

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

TOMAŽ MIKLIČ

**DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE**

Ljubljana, 2010

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TOMAŽ MIKLIČ

AMBULANTNO PREDPISOVANJE ZDRAVIL ZA
ZMANJŠANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV V SLOVENIJI V
OBDOBJU 2002-2008

PRIMARY CARE PRESCRIPTIONS OF LIPID MODIFYING
AGENTS IN SLOVENIA FOR THE PERIOD 2002-2008

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2010

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

Zahvala

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

Prav tako se zahvaljujem vsem, ki so mi kakorkoli pomagali pri diplomskem delu, še posebej asist. Andreji Devetak, mag. farm. Zahvala gre tudi staršem, Valeriji in prijateljem, ki so me skozi vsa leta študija spodbujali, podpirali in motivirali. Hvala družini Zalokar za vso podporo.

Izjava

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

Tomaž Miklič

Ljubljana, december 2010

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Stane Srčič, mag. farm.

Član diplomske komisije: asist. dr. Janez Mravljak, mag. farm.

VSEBINA

I. UVOD	1
1. HIPERLIPIDEMIJA.....	1
1.1. Razdelitev in vzroki hiperlipidemij.....	1
2. ZDRAVLJENJE HIPERLIPIDEMIJ.....	3
2.1. Zdravljenje hiperlipidemij v primarni preventivi srčnožilnih bolezni.....	3
2.2. Zdravljenje hiperlipidemij v sekundarni preventivi srčnožilnih bolezni.....	6
3. ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV	7
3.1. Monoterapija	7
3.1.1. Zaviralci HMG CoA reduktaze (statini).....	7
3.1.2. Fibrati	9
3.1.3. Adsorbenti žolčnih kislin.....	10
3.1.4. Nikotinska kislina in njeni derivati.....	11
3.1.5. Druga zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov.....	12
3.2. Kombiniranje zdravilnih učinkovin za zmanjšanje ravni serumskih lipidov...	13
4. INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA ZMANJŠANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV	14
II. NAMEN DELA	16
III. METODE	17
1. KOLIČINSKA ANALIZA - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV	18
1.1. Analiza števila receptov.....	18
1.1.1. Število receptov glede na vrsto recepta.....	18
1.1.2. Število receptov glede na skupine antilipemikov	19
1.1.3. Število receptov glede na posamezne antilipemike.....	19
1.2. Analiza oseb prejemnikov antilipemikov	19
1.3. Analiza števila definiranih dnevni odmerkov	20
1.4. Analiza denarne vrednosti receptov	21
2. ANALIZA KOMEDIKACIJE - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV	22
3. ANALIZA INTERAKCIJ - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV.....	22
IV. REZULTATI	24
1. KOLIČINSKA ANALIZA - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV	24
1.1. Analiza števila receptov.....	24
1.1.1. Število receptov glede na vrsto recepta.....	24
1.1.2. Število receptov glede na skupine antilipemikov	25
1.1.3. Število receptov glede na posamezne antilipemike.....	26
1.2. Analiza oseb prejemnikov antilipemikov	28
1.2.1. Število oseb in demografske značilnosti prejemnikov antilipemikov	28
1.2.2. Število predpisanih različnih antilipemikov	31
1.2.3. Število predpisanih receptov in pakiranj antilipemikov	32
1.3. Analiza števila definiranih dnevni odmerkov	33

1.3.1.	Število predpisanih definiranih dnevni odmerkov antilipemikov	33
1.3.2.	Število predpisanih definiranih dnevni odmerkov na 1000 prebivalcev na dan glede na posamezne antilipemike	33
1.3.3.	Število predpisanih definiranih dnevni odmerkov na 1000 prebivalcev na dan glede na starostne skupine	34
1.3.4.	Število predpisanih definiranih dnevni odmerkov na 1000 prebivalcev na dan glede na statistične regije	35
1.4.	<i>Analiza denarne vrednosti receptov</i>	36
1.4.1.	Denarna vrednost predpisanih antilipemikov	36
1.4.2.	Revalorizacija letne denarne vrednosti predpisanih antilipemikov	37
1.4.3.	Letna denarna vrednost predpisanih antilipemikov glede na skupine	38
1.4.4.	Letna denarna vrednost posameznih predpisanih antilipemikov	38
1.4.5.	Denarna vrednost definiranega dnevnega odmerka antilipemika	39
2.	ANALIZA KOMEDIKACIJE - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV	41
3.	ANALIZA INTERAKCIJ - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV	43
3.1.	<i>Število potencialnih interakcij glede na posamezne antilipemike</i>	43
3.2.	<i>Najpogosteje predpisane potencialne interakcije</i>	44
3.3.	<i>Potencialne interakcije glede na pomembnost po Lexi-Comp</i>	46
3.3.1.	Pomembnost interakcije X (izogibanje kombinaciji)	47
3.3.2.	Pomembnost interakcije D (premišljena prilagoditev terapije)	48
V.	RAZPRAVA	49
1.	KOLIČINSKA ANALIZA - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV	49
1.1.	<i>Analiza števila receptov</i>	49
1.2.	<i>Analiza oseb prejemnikov antilipemikov</i>	50
1.3.	<i>Analiza števila definiranih dnevni odmerkov</i>	51
1.4.	<i>Analiza denarne vrednosti receptov</i>	52
2.	ANALIZA KOMEDIKACIJE - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV	53
3.	ANALIZA INTERAKCIJ - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV	54
VI.	SKLEP	57
VII.	LITERATURA	58
VIII.	PRILOGA	I

