja antipsihotikov v Sloveniji. Za boljšo oceno in razpravo o morebitnih vzrokih, bi bilo potrebno imeti podatek o diagnozi posameznih pacientov. Le-ta v podatkovnih bazah, ki jih beleži ZZZS, ni dostopen. Ker je glavna indikacija za predpisovanje antipsihotikov zdravljenje simptomov shizofrenije in shizofreniji podobne motnje, lahko sklepamo, da gre pri večini pacientov za omenjeno diagnozo (15, 16). Ker se antipsihotiki uporabljajo tudi za druge psihične motnje, ne moremo z gotovostjo trditi, da gre za porast shizofrenije. V

primeru, da gre za porast psihičnih motenj v Sloveniji na splošno, bi razlog lahko iskali v življenjskem slogu, predvsem v pretiranem stresu. Bodisi da gre za hiter življenjski tempo ali pa za življenje v revščini – vse to ima velik vpliv na človeško psihosocialno blagostanje. Prav tako lahko na tem mestu omenimo finančno krizo, ki se je pričela v letu 2007 in je v letih 2007 in 2008 verjetno imela velik vpliv na psihično stanje ljudi. Drug vzrok za povečanje predpisovanja antipsihotikov pa bi morda lahko iskali v povečanem ozaveščanju o psihičnih motnjah kot družbeno sprejemljivem stanju. Nekateri oboleli so v tem primeru morda občutili manjšo stigmatizacijo in so se na podlagi tega odločili za zdravljenje.

Delež žensk je bil tekom celotnega obdobja analize večji v primerjavi z deležem moških na terapiji z antipsihotiki. Možna razlaga bi lahko bila, da ženske pogosteje obolevajo za psihičnimi motnjami, vendar študije poročajo o precej podobni incidenci in prevalenci med spoloma. Nekaj primerov navaja tako višjo incidenco kot tudi prevalenco med moško populacijo. (56). V omenjenem primeru gre morda za dejstvo, da ženske dlje časa vztrajajo na terapiji oziroma pogosteje poiščejo pomoč pri specialistih (57). Tudi povprečna starost žensk je v primerjavi z moško višja. Ta ugotovitev potrjuje različno starost med spoloma pri nastopu bolezni, ki je pri ženskah za 3-4 leta višja kot pri moških (56, 57), vendar je v naših rezultatih razlika v povprečni starost med spoloma okoli 10 let. Za morebitne vzroke bi bilo potrebno izvesti bolj poglobljeno analizo.

Povprečno število izdanih receptov na osebo tekom analiziranega obdobja narašča in se giblje med 3,97 in 4,42 recepta. Glede na to, da lahko pacient v lekarni prejme količino zdravila za največ tri mesece, bi iz povprečnega števila receptov lahko sklepali, da se v večini primerov predpisujejo zdravila za tri mesece. Seveda gre za zelo grobo oceno, ki ne poda realnega stanja. Upoštevali smo vse osebe, tudi tiste, ki so antipsihotik prejele le enkrat, torej en recept, kot tudi tiste, ki so antipsihotike prejemale celo leto in morda tudi prejele več antipsihotikov hkrati.

Skupina oseb, rojenih med letoma 1950 in 1959, je tekom celotnega obdobja analize prejela največ receptov z antipsihotiki. Ali je šlo za prvi obisk oziroma nadaljevanje terapije iz deleža oseb glede na letnico rojstva za posamezno leto ne moremo ugotoviti. Ker ne poznamo diagnoze, lahko zopet privzamemo, da je večina pacientov obolela za shizofrenijo. Študije navajajo različne starosti, kdaj prvič nastopijo simptomi shizofrenije,

v grobem pa se starost giblje med adolescenco in 30. letom (4, 58). Kljub temu poznamo primere, ko se simptomi pojavijo kasneje. Na to vplivajo številni faktorji, predvsem obolevnost v družini in spol osebe. Na tem mestu je potrebno omeniti, da pacienti poiščejo pomoč nekoliko kasneje, se pravi ne takoj ob pojavu simptomov (56). Za podrobnejši komentar bi bilo potrebno izvesti študijo v Slovenskem prostoru.

Število oseb na 1000 prebivalcev, ki so v posameznem letu prejele antipsihotik, se je v analiziranem obdobju drastično povečalo v Pomurski regiji napram ostalim. Vzrok bi morda lahko iskali v stopnji brezposelnosti, ki je v Pomurju najvišja in dohodkih, ki so v Pomurju najnižji (59, 60). Ker Statistični urad Republike Slovenije ne razpolaga s podatki o revščini v posameznih regijah, lahko le posredno preko stopnje brezposelnosti in dohodkih sklepamo na omenjeno. Nizek življenjski standard lahko privede do alkoholizma in poslabšanja psihičnega zdravja tamkajšnjega prebivalstva.

1.3 Kombiniranje antipsihotikov v letih 2003 in 2008

Pri analizi kombiniranja antipsihotikov smo upoštevali zdravila, ki so bila izdana na isti dan in na tak način definirali kombinirano jemanje antipsihotikov. Če je bilo zdravilo izdano s časovnim zamikom, bi lahko to pomenilo tudi zamenjavo terapije in zato smo takšne izdaje izključili iz analize. Kombiniranje antipsihotikov je precej kontroverzna tema, saj nekateri specialisti zagovarjajo, spet drugi pa odsvetujejo takšno zdravljenje. Navadno se učinkovitost pri dodajanju antipsihotikov ne spremeni drastično, lahko pa se poslabša profil stranskih učinkov (61). Kljub temu je potrebno upoštevati, da se antipsihotiki že dlje časa uporabljajo tudi za indikacije, za katere niso registrirani v Sloveniji oziroma ni bilo narejenih dovolj obsežnih študij. Tako se npr. kvetiapin, ki je v letu 2008 skupaj z risperidonom ena izmed pogostejših kombinacij dveh učinkovin, pri psihotičnih bolnikih uporablja tudi za odpravljanje nespečnosti (62).

V letih 2003 in 2008 je bilo največje število kombinacij pet antipsihotičnih učinkovin hkrati. Delež takšnih kombinacij je izredno majhen in gre prej za izjemo kot pravilo. Najpogosteje se srečujemo s kombinacijo dveh učinkovin. Že pri kombinaciji treh je delež glede na število vseh kombinacij mnogo nižji.

Zanimivo opažanje je, da gre pri kombiniranju dveh antipsihotikov navadno za sočasno jemanje tipičnega in atipičnega antipsihotika. V letu 2003 ni bilo opaziti pogostejše kombinacije dveh atipičnih antipsihotikov, v letu 2008 pa se je stanje spremenilo, tako da so se pojavljale tudi posamezne kombinacije dveh atipičnih antipsihotikov. Situacija je podobna v svetovnem merilu, kjer so pričeli s kombiniranjem atipičnih antipsihotikov v začetku 21. stoletja. Morebitni razlog je pomanjkanje alternativnih terapij, ko imamo opravka z neodzivnim pacientom, sploh s takim, ki ni primeren za zdravljenje s klopazinom in v dejstvu, da so praktična preizkušanja kombiniranja dala nekaj spodbudnih rezultatov, čeprav je literatura na to temo precej omejena (64). Poleg tega se starejši pacienti bolje odzivajo na tipične antipsihotike, zato v praksi specialisti pri starejših bolnikih pričnejo terapijo s tipičnimi namesto z atipičnimi antipsihotiki (62). Morda se kombinacije dveh antipsihotikov, predvsem tipičnih in atipičnih, pojavljajo na račun starejših pacientov, ki jim specialisti raje dodajo še kakšno učinkovino za morebitne novonastale težave oziroma kot izboljšava k dosedanji terapiji.

2. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV - ANALIZA TRENDA ZDRAVLJENJA

2.1 Osebe, ki so antipsihotik prejele enkrat

30,59 % oseb skupine leta 2003 je prejelo antipsihotik le enkrat. Smotrnost enkratnega prejema antipsihotikov je vprašljiva, saj je za oceno učinkovitosti potreben časovni zamik 2-6 tednov. Najverjetneje so se osebe same brez zdravniškega posveta odločile za prenehanje terapije. Pogosto se dogaja, da pacient ne pride po nov recept, ko jim zmanjka starega zdravila. Poleg tega bi lahko bil razlog za prenehanje pojav neželenih učinkov, na katere so pacienti še posebej občutljivi, npr. povečanje telesne mase. Kljub temu bi bil za natančnejšo opredelitev vzrokov potreben podatek o diagnozi, saj gre morda za upravičeno enkratno rabo antipsihotika. Učinkovine, ki so jih specialisti predpisovali, so pretežno atipični antipsihotiki, kar je skladno s smernicami, ki jih ponuja različna literatura (npr. British National Formulary). Haloperidol je izmed tipičnih antipsihotikov daleč najbolj predpisana učinkovina. Vzrok bi morda lahko iskali v širokem spektru registriranih indikacij v Sloveniji (17).

2.2 Osebe na monoterapiji brez zamenjave zdravila

Osebe na monoterapiji brez zamenjave zdravila so prav tako prejemale z velikim deležem atipične antipsihotike, kar ustreza priporočilom v literaturi (npr. British National Formulary). Haloperidol je tudi v tem primeru bil najpogosteje predpisan tipični antipsihotik, verjetno z istim razlogom kot pri osebah, ki so antipsihotik prejele le enkrat.

2.3 Osebe na monoterapiji z zamenjavo zdravila

Več kot polovica oseb na monoterapiji, ki so antipsihotik prejele več kot enkrat, je terapijo zamenjala. Razlogov za takšno početje je več. Najpomembnejši bi lahko bil prenizka kontrola simptomov oziroma neodzivnost pacienta na predpisano terapijo, saj se posamezniki med seboj zelo različno odzovejo. Poleg tega se lahko pojavijo neželeni učinki, ki se razlikujejo od učinkovine do učinkovine. Zaskrbljujoče dejstvo je, da je pri nekaterih pacientih bilo zelo veliko zamenjav, celo 18. V tem primeru gre gotovo za vračanje na prejšnje terapije, saj je med leti 2003 in 2008 bilo v Sloveniji registriranih 16 različnih učinkovin iz skupine antipsihotikov. O vzrokih za tako visoko število zamenjav bi težko razpravljali brez dodatnih pojasnil s strani pacienta in specialista. Verjetno gre za nezadovoljstvo na obeh straneh in številne poskuse iskanja najbolj optimalne terapije.

Na račun zamenjav terapije se verjetno tudi povečuje oz. zmanjšuje izdajanje posameznih učinkovin. V primeru sulpirida bi morda lahko za tako velik upad predpisovanja krivili tudi zamenjave terapije. Že samo pri analizi skupine oseb leta 2003 smo sulpirid med 6 najpogosteje zamenjanimi učinkovinami zabeležili kar dvakrat. V seštevku je pri skupini oseb leta 2003 bil zamenjan kar v 9,27 % primerov, kar je največji delež med vsemi zamenjavami pri skupini oseb leta 2003.

3. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI

3.1 Čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki

Analizo smo izvedli na osebah, ki so prvič prejele antipsihotik po 01.01.2003 in so bile na monoterapiji brez zamenjave zdravila. Na tak način smo izključili začetni čas iskanja primerne terapije za posameznika in posledično morebitno kratko časovno obdobje med dvema izdajama receptov v primeru menjav.

Najbolj realne rezultate bi lahko predstavljala 90 in 100 dnevni časovni presledek med dvema izdajama zdravila, saj pri vzdrževalni terapiji specialisti najverjetneje predpisujejo zdravila za 3 mesece. V Sloveniji je povprečen čas hospitalizacije za shizofrenijo in shizofreniji podobne motnje 63,4 dni (57). Žal, v publikaciji ni navedena standarda deviacija, vendar lahko privzamemo, da čas hospitalizacije varira. Če upoštevamo, da je pacient prihajal po zdravilo na 90 oz. 100 dni in bil nato hospitaliziran, je možen tudi 180-dnevni časovni presledek med izdajama. Možno je tudi, da pacient prejme dva recepta za isto zdravilo in ima potem takem več zaloge doma, zato prihaja redkeje po novo zdravilo. Ta scenarij je nekoliko vprašljiv, saj to tudi pomeni, da specialist redkeje kontrolira napredek pacienta.

Večje število dni med dvema izdajama receptov (270 dni, 360 dni), ki smo ga uporabili za analize, ne prikaže ustrezne slike o vztrajanju na terapiji. V tem primeru imamo lahko opravka s pacientom, ki je prišel po zdravilo v časovnem razmaku, ki je veliko večji kot je zaloga zdravil na izdanem receptu.

Zaradi izredno nesimetrične porazdelitve, smo za boljši prikaz časovnega vztrajanja na terapiji uporabili mediano. Kaplan-Meierjeve krivulje vztrajanja na terapiji so si vse precej podobne, jasno je, da s povečevanjem števila dni med dvema izdajama dobimo tudi večji delež oseb, ki imajo daljše trajanje epizode. Če privzamemo, da se s podatki za 90 in 100 dnevni časovni presledek med izdajama najbolj približamo stanju o vztrajanju pacientov na terapiji, iz rezultatov lahko razberemo, da pacienti vztrajajo na terapiji med 152 in 192 dni. Literatura navaja, da zdravljenje prve nehospitalizirane epizode traja od 1-2 let (15). Pacienti v Sloveniji torej glede na dobljene rezultate prekratko obdobje jemljejo antipsihotike. Za analize, ki bi se čim bolj natančno približale dejanski sliki v Sloveniji o vztrajanju na terapiji oz. času do prekinitve terapije, bi nujno potrebovali beleženje

odmerjanja za vsakega bolnika posebej. Možno je namreč, da bolnik prejema v nekaterih primerih polovico tablete in s tem se lahko čas med dvema izdajama zdravila precej poveča. V takem primeru je morda lahko izdaja med dvema zdraviloma, ki je večja od 100 dni, ustrezna.

Analiza compliance posameznih pacientov je brez podatka o odmerjanju bila popolnoma nemogoča. Namesto dejanskih odmerkov smo želeli uporabiti definirane dnevne odmerke (DDD), vendar se je ob analizi nekaj posameznih pacientov izkazalo, da v Sloveniji specialisti predpisujejo precej nižje odmerke od DDD-jev. Zato smo pri zelo compliantnih pacientih dobili izredno slabe rezultate in smo se na podlagi tega odločili, da bi bilo analizo compliance boljše opustiti, saj bi bili rezultati zelo zavajajoči.

3.2 Čas do prekinitve terapije prve epizode

Analizo povprečnega časa do prekinitve terapije prve epizode smo najprej izvedli na skupini oseb, ki so prejele antipsihotik prvič v letu 2006. Zopet smo izbrali paciente na monoterapiji brez zamenjave učinkovine in na podlagi že zgoraj omenjenih časovnih presledkov med dvema izdajama (90 dni, 100 dni, 180 dni, 270 dni, 360 dni) preučili dobljene mediane števila dni trajanja prve epizode. V teoriji naj bi bila prva epizoda krajša od vsake naslednje. Če smo primerjali rezultate s poglavjem 3.1., smo lahko opazili, da imamo pri analizi prve epizode dejansko krajši čas do prekinitve le v primeru 90 in 100 dnevnega presledka med izdajama. Za izdajo zdravila na 180 dni bi lahko tudi v tem primeru upoštevali dodaten čas hospitalizacije. Rezultati za število dni med izdajama, ki je večje od 180 dni, so najverjetneje precej popačeni.

Komentar glede Kaplan-Meierjevih krivulj je zopet podoben kot pri zgornjem poglavju – delež oseb z daljšim trajanjem prve epizode se z večanjem časovnega presledka med dvema izdajama prav tako poveča.

3.3 Čas do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki

Med izbranimi osebami, ki smo jih uporabili za analizo v Poglavju 3.1., smo želeli preveriti, ali obstaja razlika v času do prekinitve terapije med tipičnimi (TAP) in atipičnimi antipsihotiki (AAP). Rezultati so precej različni in odvisni od izbranega časa med dvema izdajama zdravila. Težko bi opredelili, ali so osebe na terapiji s TAP oz. z AAP bolj vztrajne, saj so pri izdaji na 90 dni bolj vztrajne osebe na terapiji z AAP, pri izdaji na 100 dni ni signifikantne razlike, pri izdaji na 180 dni so bolj vztrajni pacienti na terapiji s TAP, pri izdaji na 270 dni zopet ni signifikantne razlike med skupinama, pri izdaji na 360 dni so ponovno vztrajnejši pacienti na terapiji z AAP. Verjetno gre za precej podobne vzorce vztrajanja na terapiji pri obeh skupinah antipsihotikov, ali pa so izbire časovnih presledkov med izdajama neustrezne in so na tak način vplivale na popačenost rezultatov. Upoštevati je potrebno tudi verjetnost, da so časi do prekinitve terapije pri vseh ostalih epizodah razen prve, večji pri TAP. Zato so lahko rezultati časa do prekinitve vseh epizod precej nereprezentativni in bi bilo potrebno narediti analizo za vsako epizodo posebej.

3.4 Čas do prekinitve terapije prve epizode s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki

V primeru terapije prve epizode smo na izbranih osebah opisanih v Poglavju 3.2. želeli preveriti, ali obstaja razlika med časom prekinitve prve terapije s TAP in AAP. Samo v primeru izdaje na 90 dni razlika med skupinama antipsihotikov ni bila statistično signifikantna. Le-to morda nakazuje, da osebe prihajajo po zdravilo kmalu po izteku 90-dnevnega časovnega presledka (npr. 91. dan) zaradi presežka tablet, ki so jih prejeli s predhodno izdajo zdravila in potem takem jih nismo upoštevali v tej analizi. Morda pa tudi ne pričnejo jemati zdravil isti dan, ko jih prejmejo v lekarni. Že v primeru izdaje na 100 dni se pojavi razlika med TAP in AAP v prid slednjim. Tudi pri preostalih časovnih presledkih izdaje dveh receptov (180 dni, 270 dni in 360 dni) se razlika pojavlja vedno v prid AAP. Ugotovitve nakazujejo, da so pacienti na terapiji z AAP bolj vztrajni. Vzroke bi lahko iskali v boljši učinkovitosti AAP oz. odzivnosti pacientov na izbrano zdravljenje. Seveda ne gre zanemariti stranskih učinkov, ki so pri AAP nekoliko bolj obvladljivi, morda pa se tudi kasneje izražajo in zaradi tega pacient vztraja na terapiji dalj časa. Poleg

tega se AAP pogosteje predpisujejo kot prvi izbor zdravila mlajšim osebam in možno je, da so omenjene osebe doslednejše pri skrbi za pravilno in dolgotrajno zdravljenje v domači oskrbi kot starejši pacienti.

Pri natančnem pregledu rezultatov mediane števila dni med izdajama smo opazili, da osebe prihajajo po zdravila na približno 50 do 70 dni glede na naše izbrane presledke med dvema izdajama. Rezultat nam daje slutiti, da so izbrani časovni presledki 180, 270 in 360 dni odločno previsoki. Kljub temu pa verjetno obstajajo pacienti, ki prejmejo dva ali več recepta za isto zdravilo in jim na tak način ni potrebno prihajati večkrat v lekarno. Seveda to najverjetneje pomeni, da specialist pacienta ne obravnava do naslednjega obiska, ko tudi pride po nov recept.

4. PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA KOMEDIKACIJE

4.1 Sočasno zdravljenje - komedikacija

Pet najpogosteje izdanih skupin učinkovin skupini oseb leta 2007 in oseb leta 2008 predstavljajo venomer iste farmakološke skupine učinkovin. Ni presenetljivo, da največji odstotek sočasnega predpisovanja zdravil skupini oseb leta 2007 in oseb leta 2008 pripada antidepresivom (N06A). Depresivne epizode se pri psihičnih motnjah pojavljajo pogosto. Zdravljenje shizofrenih pacientov z antidepresivi je morda celo nujno, ne samo zaradi lajšanja depresivnih epizod, temveč tudi zaradi lajšanja negativnih simptomov psihoze in neželenih učinkov, kot je povečanje telesne mase. Poleg tega je potrebno upoštevati podatek, da 5-10 % pacientov s shizofrenijo stori samomor, tako da je na področju preprečevanja in zdravljenja depresije pri psihozah potrebno še veliko storiti (64). Antidepresivi se poleg zdravljenja različnih vrst depresij uporabljajo tudi pri anksioznih obolenjih. Za zdravljenje slednjih, se specialisti poslužujejo tako antidepresivov kot tudi anksiolitikov (N05B), ki so takoj za antidepresivi druga najpogosteje predpisana skupina učinkovin pacientom, ki prejemajo antipsihotike (65, 66). Benzodiazepini kot podskupina anksiolitikov ter hipnotikov in sedativov (N05C) se v praksi uporabljajo tudi za obvladovanje shizofrenije, čeprav indikacija ni ustrezno regulatorno ovrednotena (67). Študija, ki so jo izvedli konec 20. stoletja v Franciji, je pokazala, da so pacienti s

psihičnimi motnjami v več kot 95 % primerov vsaj enkrat vzeli benzodiazepine. Med pacienti, ki so 3 mesece pred hospitalizacijo jemali benzodiazepine, je bilo več kot 50 % takih, ki so jih označili za redne uporabnike benzodiazepinov, saj so zdravila jemali dnevno (68). Glede na rezultate, ki smo jih dobili z analizo podatkovnih baz, bi lahko sklepali, da je tudi v Sloveniji precej pogosta raba benzodiazepinov pri osebah s psihičnimi motnjami, saj seštevek deleža anksiolitikov ter hipnotikov in sedativov presega celo delež antidepressivov. Med petimi najpogostejše izdanimi učinkovinami skupini oseb leta 2007 na isti dan in tekom celega leta se pojavi alprazolam, kar bi lahko govorilo v prid teoriji o pogostosti rabe benzodiazepinov.

4.2 Analiza kombiniranja izbranih skupin učinkovin

Poleg treh farmakoloških skupin (N06A, N05B, N05C) iz ATC oznake N (zdravila z delovanjem na živčevje), se na lestvici pet najpogostejših sočasno izdanih skupin učinkovin pojavijo tudi zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa (A02B) ter antitrombotiki (B01A). Pri slednjih dveh skupinah gre verjetno za zdravstvene težave, ki niso direktno povezane s psihičnimi motnjami, temveč gre za težave, ki jih ima generalna populacija na splošno. Kljub temu pa ne gre zanemariti dejstva, da velika večina zdravstvenih problemov nastane preko stresa in čustvenega nemira, ki ga bolniki s psihičnimi motnjami pogosto doživljajo.

Lestvica petih najpogostejše izdanih učinkovin skupini oseb leta 2007 in oseb leta 2008 se ujema z lestvico petih najpogostejše izdanih skupin učinkovin. Izstopata edino paracetamol in biperiden. Prvi je tudi sicer zelo pogosto izdana učinkovina tako na recept kot brez recepta, biperiden kot antiholinergik pa nakazuje, da so osebe v letu 2008, ki so prejele antipsihotik vsaj enkrat, imele nekaj težav z neželenimi učinki, predvsem z EPS. Poleg tega bi morda vzrok pogostega izdajanja biperidena lahko iskali tudi v starosti oseb in težavah povezanih s starostjo.

Ker smo želeli podrobneje analizirati sočasno predpisovanje zdravil, smo si v bazi za leto 2008 poleg antipsihotikov (N05A) izbrali še štiri farmakološke skupine zdravil, in sicer N05A (antipsihotiki), N05B (anksiolitiki), N05C (hipnotiki in sedativi), N06A (antidepressivi) in N04A (antiholinergiki). Kot smo razpravljali zgoraj, so prve tri skupine

najpogosteje predpisane skupaj z antipsihotiki, antiholinergike pa smo izbrali, da bi preverili, kako pogosto se pojavljajo neželeni učinki pri rabi antipsihotikov, predvsem EPS. Antiholinergiki se v vseh možnih kombinacijah pojavljajo najredkeje, kar bi morda lahko pomenilo, da je pojavljanje neželenih učinkov v obliki EPS relativno nizko. Glede na padajoči trend predpisovanja tipičnih antipsihotikov, ki so v večji meri odgovorni za nastanek EPS, bi morda lahko bil tudi to vzrok za nizko izdajanje antiholinergikov (4).

Pri analizi kombinacije dveh ATC skupin, se antiholinergiki najpogosteje pojavijo ravno z antipsihotiki, in sicer v veliko večjem odstotku kot pri kombinaciji z ostalimi ATC skupinami. Verjetno gre v primeru ostalih ATC skupin za zdravljenje specifičnih diagnoz in ne lajšanje neželenih učinkov.

Kot smo že razpravljali, veliko bolnikov s shizofrenijo občuti tudi depresijo in socialno anksioznost. Zato ne preseneča, da je najpogostejša kombinacija treh ATC skupin med antipsihotiki, antidepresivi in anksiolitiki. Ugotovitev morda govori v prid podatkom o številnih drugih psihičnih zdravstvenih težavah shizofrenikov.

Podobna situacija je pri kombinaciji štirih ATC skupin, kjer se zgoraj omenjenim pridružijo še hipnotiki in sedativi. Več kot 50 % delež omenjene kombinacije štirih ATC skupin nam morda nakaže, da večina pacientov s shizofrenijo trpi tudi za drugimi psihičnimi motnjami.

VI. SKLEP

- V primerjavi z letom 2002 je bilo v letu 2008 število izdanih receptov za 30,75 % višje. Največjo rast predpisovanja smo zabeležili pri učinkovini kvetiapin. Predpisovanje atipičnih antipsihotikov je tekom analiziranega obdobja naraščalo na račun predpisovanja tipičnih antipsihotikov.
- Število prejemnikov receptov z antipsihotiki se je v obdobju od leta 2002-2008 povečalo za 4,67 %. Povprečna starost pacientov je v celotnem obdobju analize naraščala. Delež žensk je bil venomer večji od deleža moških prejemnikov antipsihotikov. Osebe rojene med leti 1950 in 1959 so bile najpogostejši prejemnik receptov z antipsihotiki. V Pomurski regiji je število prejemnikov antipsihotikov na 1000 prebivalcev v letu 2008 glede na leto 2002 naraslo največ, in sicer za 6 oseb.
- Najpogostejše kombiniranje antipsihotikov za dve učinkovini je v letu 2003 bilo med risperidonom in promazinom. Najpogostejša kombinacija treh učinkovin je bila med risperidonom, promazinom in flufenazinom. V letu 2008 je bila najpogostejša kombinacija dveh učinkovin med flufenazinom in klopazinom, kombinacija treh učinkovin pa med flufenazinom, klopazinom in promazinom. Najvišja kombinacija različnih učinkovin je tako v letu 2003 kot v letu 2008 bila med petimi učinkovinami.
- Vse začetne terapije z antipsihotiki v letu 2003 so bile predpisane kot monoterapija. Osebe, ki so antipsihotik prejele le enkrat so najpogosteje prejele sulpirid, prav tako osebe, ki so bile na monoterapiji brez zamenjave zdravila. Pri osebah na monoterapiji z zamenjavo zdravila je bilo največ 18 zamenjav, najpogosteje pa so specialisti zamenjali haloperidol z risperidonom, in sicer v 6,03 % vseh zamenjav.
- Razlika v vztrajanju na terapiji katere koli epizode s tipičnimi oz. atipičnimi antipsihotiki ni imela statistično signifikantne razlike. Čas do prekinitve terapije prve epizode je bil pri pacientih na terapiji z atipičnimi antipsihotiki daljši kot pri pacientih na terapiji s tipičnimi.
- Najpogosteje sočasno izdane skupine učinkovin v letih 2007 in 2008 so bili antidepresivi, anksiolitiki ter hipnotiki in sedativi. Najpogostejša sočasna izdaja dveh zdravil izmed izbranih skupin učinkovin je bila med antipsihotiki in antidepresivi, izmed treh med antipsihotiki, antidepresivi ter anksiolitiki, izmed štirih pa med antipsihotiki, antidepresivi, anksiolitiki ter hipnotiki in sedativi.

VII. LITERATURA

- 1) Bresjanac M, Bunc M, Črne-Finderle N, Grubič Z, Kamarič L, Kordaš M, Pavlin R, Ribarič S, Sket D, Sketelj J, Šuput D, Zorec R, Živin M: Izbrana poglavja iz patološke fiziologije, deveta izdaja, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2001: 315-322.
- 2) Kumar PJ, Clark ML: Clinical medicine, Sixth edition, Elsevier Saunders, Edinburgh etc., 2005: 1307-1309.
- 3) Pearlson GD: Neurobiology of schizophrenia. *Annals of neurology* 2002; 48 (4): 556-566.
- 4) Walker R, Edwards C: Clinical pharmacy and therapeutics, Second edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, New York, 1999: 425-434, 440.
- 5) International classification of diseases. URL: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (dostop: september 2010).
- 6) Diagnostic and statistical manual od menthal disorders. URL: <http://allpsych.com/disorders/dsm.html> (dostop: september 2010).
- 7) Kores Plesničar B: Osnove psihofarmakoterapije, prva izdaja, Medicinska fakulteta Maribor, Maribor, 2007: 45-72.
- 8) Duncan GE, Sheitman BB, Lieberman JA: An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Research Reviews* 1999; 29: 250-264.
- 9) Varagić VM, Milošević MP: Farmakologija, sedamnaesto izdanje, Elit – Medica, Beograd, 2002: 105-116.
- 10) Jones HM, Pilowsky LS: Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *British Journal of Psychiatry* 2002; 181: 271-275.
- 11) Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV: Pharmacotherapy Handbook, Seventh edition, McGraw-Hill Companies Inc., International edition, New York, 2009: 727-838.
- 12) Koda-Kimble MA, Young LY, Kradian WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK, Corelli RL: Applied therapeutics: the clinical use of drugs, Eight edition, Lipincot William & Wilkins: a Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 2004: 76-1-82-1.
- 13) Walker R, Whittlesea C: Clinical pharmacy and therapeutics, Fourth edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, 2007: 471.