SEZNAM PREGLEDNIC

PREGLEDNICA I: ZNAČILNOSTI IN RAZDELITEV PRIMARNIH HIPERLIPIDEMIJ	2
PREGLEDNICA II: ZAŽELENE VREDNOSTI SERUMSKIH LIPIDOV V PRIMARNI IN SEKUNDARNI PREVENTIVI.....	3
PREGLEDNICA III: ZDRAVILNE UČINKOVINE, ATC OZNAKE TER TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN IZ SKUPINE ZAVIRALCEV HMG CoA REDUKTAZE (STATINOV).....	8
PREGLEDNICA IV: ZDRAVILNI UČINKOVINI, ATC OZNAKI TER TERAPEVTSKI INDIKACIJI ZDRAVILNIH UČINKOVIN IZ SKUPINE FIBRATOV	9
PREGLEDNICA V: ZDRAVILNE UČINKOVINE, ATC OZNAKE TER TERAPEVTSKA INDIKACIJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN IZ SKUPINE ADSORBENTOV ŽOLČNIH KISLIN	11
PREGLEDNICA VI: ZDRAVILNA UČINKOVINA, ATC OZNAKA TER TERAPEVTSKI INDIKACIJI ZDRAVILNE UČINKOVINE IZ SKUPINE NIKOTINSKE KISLINE IN NJENIH DERIVATOV	12
PREGLEDNICA VII: ZDRAVILNI UČINKOVINI, ATC OZNAKI TER TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN IZ SKUPINE DRUGIH ZDRAVIL ZA ZMANJŠANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV	12
PREGLEDNICA VIII: STALNI KOMBINACIJI ZDRAVILNIH UČINKOVIN, ATC OZNAKI TER TERAPEVTSKE INDIKACIJE	14
PREGLEDNICA IX: LETNO ŠTEVILO IZDANIH RECEPTOV Z ANTILIPEMIKI GLEDE NA VRSTO RECEPTA V OBDOBJU 2002-2008.....	24
PREGLEDNICA X: LETNI DELEŽ IZDANIH RECEPTOV GLEDE NA SKUPINO ANTILIPEMIKA V OBDOBJU 2002-2008.....	25
PREGLEDNICA XI: LETNI DELEŽ IZDANIH RECEPTOV GLEDE NA POSAMEZNE ANTILIPEMIKE V OBDOBJU 2002-2008.....	27
PREGLEDNICA XII: ŠTEVILO OSEB, KI SO PREJELE ANTILIPEMIKE V OBDOBJU 2002-2008	28
PREGLEDNICA XIII: POVPREČNA STAROST OSEB, KI SO PREJELE ANTILIPEMIKE V OBDOBJU 2002- 2008	29
PREGLEDNICA XIV: DELEŽ MOŠKIH IN DELEŽ ŽENSK, KI SO PREJELI ANTILIPEMIKE V OBDOBJU 2002-2008.....	30
PREGLEDNICA XV: DELEŽ OSEB, KI SO PREJELE ENO, DVE, TRI ALI ŠTIRI ZDRAVILNE UČINKOVINE, POVPREČNO TER NAJVEČJE ŠTEVILO RAZLIČNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN, KI JIH JE OSEBA PREJELA V OBDOBJU 2002-2008	32
PREGLEDNICA XVI: POVPREČNO ŠTEVILO RECEPTOV TER POVPREČNO ŠTEVILO PAKIRANJ ANTILIPEMIKOV NA OSEBO V OBDOBJU 2002-2008	32
PREGLEDNICA XVII: ŠTEVILO PREDPISANIH DDD NA RECEPTIH V OBDOBJU 2002-2008	33