- 14) Preston JD, O'Neal JH, Talaga MC: Handbook of clinical psychopharmacology for therapists, Fourth edition, New Harbinger Publications, Inc., Oakland, 2004: 121-128.
- 15) Vrhovac B i suradnici: Farmakoterapijski priručnik, peto izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2007: 527-540.
- 16) British medical association, Royal pharmaceutical society of Great Britain: British National Formulary 59 March 2010, 59th Revised edition, BMJ Group and Pharmaceutical Press, London, 2010: 208-221.
- 17) Baza podatkov o zdravilih (BPZ online) URL: <http://www.zdravila.net/> (dostop: september 2010).
- 18) Mouri A, Noda Y, Enomoto N, Nabeshima T: Phencyclidine animal models of schizophrenia: Approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochemistry international* 2007; 51: 173-184.
- 19) Meyer JM, Simpson GM: From chlorpromazine to Olanzapine: A Brief History of Antipsychotics. *Psychiatric services* 1997; 48 (9): 1137-1139.
- 20) Liljefors T, Krogsgaard-Larsen P, Madsen U: Textbook of drug design and discovery, Third edition, Taylor & Francis, London, New York, 2002: 302-312.
- 21) Rijcken CAW, Tobi H, Vergouwen ACM, Jong-van den Berg LTW: Refill rate of antipsychotic drugs: an easy and inexpensive method to monitor patient's compliance by using computerised pharmacy data. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2004; 13: 365-370.
- 22) Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC: Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *The annals of pharmacotherapy* 2006; 40: 1280-1288.
- 23) Chow M: Measuring prescription adherence for pharmaceutical prescription refills. *Wharton research scholars journal* 2006.
- 24) Spoelstra JA, Stolk RP, Heerdink ER, Klungel OH, Erksen JA, Leufkens HGM, Grobbee DE: Refill compliance in type 2 diabetes mellitus; a predictor of switching therapy? *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2003; 12: 121-127.
- 25) Camer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK: Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *International society for pharmacoconomics and outcomes research* 2008; 11 (1): 44-47.

- 26) Steiner JF, Prochazka AV: The assesment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity and applications. *Journal of clinical epidemiology* 1997; 50 (1): 105-116.
- 27) 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.
- 28) Sikka R, Xia F, Aubert RE: Estimating medication persistency using administrative claims data. *The American journal of managed care* 2005; 11 (7): 449-457.
- 29) 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: 384-388.
- 30) Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Brenner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M: A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *International society for pharmacoconomincs and outcomes research* 2007; 10 (1): 3-12.
- 31) Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP: Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 1996; 22 (3): 413-430.
- 32) Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ: Psychiatric comorbidities in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2009; 35 (2): 383-402.
- 33) Singh A, Ghazvini P, Robertson N, Massey AJ, Kirksey O, Honeywell MS: Sleep disturbances in patients with psychiatric illnesses. *Journal of pharmacy practice* 2006; 19 (6): 369-378.
- 34) Goodwin RD, Amador XF, Malaspina D, Yale SA, Goetz RR, Gorman JM: Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. *Schizophrenia research* 2003; 61: 89-95.
- 35) Goodwin RD, Lyons JS, McNally RJ: Panic attacks in schizophrenia. *Schizophrenia research* 2002; 58: 213-220.
- 36) Bayle FJ, Krebs MO, Epelbaum C, Levy D, Hardy P: Clinical features of panic attacks in schizophrenia. *European psychiatry* 2001; 16: 349-353.
- 37) Poyurovsky M, Hramonkov S, Isakov V, Rauchverger B, Modai I, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A: Obsessive-compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry research* 2001; 102: 49-57.
- 38) Tibbo P, Kroetsch M, Chue P, Warneke L: Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 2000; 34:139-146.

- 39) Mulholland C, Lynch G, King, DJ, Cooper SJ: A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2003; 17(1): 107–112.
- 40) Collins AA, Remington G, Coulter K, Birkett K: Depression in schizophrenia: a comparison of three measures. *Schizophrenia Research* 1996; 20: 205-209.
- 41) Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S, Horiguchi J, Nagao M: Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. *Psychiatry Research* 2002; 109: 137–142.
- 42) Hofstetter J, Lysaker PF, Mayeda AR: Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC psychiatry* 2005; 5 (13): 1-5.
- 43) Robson D, Gray R: Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *International journal of nursing studies* 2007; 44: 457-466.
- 44) Pečar-Čad S, Hribovšek T: Register zdravil Republike Slovenije VII; Ministrstvo za zdravstvo: Urad Republike Slovenije za zdravila: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2002.
- 45) Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije VIII; Ministrstvo za zdravstvo: Urad Republike Slovenije za zdravila: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2003.
- 46) Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije VIII; Ministrstvo za zdravstvo: Urad Republike Slovenije za zdravila: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2005.
- 47) Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije VIII; Ministrstvo za zdravstvo: Urad Republike Slovenije za zdravila: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2007.
- 48) Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije VIII; Ministrstvo za zdravstvo: Urad Republike Slovenije za zdravila: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; Ljubljana 2008.
- 49) Uradni list Republike Slovenije URL: <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200330&stevilka=1237> (dostop: avgust 2010).
- 50) Uradni list Republike Slovenije URL: <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200359&stevilka=2955> (dostop: avgust 2010).

- 51) Inštitut za varovanje zdravja URL: http://www.ivz.si/?ni=137&pi=5&_5_Filename=1674.pdf&_5_MediaId=1674&_5_AutoResize=false&pl=137-5.3 (dostop: avgust 2010)
- 52) Turner MS, Stewart DW: Review of the evidence for the longterm efficacy of atypical antipsychotic agents in the treatment of patients with schizophrenia and related psychoses. *Journal of psychopharmacology* 2006; 20 (6): 20-37.
- 53) Huang BH, Hsia CP, Chen CY: Sulpiride induced torsade de pointes. *International journal of cardiology* 2007; 118: 100-102.
- 54) Twaites BR, Wilton LV, Shakir SAW: The safety of quetiapine: the results of post-marketing surveillance study of 1728 patients in England. *Journal of psychopharmacology* 2007; 21: 392-400.
- 55) Statistični urad Republike Slovenije URL: http://www.stat.si/tema_demografsko_prebivalstvo.asp (dostop: avgust 2010).
- 56) Svetovna zdravstvena organizacija: Gender Differences in the Epidemiology of Affective Disorders and Schizophrenia URL: http://www.who.int/mental_health/resources/schizophrenia/en/index.html (dostop: avgust 2010).
- 57) Inštitut za varovanje zdravja: Duševno dravje v Sloveniji URL: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=11&pi=5&_5_id=31&_5_PageIndex=0&_5_groupId=179&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=11-5.0. (dostop: avgust 2010).
- 58) Bromet EJ, Fenning S: Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Society of biological psychiatry* 1999; 46: 871-881.
- 59) Statistični urad Republike Slovenije URL: http://www.stat.si/pxweb/Database/Dem_soc/07_trg_dela/05_akt_preb_po_regis_virih/01_07009_aktivno_preb_mesecno/01_07009_aktivno_preb_mesecno.asp (dostop: avgust 2010).
- 60) Statistični urad Republike Slovenije URL: <http://www.stat.si/letopis/LetopisPrvaStran.aspx?leto=2008&jezik=si> (dostop: avgust 2010).
- 61) Ranceva N, Ashraf W, Odelola D: Antipsychotic polypharmacy ant Birch Hill hospital: incidence and adherence to guidelines. *Journal od clinical phramacology* 2010; 50: 699-704.

- 62) Malone M, Carnahan RM, Kutscher EC: Antipsychotic medication use in the elderly patients. *Journal of pharmacy practice* 2007; 20 (4): 318-326.
- 63) Chan J, Sweeting M: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *Journal of Psychopharmacology* 2007; 21 (6): 657-664.
- 64) Englisch S, Knopf U, Scharnholtz B, Kuwilsky A, Deuschle M, Zink M: Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *Journal of Psychopharmacology* 2009; 23 (8): 875-882.
- 65) Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, Davidson JRT: Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Journal of Psychopharmacology* 2002; 16 (4): 365-368.
- 66) Mazeh D, Bodner E, Weizman R, Delayahu Y, Cholostoy A, Martin T, Barak Y: *International Journal of Social Psychiatry* 2009; 55 (3): 198-202.
- 67) Haw C, Stubbs J: Benzodiazepines -- a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *Journal of Psychopharmacology* 2007; 21 (6): 645-649.
- 68) Hardy P, Payan C, Bisserbe JC, Lepine JP: Anxiolytic and hypnotic use in 376 psychiatric inpatients. *European psychiatry* 1999; 17: 1-9.

PRILOGA – Postopki

PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – KOLIČINSKA ANALIZA

Postopek 1

Izbor receptov, na katerih so bili predpisani antipsihotiki.

```
GET FILE="C:/BAZE/baza2002.sav".
```

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

```
STRING ATC_nova (A4).
```

```
EXECUTE .
```

```
COMPUTE ATC_nova=ATCaktual.
```

```
EXECUTE.
```

```
SELECT IF ATC_nova="N05A".
```

```
EXECUTE.
```

```
SELECT IF NOT ATCaktual="N05AN01".
```

```
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

Postopek 2

Število izdanih receptov v posameznem letu analize glede na vrsto recepta.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

```
FREQUENCIES VARIABLE=BARVARp
```

```
/ORDER=ANALYSIS.
```

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

```
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

Postopek 3

Analiza deleža učinkovin glede na ATC oznako.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

```
SORT CASES BY ATCaktual.
```

```
SPLIT FILE LAYERED BY ATCaktual.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=BARVARp
```

```
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

Postopek 4a

Število oseb v posameznem letu, ki so prejele vsaj en recept z antipsihotikom.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

```
SORT CASES oseba (A).  
MATCH FILES/FILE=* /BY oseba  
/FIRST=prvi  
/LAST=zadnji.  
EXECUTE.  
FILTER by prvi.  
FREQUENCIES VARIABLES=SPOloseba  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

Postopek 4b**Povprečna starost oseb, povprečna starost moških in žensk, ki so prejele vsaj en recept z antipsihotikom.**

```
SORT CASES BY oseba(A) ATC_nova(A).  
MATCH FILES/FILE=*/by oseba  
/FIRST=prvi2  
/LAST=zadnji2.  
VARIABLE LABELS prvi2 "oseba se prvič pojavi"/zadnji2 "oseba se zadnjič pojavi".  
VALUE LABELS prvi2 0 "podvojen primer" 1 "prvi primer" / zadnji2 0 "povdvojen  
primer" 1 "zadnji primer".  
VARIABLE LABELS prvi2 (ORDINAL) / zadnji2 (ORDINAL).
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=prvi2.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE STAROSToseba=2002 - LETOoseba.  
EXECUTE.
```

```
RECODE STAROSToseba (0 thru 40=3) (41 thru 50=4) (51 thru 60=5) (61 thru 70=6) (71  
thru 80=7) (81 thru 90=8) (91 thru 200=9)  
INTO STskupina1.
```

```
VARIABLE LABELS STskupina1 "starostna skupina1".  
VALUE LABELS STskupina1 3 "pod 40 let" 4 "med 41 in 50 let" 5 "med 51 in 60 let" 6  
"med 61 in 70 let" 7 "med 71 in 80 let" 8 "med 81 in 90 let" 9 "več kot 90 let".  
EXECUTE.
```

```
FILTER by prvi2.
```

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

/ORDER ANALYSIS.

SORT CASES BY SPOLoseba.
SPLIT FILE LAYERED BY SPOLoseba.
FREQUENCIES VARIABLES = STAROSToseba
/STATISTICS = MAXIMUM MINIMUM MEAN MEDIAN STDDEV
/ORDER ANALYSIS.
SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY STskupina1.
SPLIT FILE LAYERED BY STskupina1.
FREQUENCIES VARIABLES = SPOLoseba
/STATISTICS = MAXIMUM MINIMUM MEAN MEDIAN STDDEV
/ORDER ANALYSIS.
SPLIT FILE OFF.

SORT CASES BY STATREGoseba.
SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.

FREQUENCIES VARIABLES=SPOLoseba STskupina1 /ORDER=ANALYSIS.
SPLIT FILE OFF.
FILTER OFF.
USE ALL.

Postopek 5

Delitev oseb v starostne skupine glede na letnico rojstva.

GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".

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

COMPUTE STskupina=0.
IF LETOoseba<1900 STskupina=1.
IF (LETOoseba>=1900 AND LETOoseba<1910) STskupina=2.
IF (LETOoseba>=1910 AND LETOoseba<1920) STskupina=3.
IF (LETOoseba>=1920 AND LETOoseba<1930) STskupina=4.
IF (LETOoseba>=1930 AND LETOoseba<1940) STskupina=5.
IF (LETOoseba>=1940 AND LETOoseba<1950) STskupina=6.
IF (LETOoseba>=1950 AND LETOoseba<1960) STskupina=7.
IF (LETOoseba>=1960 AND LETOoseba<1970) STskupina=8.
IF (LETOoseba>=1970 AND LETOoseba<1980) STskupina=9.
IF (LETOoseba>=1980 AND LETOoseba<1990) STskupina=10.
IF (LETOoseba>=1990 AND LETOoseba<2000) STskupina=11.
IF LETOoseba>=2000 STskupina=12.
EXECUTE .

FREQUENCIES VARIABLES=STskupina

```
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

Postopek 6

Število oseb v posameznih regijah, ki so prejele vsaj en recept z antipsihotikom.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

Filter by prvi.

```
FREQUENCIES VARIABLES=STATREGoseba
```

```
/ORDER=ANALYSIS.
```

Filter off.

Use all.

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbku_2002_M.sav".
```

Postopek 7

Uvedba nove spremenljivke ATC_nova za posamezno učinkovino v obliki dvomestne številke.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki/2003/dbku_2003_M.sav".
```

```
RECODE ATCaktual
```

```
("N05AA02"=10) ("N05AA03"=11) ("N05AB02"=12) ("N05AC02"=13)
```

```
("N05AD01"=14) ("N05AE04"=15) ("N05AF01"=16) ("N05AF05"=17)
```

```
("N05AH02"=18) ("N05AH03"=19) ("N05AH04"=20) ("N05AL01"=21)
```

```
("N05AL05"=22) ("N05AX08"=24) ("N05AX12"=25) ("N05AX13"=26)
```

```
INTO ATCnova.
```

```
EXECUTE.
```

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

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2003/dbku_2003_M.sav".
```

Postopek 8

Število učinkovin, ki so bile izdane eni osebi na isti dan.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki/2003/dbku_2003_M.sav".
```

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

```
EXECUTE.
```

```
COMPUTE stZU=1.
```

```
IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja) &
```

```
ATCnova=LAG(ATCnova)) stZU=0.
```

```
EXECUTE .
```

AGGREGATE

/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES

/BREAK=oseba DATUMizdaja

/stZU_sum=SUM(stZU).

EXECUTE.

COMPUTE istiDATUM=1.

IF (oseba=LAG(oseba) & DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja)) istiDATUM=0.

COMPUTE stZUizdaja=0.

IF istiDATUM=1 stZUizdaja=stZU_sum.

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=stZUizdaja

/order=ANALYSIS.

EXECUTE.

SAVE OUTFILE="C:/Baze/Antipsihotiki/2003/kombinacija_1.sav".

GET FILE="C:/Baze/Antipsihotiki/2003/kombinacija_1.sav".

SELECT IF stZU_sum=1.

EXECUTE .

SELECT IF NOT stZU=0.

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual

/ORDER =ANALYSIS.

EXECUTE.

SAVE OUTFILE="C:/Baze/Antipsihotiki/2003/kombinacija_ene.sav".

GET FILE="C:/Baze/Antipsihotiki/2003/kombinacija_1.sav".

SELECT IF stZU_sum=2.

EXECUTE.

SELECT IF NOT stZU=0.

EXECUTE.

PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA ZDRAVLJENJA

Postopek 9

Izbor oseb, ki so v letu 2003 prvič prejele antipsihotik in ga v letu 2002 niso prejele.

ADD FILES

/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2002\dbku_2002_M.sav"

/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2003\dbku_2003_M.sav"

/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2004\dbku_2004_M.sav"

/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2005\dbku_2005_M.sav"

/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2006\dbku_2006_M.sav"

```
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2007\dbku_2007_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2008\dbku_2008_M.sav".
```

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

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

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

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ZACETEKterapija=MIN(LETO).
```

```
SAVE OUTFILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\vse.sav".
```

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\vse.sav".  
SELECT IF (ZACETEKterapija =2003).  
EXECUTE.
```

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

```
SAVE OUTFILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\zacetek_2003.sav".
```

Postopek 10

Nova podatkovna zbirka izdanih receptov od leta 2003-2008, ki jih je prejela skupina oseb leta 2003.

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\zacetek_2003.sav".
```

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

```
DO IF prvi=1.  
COMPUTE stZU=1.  
ELSE.  
COMPUTE stZU=stZU+1.  
END IF.  
LEAVE stZU.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE
```

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

```
SAVE OUTFILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_1.sav".
```

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_1.sav".  
SELECT IF stZU_sum=1.  
EXECUTE.
```

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

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_1.sav".
```

```
SELECT IF stZU_sum>1.  
EXECUTE.
```

```
MATCH FILES/FILE=*/BY oseba DATUMizdaja  
/FIRST=prvi_1  
/LAST=zadnji_1.  
EXECUTE.
```

```
DO IF prvi_1=1.  
COMPUTE stZUistiDAN=1.  
ELSE.  
COMPUTE stZUistiDAN=stZUistiDAN+1.  
END IF.  
LEAVE stZUistiDAN.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/stZUistiDAN_sum=SUM(stZUistiDAN).
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/stZUistiDAN_sum_max=MAX(stZUistiDAN_sum).
```

```
SAVE OUTFILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_2.sav".
```

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_2.sav".  
SELECT IF stZUistiDAN_sum_max=1.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE ISTAzu=1.  
IF prvi=1 ISTAzu=0.
```



```
IF oseba=LAG(oseba) AND ATCaktual=LAG(ATCaktual) ISTAzu=0.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ISTAzu_sum=SUM(ISTAzu).
```

```
SAVE OUTFILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_3.sav".
```

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_3.sav".  
SELECT IF ISTAzu_sum=0.  
EXECUTE.
```

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

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_3.sav".  
SELECT IF ISTAzu_sum>0.  
EXECUTE.
```

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

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_2.sav".  
SELECT IF stZUistiDAN_sum_max>1.  
EXECUTE.
```

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

Postopek 11

Učinkovine, ki jih je skupina oseb leta 2003 prejela samo enkrat.

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_1.sav".  
SELECT IF stZU_sum=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 12

Učinkovine, ki jih je skupina oseb leta 2003 prejela večkrat v obliki monoterapije.

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_3.sav".  
  
SELECT IF ISTAzu_sum=0.  
EXECUTE.
```

```

MATCH FILES/FILE=*/BY oseba
/FIRST=prvi
/LAST=zadnji.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
FILTER by prvi.
FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual
/ORDER=ANALYSIS.
FILTER OFF.
USE ALL.

```

Postopek 13

Število zamenjav terapije pri osebah skupine oseb leta 2003, ki so bile na monoterapiji z zamenjavo učinkovine.

```

GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_3.sav".
SELECT IF ISTAzu_sum>0.
EXECUTE.

```

```

RECODE ATCaktual
("N05AA02"=10)      ("N05AA03"=11)      ("N05AB02"=12)      ("N05AC02"=13)
("N05AD01"=14)      ("N05AE04"=15)      ("N05AF01"=16)      ("N05AF05"=17)
("N05AH02"=18)      ("N05AH03"=19)      ("N05AH04"=20)      ("N05AL01"=21)
("N05AL05"=22)      ("N05AN01"=23)      ("N05AX08"=24)      ("N05AX12"=25)
("N05AX13"=26)
INTO ATCnova.
EXECUTE.

```

```

DO IF oseba=LAG(oseba).
COMPUTE ATCnova_2=LAG(ATCnova).
END IF.
EXECUTE.

```

```

COMPUTE Razlicna=0.
IF (ATCnova<>ATCnova_2) Razlicna=1.
EXECUTE.

```

```

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/Razlicna_sum=SUM(Razlicna).

```

```

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

```

Filter by prvi.

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

Postopek 14

Najpogostejše zamenjave učinkovin pri osebah skupine oseb leta 2003, ki so bile na monoterapiji z zamenjavo učinkovine.

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\vse\2003_3.sav".  
SELECT IF ISTAzu_sum>0.  
EXECUTE.
```

```
DO IF oseba=LAG(oseba).  
COMPUTE ATCnova_2=LAG(ATCnova).  
END IF.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE Razlicna=0.  
IF (ATCnova<>ATCnova_2) Razlicna=1.  
EXECUTE.
```

```
SELECT IF Razlicna=1.  
EXECUTE.
```

```
STRING ATC_zamenjava (A4) ATCnova_str (A2) ATCnova_2_str (A2).  
COMPUTE ATCnova_str = STRING(ATCnova, F2.0).  
COMPUTE ATCnova_2_str = STRING(ATCnova_2, F2.0).  
COMPUTE ATC_zamenjava=CONCAT(LTRIM(RTRIM( ATCnova_2_str)),  
LTRIM(RTRIM(ATCnova_str))).  
EXECUTE.
```

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

PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA VZTRAJANJA NA TERAPIJI

Postopek 15 in Postopek 16

Analiza časa do prekinitve terapije z antipsihotiki.

```
ADD FILES  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2002\dbku_2002_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2003\dbku_2003_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2004\dbku_2004_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2005\dbku_2005_M.sav"
```

```
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2006\dbku_2006_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2007\dbku_2007_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2008\dbku_2008_M.sav".
```

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

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

```
DO IF prvi=1.  
COMPUTE stZU=1.  
ELSE.  
COMPUTE stZU=stZU+1.  
END IF.  
LEAVE stZU.  
EXECUTE.
```

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

```
SELECT IF stZU_sum>1.  
EXECUTE.
```

```
MATCH FILES/FILE=*/BY oseba DATUMizdaja  
/FIRST=prvi_1  
/LAST=zadnji_1.  
EXECUTE.
```

```
DO IF prvi_1=1.  
COMPUTE stZUistiDAN=1.  
ELSE.  
COMPUTE stZUistiDAN=stZUistiDAN+1.  
END IF.  
LEAVE stZUistiDAN.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/stZUistiDAN_sum=SUM(stZUistiDAN).
```

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

```
/stZUistiDAN_sum_max=MAX(stZUistiDAN_sum).
```

```
SELECT IF stZUistiDAN_sum_max=1.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE ISTAzu=1.  
IF prvi=1 ISTAzu=0.  
IF oseba=LAG(oseba) AND ATCaktual=LAG(ATCaktual) ISTAzu=0.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ISTAzu_sum=SUM(ISTAzu).
```

```
SELECT IF ISTAzu_sum=0.  
EXECUTE.
```

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

```
SAVE OUTFILE="C:\Baze\Antipsihotiki\Cas\povprecni.sav".
```

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\Cas\povprecni.sav".
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES OVERWRITE = YES  
/BREAK = oseba  
/yearOfFirstIssue = MIN(LETO).
```

```
COMPUTE dummyGroup = 0.  
COMPUTE censoredGroup = 0.  
COMPUTE datumSum = 0.  
COMPUTE days = 0.  
COMPUTE lastDate = 0.  
FORMATS days(F10.0).  
FORMATS datumSum(F10.0).  
FORMATS censoredGroup(F1.0).  
FORMATS lastDate(DATE).  
EXECUTE.
```

```
SORT CASES by oseba(A) DATUMMizdaja(D).
```

```
DO IF oseba = LAG(oseba).  
COMPUTE DATUMnaslednji = LAG(DATUMMizdaja).  
END IF.  
EXECUTE.
```

FORMATS DATUMnaslednji(DATE).

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

COMPUTE days = DATEDIFF(DATUMnaslednji, DATUMizdaja, "days").
EXECUTE.

DO IF MISSING(DATUMnaslednji).
COMPUTE dummyGroup = -1.
COMPUTE #tempvar = 0.
COMPUTE days = 0.
ELSE IF days >270.
COMPUTE #tempvar = #tempvar + 1.
COMPUTE dummyGroup = -10.
ELSE.
COMPUTE dummyGroup = #tempvar.
END IF.
EXECUTE.

AGGREGATE

/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES OVERWRITE = YES
/BREAK = oseba dummyGroup
/datumSum = SUM(days)
/lastDate = LAST(DATUMnaslednji).

DO IF (dummyGroup = -1 AND LAG(dummyGroup) <> -10).
COMPUTE lastDate = LAG(lastDate).
END IF.
EXECUTE.

DO IF (lastDate > DATE.MDY(06, 30, 2008) AND dummyGroup <> -10).
COMPUTE censoredGroup = 1.
ELSE.
COMPUTE censoredGroup = 0.
END IF.
EXECUTE.

USE ALL.

COMPUTE filter_\$=((dummyGroup<>- 1) AND (dummyGroup<>-10)).
VARIABLE LABEL filter_\$ '(dummyGroup<>- 1) AND (dummyGroup<>-10)
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMAT filter_\$ (f1.0).
FILTER BY filter_\$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=days
/STATISTICS=MEAN MEDIAN
/ORDER=ANALYSIS.

FILTER OFF.

USE ALL.

* select only those subjects, who have started therapy after 01. 01. 2003

DO IF (dummyGroup = -1 OR dummyGroup = -10).

COMPUTE dummyGroup = LAG(dummyGroup).

END IF.

EXECUTE.

AGGREGATE

/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES OVERWRITE = YES

/BREAK = oseba dummyGroup

/firstDate = FIRST(DATUMizdaja).

SELECT IF NOT(firstDate < DATE.MDY(01, 01, 2003)).

EXECUTE.

COMPUTE age = yearOfFirstIssue - LETOoseba.

EXECUTE.

SELECT IF (age > 15 AND age < 66).

EXECUTE.

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

MATCH FILES FILE = *

/BY oseba dummyGroup

/FIRST=prvi10

/LAST=zadnji10.

EXECUTE.

FILTER by prvi10.

COMPUTE SUMterapija=datumSum+70.

EXECUTE.

KM SUMterapija

/STATUS=censoredGroup(0)

/PRINT MEAN

/PLOT SURVIVAL LOGSURV.

Postopek 17

Analiza časa do prekinitve terapije prve epizode z antipsihotiki.

ADD FILES

```
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2002\dbku_2002_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2003\dbku_2003_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2004\dbku_2004_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2005\dbku_2005_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2006\dbku_2006_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2007\dbku_2007_M.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2008\dbku_2008_M.sav".
```

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

AGGREGATE

```
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ZACETEKterapija=MIN(LETO).
```

SELECT IF (ZACETEKterapija =2006).
EXECUTE.

MATCH FILES/FILE=*/BY oseba

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

```
DO IF prvi=1.  
COMPUTE stZU=1.  
ELSE.  
COMPUTE stZU=stZU+1.  
END IF.  
LEAVE stZU.  
EXECUTE.
```

AGGREGATE

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

SELECT IF stZU_sum>1.
EXECUTE.

MATCH FILES/FILE=*/BY oseba DATUMizdaja

```
/FIRST=prvi_1  
/LAST=zadnji_1.  
EXECUTE.
```

```
DO IF prvi_1=1.  
COMPUTE stZUistiDAN=1.  
ELSE.
```



```
COMPUTE stZUistiDAN=stZUistiDAN+1.  
END IF.  
LEAVE stZUistiDAN.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/stZUistiDAN_sum=SUM(stZUistiDAN).
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/stZUistiDAN_sum_max=MAX(stZUistiDAN_sum).
```

```
SELECT IF stZUistiDAN_sum_max=1.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE ISTAzu=1.  
IF prvi=1 ISTAzu=0.  
IF oseba=LAG(oseba) AND ATCaktual=LAG(ATCaktual) ISTAzu=0.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ISTAzu_sum=SUM(ISTAzu).
```

```
SELECT IF ISTAzu_sum=0.  
EXECUTE.
```

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

```
COMPUTE dummyGroup = 0.  
COMPUTE censoredGroup = 0.  
COMPUTE datumSum = 0.  
COMPUTE days = 0.  
COMPUTE lastDate = 0.  
FORMATS days(F10.0).  
FORMATS datumSum(F10.0).  
FORMATS censoredGroup(F1.0).  
FORMATS lastDate(DATE).  
EXECUTE.
```

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

```
DO IF oseba = LAG(oseba).  
COMPUTE DATUMnaslednji = LAG(DATUMizdaja).
```

```
END IF.  
EXECUTE.
```

```
FORMATS DATUMnaslednji(DATE).
```

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

```
COMPUTE days = DATEDIFF(DATUMnaslednji, DATUMizdaja, "days").  
EXECUTE.
```

```
DO IF MISSING(DATUMnaslednji).  
  COMPUTE dummyGroup = -1.  
  COMPUTE #tempvar = 0.  
  COMPUTE days = 0.  
  ELSE IF days > 180.  
    COMPUTE #tempvar = #tempvar + 1.  
    COMPUTE dummyGroup = -10.  
  ELSE.  
    COMPUTE dummyGroup = #tempvar.  
  END IF.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE
```

```
  /OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES OVERWRITE = YES  
  /BREAK = oseba dummyGroup  
  /datumSum = SUM(days)  
  /lastDate = LAST(DATUMnaslednji).
```

```
DO IF (dummyGroup = -1 AND LAG(dummyGroup) <> -10).  
  COMPUTE lastDate = LAG(lastDate).  
END IF.  
EXECUTE.
```

```
DO IF (lastDate > DATE.MDY(07, 31, 2008) AND dummyGroup <> -10).  
  COMPUTE censoredGroup = 1.  
  ELSE.  
    COMPUTE censoredGroup = 0.  
  END IF.  
EXECUTE.
```

```
DO IF (dummyGroup = -1 OR dummyGroup = -10).  
  COMPUTE dummyGroup = LAG(dummyGroup).  
  END IF.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE age = 2006 - LETOoseba.  
EXECUTE.
```

```
SELECT IF (age > 15 AND age < 66).
```

EXECUTE.

SELECT IF dummyGroup=0.
EXECUTE.

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

MATCH FILES FILE = *
/BY oseba dummyGroup
/FIRST=prvi10
/LAST=zadnji10.
EXECUTE.

FILTER by prvi10.

COMPUTE SUMterapija=datumSum+67.
EXECUTE.

KM SUMterapija
/STATUS=censoredGroup(0)
/PRINT MEAN
/PLOT SURVIVAL LOGSURV.

Postopek 18

Analiza časa do prekinitve terapije s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki.

GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\Cas\povprecni.sav".

AGGREGATE
/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES OVERWRITE = YES
/BREAK = oseba
/yearOfFirstIssue = MIN(LETO).

COMPUTE dummyGroup = 0.
COMPUTE censoredGroup = 0.
COMPUTE datumSum = 0.
COMPUTE days = 0.
COMPUTE lastDate = 0.
FORMATS days(F10.0).
FORMATS datumSum(F10.0).
FORMATS censoredGroup(F1.0).
FORMATS lastDate(DATE).
EXECUTE.

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

DO IF oseba = LAG(oseba).

```
COMPUTE DATUMnaslednji = LAG(DATUMMizdaja).
END IF.
EXECUTE.
```

```
FORMATS DATUMnaslednji(DDMMYY).
```

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

```
COMPUTE days = DATEDIFF(DATUMnaslednji, DATUMMizdaja, "days").
EXECUTE.
```

```
DO IF MISSING(DATUMnaslednji).
COMPUTE dummyGroup = -1.
COMPUTE #tempvar = 0.
COMPUTE days = 0.
ELSE IF days > 180.
COMPUTE #tempvar = #tempvar + 1.
COMPUTE dummyGroup = -10.
ELSE.
COMPUTE dummyGroup = #tempvar.
END IF.
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE
/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES OVERWRITE = YES
/BREAK = oseba dummyGroup
/datumSum = SUM(days)
/lastDate = LAST(DATUMnaslednji).
```

```
DO IF (dummyGroup = -1 AND LAG(dummyGroup) <> -10).
COMPUTE lastDate = LAG(lastDate).
END IF.
EXECUTE.
```

```
DO IF (lastDate > DATE.MDY(08, 16, 2008) AND dummyGroup <> -10).
COMPUTE censoredGroup = 1.
ELSE.
COMPUTE censoredGroup = 0.
END IF.
EXECUTE.
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((dummyGroup<>- 1) AND (dummyGroup<>-10)).
VARIABLE LABEL filter_$ '(dummyGroup<>- 1) AND (dummyGroup<>-10)
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=days  
/STATISTICS=MEAN MEDIAN  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.
```

* select only those subjects, who have started therapy after 01. 01. 2003

```
DO IF (dummyGroup = -1 OR dummyGroup = -10).  
COMPUTE dummyGroup = LAG(dummyGroup).  
END IF.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES OVERWRITE = YES  
/BREAK = oseba dummyGroup  
/firstDate = FIRST(DATUMizdaja).
```

```
SELECT IF NOT(firstDate < DATE.MDY(01, 01, 2003)).  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE age = yearOfFirstIssue - LETOoseba.  
EXECUTE.
```

```
SELECT IF (age > 15 AND age < 66).  
EXECUTE.
```

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

```
MATCH FILES FILE = *  
/BY oseba dummyGroup  
/FIRST=prvi10  
/LAST=zadnji10.  
EXECUTE.
```

```
FILTER by prvi10.
```

```
COMPUTE SUMterapija=datumSum+67.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE TA=0.  
IF ATCaktual="N05AA02" TA=0.  
IF ATCaktual="N05AA03" TA=0.  
IF ATCaktual="N05AB02" TA=0.  
IF ATCaktual="N05AC02" TA=0.
```

```
IF ATCaktual="N05AD01" TA=0.
IF ATCaktual="N05AA02" TA=0.
IF ATCaktual="N05AE04" TA=0.
IF ATCaktual="N05AF01" TA=0.
IF ATCaktual="N05AF05" TA=0.
IF ATCaktual="N05AH02" TA=1.
IF ATCaktual="N05AH03" TA=1.
IF ATCaktual="N05AH04" TA=1.
IF ATCaktual="N05AL01" TA=1.
IF ATCaktual="N05AL05" TA=1.
IF ATCaktual="N05AX08" TA=1.
IF ATCaktual="N05AX12" TA=1.
IF ATCaktual="N05AX13" TA=1.
EXECUTE.
```

```
KM SUMterapija BY TA
/STATUS=censoredGroup(0)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

PREDPISOVANJE ANTIPSIHOTIKOV – ANALIZA KOMEDIKACIJE

Postopek 19

Analiza časa do prekinitve terapije prve epizode s tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki.

```
ADD FILES
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2002\dbku_2002_M.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2003\dbku_2003_M.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2004\dbku_2004_M.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2005\dbku_2005_M.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2006\dbku_2006_M.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2007\dbku_2007_M.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2008\dbku_2008_M.sav".
```

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

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/ZACETEKterapija=MIN(LETO).
```

```
SELECT IF (ZACETEKterapija =2006).
EXECUTE.
```

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

```
DO IF prvi=1.
COMPUTE stZU=1.
ELSE.
COMPUTE stZU=stZU+1.
END IF.
LEAVE stZU.
EXECUTE.
```

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

```
SELECT IF stZU_sum>1.
EXECUTE.
```

```
MATCH FILES/FILE=*/BY oseba DATUMizdaja
/FIRST=prvi_1
/LAST=zadnji_1.
EXECUTE.
```

```
DO IF prvi_1=1.
COMPUTE stZUistiDAN=1.
ELSE.
COMPUTE stZUistiDAN=stZUistiDAN+1.
END IF.
LEAVE stZUistiDAN.
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba DATUMizdaja
/stZUistiDAN_sum=SUM(stZUistiDAN).
```

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/stZUistiDAN_sum_max=MAX(stZUistiDAN_sum).
```

```
SELECT IF stZUistiDAN_sum_max=1.
EXECUTE.
```

```
COMPUTE ISTAzu=1.
```

```
IF prvi=1 ISTAzu=0.  
IF oseba=LAG(oseba) AND ATCaktual=LAG(ATCaktual) ISTAzu=0.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ISTAzu_sum=SUM(ISTAzu).
```

```
SELECT IF ISTAzu_sum=0.  
EXECUTE.
```

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

```
COMPUTE dummyGroup = 0.  
COMPUTE censoredGroup = 0.  
COMPUTE datumSum = 0.  
COMPUTE days = 0.  
COMPUTE lastDate = 0.  
FORMATS days(F10.0).  
FORMATS datumSum(F10.0).  
FORMATS censoredGroup(F1.0).  
FORMATS lastDate(DATE).  
EXECUTE.
```

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

```
DO IF oseba = LAG(oseba).  
COMPUTE DATUMnaslednji = LAG(DATUMizdaja).  
END IF.  
EXECUTE.
```

```
FORMATS DATUMnaslednji(DATE).
```

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

```
COMPUTE days = DATEDIFF(DATUMnaslednji, DATUMizdaja, "days").  
EXECUTE.
```

```
DO IF MISSING(DATUMnaslednji).  
COMPUTE dummyGroup = -1.  
COMPUTE #tempvar = 0.  
COMPUTE days = 0.  
ELSE IF days > 180.  
COMPUTE #tempvar = #tempvar + 1.  
COMPUTE dummyGroup = -10.  
ELSE.  
COMPUTE dummyGroup = #tempvar.
```


END IF.
EXECUTE.

AGGREGATE
/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES OVERWRITE = YES
/BREAK = oseba dummyGroup
/datumSum = SUM(days)
/lastDate = LAST(DATUMnaslednji).

DO IF (dummyGroup = -1 AND LAG(dummyGroup) <> -10).
COMPUTE lastDate = LAG(lastDate).
END IF.
EXECUTE.

DO IF (lastDate > DATE.MDY(08, 16, 2008) AND dummyGroup <> -10).
COMPUTE censoredGroup = 1.
ELSE.
COMPUTE censoredGroup = 0.
END IF.
EXECUTE.

DO IF (dummyGroup = -1 OR dummyGroup = -10).
COMPUTE dummyGroup = LAG(dummyGroup).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE age = 2006 - LETOoseba.
EXECUTE.

SELECT IF (age > 15 AND age < 66).
EXECUTE.

SELECT IF dummyGroup=0.
EXECUTE.

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

MATCH FILES FILE = *
/BY oseba dummyGroup
/FIRST=prvi10
/LAST=zadnji10.
EXECUTE.

FILTER by prvi10.

COMPUTE SUMterapija=datumSum+67.
EXECUTE.

```
COMPUTE TA=0.
IF ATCaktual="N05AA02" TA=0.
IF ATCaktual="N05AA03" TA=0.
IF ATCaktual="N05AB02" TA=0.
IF ATCaktual="N05AC02" TA=0.
IF ATCaktual="N05AD01" TA=0.
IF ATCaktual="N05AA02" TA=0.
IF ATCaktual="N05AE04" TA=0.
IF ATCaktual="N05AF01" TA=0.
IF ATCaktual="N05AF05" TA=0.
IF ATCaktual="N05AH02" TA=1.
IF ATCaktual="N05AH03" TA=1.
IF ATCaktual="N05AH04" TA=1.
IF ATCaktual="N05AL01" TA=1.
IF ATCaktual="N05AL05" TA=1.
IF ATCaktual="N05AX08" TA=1.
IF ATCaktual="N05AX12" TA=1.
IF ATCaktual="N05AX13" TA=1.
EXECUTE.
```

```
KM SUMterapija BY TA
/STATUS=censoredGroup(0)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

Postopek 20a

Nova podatkovna zbirka vseh receptov za posamezna leta, ki so bili predpisani osebam na terapiji z antipsihotiki.

```
GET FILE="C:/BAZE/baza2002.sav".
```

```
SELECT IF NOT ATCaktual="N05AN01".
EXECUTE.
```

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

```
STRING ATC_nova (A4).
EXECUTE .
```

```
COMPUTE ATC_nova=ATCaktual.
EXECUTE.
```

```
COMPUTE antipsihotik=0.
IF ATC_nova="N05A" antipsihotik=1.
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/antipsihotik_sum=SUM(antipsihotik).
```

```
SELECT IF antipsihotik_sum>0.
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbkomed.sav".
```

Postopek 20b

Izbor receptov za analizo glede na vrsto recepta.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbkomed.sav".
```

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

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

```
COMPUTE LETO=2002.
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki/2002/dbkomed_2002.sav".
```

Postopek 21

Združitev novih posameznih zbirk in izbor oseb skupine leta 2007. Analiza skupin učinkovin in posameznih učinkovin, ki so jih prejeli pacienti skupine oseb leta 2007 na isti dan, ko so prvič prejeli antipsihotik.

```
ADD FILES
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2002\dbkomed_2002.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2003\dbkomed_2003.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2004\dbkomed_2004.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2005\dbkomed_2005.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2006\dbkomed_2006.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2007\dbkomed_2007.sav"
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2008\dbkomed_2008.sav".
```

```
SORT CASES by Oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).
```

```
AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=oseba
/ZACETEKterapija=MIN(LETO).
```

```
SELECT IF ZACETEKterapija=2007.  
EXECUTE.
```

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

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

```
COMPUTE A=0.  
IF (prvi=1) AND (antipsihotik=1) A=1.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/A_sum=SUM(A).
```

```
SELECT IF A_sum=1.  
EXECUTE.
```

```
SELECT IF A=0.  
EXECUTE.
```

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

Postopek 22

Analiza skupin učinkovin in posameznih učinkovin, ki so jih prejeli pacienti skupine oseb leta 2007 v obdobju enega leta od prvega prejema antipsihotika.

```
ADD FILES  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2002\dbkomed_2002.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2003\dbkomed_2003.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2004\dbkomed_2004.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2005\dbkomed_2005.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2006\dbkomed_2006.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2007\dbkomed_2007.sav"  
/FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2008\dbkomed_2008.sav".
```

```
SORT CASES by Oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba  
/ZACETEKterapija=MIN(LETO).
```

```
SELECT IF ZACETEKterapija=2007.  
EXECUTE.
```

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

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

```
COMPUTE A=0.  
IF (prvi=1) AND (antipsihotik=1) A=1.  
EXECUTE.
```

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

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

```
* Date and Time Wizard: DATUM2.  
COMPUTE DATUM2=DATESUM(DATUMizdaja_last, 365, "days", 'closest').  
VARIABLE LABELS DATUM2.  
VARIABLE LEVEL DATUM2(SCALE).  
FORMATS DATUM2(DATE10).  
VARIABLE WIDTH DATUM2(10).  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE B=0.  
IF ((DATUM2>=DATUMizdaja) AND (DATUMizdaja>=DATUMizdaja_last)) B=1.  
EXECUTE.
```

```
SELECT IF B=1.  
SELECT IF antipsihotik=0.  
EXECUTE.
```

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

Postopek 23

Izbor oseb iz nove zbirke podatkov za leto 2008, ki so vsaj enkrat prejele antipsihotik v letu 2008. Analiza skupin učinkovin in posameznih učinkovin, ki so jih še prejeli v letu 2008 poleg izbranega antipsihotika.

```
GET FILE="C:\Baze\Antipsihotiki\2008\dbkomed_2008.sav".
```

```
SORT CASES by Oseba(A) DATUMizdaja(A) ATCaktual(A).
```

```
SELECT IF antipsihotik=0.  
EXECUTE.
```

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

Postopek 24

Izbor nekaterih skupin zdravil glede na ATC oznako (N05A, N05B, N05C, N06A, N04A) v novi zbirki za leto 2008.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\dbkomed_2008.sav".
```

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

```
COMPUTE ENAKO=0.  
IF (oseba=LAG(oseba) AND DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja) AND  
ATC_nova=LAG(ATC_nova)) ENAKO=1.  
EXECUTE.
```

```
SELECT IF (ATC_nova="N05A" OR ATC_nova="N05B" OR ATC_nova="N06A" OR  
ATC_nova="N05C" OR ATC_nova="N04A").  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE ENAKO=0.  
IF (oseba=LAG(oseba) AND DATUMizdaja=LAG(DATUMizdaja) AND  
ATC_nova=LAG(ATC_nova)) ENAKO=1.  
EXECUTE.  
SELECT IF ENAKO=0.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE N06A=0.  
IF ATC_nova="N06A" N06A=1.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE N05C=0.  
IF ATC_nova="N05C" N05C=1.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE N05B=0.  
IF ATC_nova="N05B" N05B=1.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE N05A=0.  
IF ATC_nova="N05A" N05A=1.  
EXECUTE.
```

```
COMPUTE N04A=0.  
IF ATC_nova="N04A" N04A=1.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=oseba DATUMizdaja  
/N06A_max=MAX(N06A)  
/N05C_max=MAX(N05C)  
/N05B_max=MAX(N05B)  
/N05A_max=MAX(N05A)  
/N04A_max=MAX(N04A).
```

```
MATCH FILES/FILE=*/BY Oseba DATUMizdaja  
/FIRST=prvi  
/LAST=zadnji.  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\1.sav".
```

Postopek 25

Pregled posameznih kombinacij izbranih ATC skupin. Analiza najpogostejših kombinacij med petimi ATC skupinami.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\1.sav".  
SELECT IF N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND N05C_max=1  
AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\1.sav".  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\1.sav".  
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND  
N05C_max=1 AND N04A_max=1).  
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\5.sav".
```

Postopek 26

Pregled posameznih kombinacij izbranih ATC skupin. Analiza najpogostejših kombinacij med štirimi ATC skupinami.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\5.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND N05C_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\5.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND N04A_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\5.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\5.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N06A_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\5.sav".
SELECT IF N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 27

Pregled posameznih kombinacij izbranih ATC skupin. Analiza najpogostejših kombinacij med tremi ATC skupinami.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N06A_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N05C_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N04A_max=1.
```



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

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".  
SELECT IF N05A_max=1 AND N06A_max=1 AND N05C_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".  
SELECT IF N05A_max=1 AND N06A_max=1 AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".  
SELECT IF N05A_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".  
SELECT IF N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND N05C_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".  
SELECT IF N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".  
SELECT IF N05B_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".  
SELECT IF N06A_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\4.sav".  
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N06A_max=1).  
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N05C_max=1).
```

```
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N05B_max=1 AND N04A_max=1).
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N06A_max=1 AND N05C_max=1).
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N06A_max=1 AND N04A_max=1).
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1).
SELECT IF NOT (N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND N05C_max=1).
SELECT IF NOT (N05B_max=1 AND N06A_max=1 AND N04A_max=1).
SELECT IF NOT (N05B_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1).
SELECT IF NOT (N06A_max=1 AND N05C_max=1 AND N04A_max=1).
EXECUTE.
```

```
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".
```

Postopek 28

Pregled posameznih kombinacij izbranih ATC skupin. Analiza najpogostejših kombinacij med dvema ATC skupinama.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N05B_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N06A_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N05C_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".
SELECT IF N05A_max=1 AND N04A_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".
SELECT IF N05B_max=1 AND N06A_max=1.
EXECUTE.
FREQUENCIES VARIABLES=prvi
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".
SELECT IF N05B_max=1 AND N05C_max=1.
```

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

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".  
SELECT IF N05B_max=1 AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".  
SELECT IF N06A_max=1 AND N05C_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".  
SELECT IF N06A_max=1 AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".  
SELECT IF N05C_max=1 AND N04A_max=1.  
EXECUTE.  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\3.sav".  
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N05B_max=1).  
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N06A_max=1).  
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N05C_max=1).  
SELECT IF NOT (N05A_max=1 AND N04A_max=1).  
SELECT IF NOT (N05B_max=1 AND N06A_max=1).  
SELECT IF NOT (N05B_max=1 AND N05C_max=1).  
SELECT IF NOT (N05B_max=1 AND N04A_max=1).  
SELECT IF NOT (N06A_max=1 AND N05C_max=1).  
SELECT IF NOT (N06A_max=1 AND N04A_max=1).  
SELECT IF NOT (N05C_max=1 AND N04A_max=1).  
EXECUTE.  
SAVE OUTFILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\2.sav".
```

Postopek 29

Analiza pojavljanja izbranih ATC skupin v kakršni koli kombinaciji.

```
GET FILE="C:/Baze/antipsihotiki\2008\2.sav".
```

```
FREQUENCIES  VARIABLES=N05A_max  N05B_max  N06A_max  N05C_max  
N04A_max  
/ORDER=ANALYSIS.
```