PREGLEDNICA XVIII: POVPREČNO ŠTEVILO PREDPISANIH DDD NA RECEPT TER ŠTEVILO PREDPISANIH DDD / 1000 PREBIVALCEV NA DAN V OBDOBJU 2002-2008.....	33
PREGLEDNICA XIX: LETNA DENARNA VREDNOST RECEPTOV IN LEKARNIŠKE STORITVE V TISOČIH EVRIH V OBDOBJU 2002-2008.....	37
PREGLEDNICA XX: POVPREČNA DENARNA VREDNOST RECEPTA IN LEKARNIŠKE STORITVE V EVRIH V OBDOBJU 2002-2008.....	37
PREGLEDNICA XXI: REVALORIZACIJA LETNE DENARNE VREDNOSTI RECEPTOV IN LEKARNIŠKE STORITVE V TISOČIH EVRIH GLEDE NA LETO 2008 V OBDOBJU 2002-2008.....	37
PREGLEDNICA XXII: LETNA DENARNA VREDNOST RECEPTOV V TISOČIH EVRIH GLEDE NA SKUPINO ANTILIPERIKA V OBDOBJU 2002-2008.....	38
PREGLEDNICA XXIII: DENARNA VREDNOST DEFINIRANEGA DNEVNEGA ODMERKA POSAMEZNEGA ANTILIPERIKA V EVRIH V OBDOBJU 2002-2008.....	40
PREGLEDNICA XXIV: ŠTEVILO OSEB, KI SO V LETU 2008 PREJELE VSAJ EN ANTILIPERIK IN VSAJ ENO ZDRAVILO GLEDE NA ANATOMSKE GLAVNE SKUPINE PO ATC KLASIFIKACIJI	41
PREGLEDNICA XXV: ŠTEVILO OSEB, KI SO V LETU 2008 PREJELE VSAJ EN ANTILIPERIK IN VSAJ ENO DRUGO ZDRAVILNO UČINKOVINO PO ATC KLASIFIKACIJI.....	42
PREGLEDNICA XXVI: POTENCIALNE INTERAKCIJE GLEDE NA POMEMBNOST	47
PREGLEDNICA XXVII: NAJPOGOSTEJE PREDPISANE POTENCIALNE INTERAKCIJE GLEDE NA POMEMBNOST X (IZOGIBANJE KOMBINACIJI)	48
PREGLEDNICA XXVIII: NAJPOGOSTEJE PREDPISANE POTENCIALNE INTERAKCIJE GLEDE NA POMEMBNOST D (PREMIŠLJENA PRILAGODITEV TERAPIJE)	48

SEZNAM SLIK

SLIKA 1: TABELE ZA OCENO KORONARNE OGROŽENOSTI V PRIMARNI PREVENTIVI SRČNOŽILNIH BOLEZNI	4
SLIKA 2: POSTOPEK UKREPANJA IN POTEK ZDRAVLJENJA HIPERLIPIDEMIJ V PRIMARNI PREVENTIVI SRČNOŽILNIH BOLEZNI	5
SLIKA 3: POSTOPEK UKREPANJA IN POTEK ZDRAVLJENJA HIPERLIPIDEMIJ V SEKUNDARNI PREVENTIVI SRČNOŽILNIH BOLEZNI	6
SLIKA 4: GIBANJE ŠTEVILA RECEPTOV NAJPOGOSTEJE IZDANIH ANTILIPEMIČNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN V OBDOBJU 2002-2008	28
SLIKA 5: ŠTEVILO OSEB, KI SO PREJELE ANTILIPEMIKE, GLEDE NA STAROSTNE SKUPINE ZA LETA 2002, 2005 IN 2008	29
SLIKA 6: DELEŽ MOŠKIH IN DELEŽ ŽENSK, KI SO PREJELI ANTILIPEMIKE, GLEDE NA STAROSTNE SKUPINE ZA LETO 2008	30
SLIKA 7: ŠTEVILO OSEB, KI SO PREJELE ANTILIPEMIKE, NA 1000 PREBIVALCEV GLEDE NA STATISTIČNE REGIJE ZA LETA 2002, 2005 IN 2008.....	31
SLIKA 8: GIBANJE ŠTEVILA PREDPISANIH DDD / 1000 PREBIVALCEV NA DAN NAJPOGOSTEJE IZDANIH ANTILIPEMIČNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN V OBDOBJU 2002-2008.....	34
SLIKA 9: ŠTEVILO PREDPISANIH DDD / 1000 PREBIVALCEV NA DAN GLEDE NA STAROSTNE SKUPINE ZA LETA 2002, 2005 IN 2008.....	35
SLIKA 10: ŠTEVILO PREDPISANIH DDD / 1000 PREBIVALCEV NA DAN GLEDE NA STATISTIČNE REGIJE ZA LETA 2002, 2005 IN 2008	36
SLIKA 11: GIBANJE LETNE DENARNE VREDNOSTI V EVRIH NAJPOGOSTEJE IZDANIH ANTILIPEMIČNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN V OBDOBJU 2002-2008	39
SLIKA 12: ŠTEVILO POTENCIALNIH INTERAKCIJ GLEDE NA POSAMEZNE ANTILIPEMIKE PO STOCKLEY'S-U	43
SLIKA 13: ŠTEVILO POTENCIALNIH INTERAKCIJ GLEDE NA POSAMEZNE ANTILIPEMIKE PO LEXI-COMP-U.....	44
SLIKA 14: PRVIH DESET POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED ANTILIPEMIKI IN DRUGIMI SOČASNO PREDPISANIMI ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI PO STOCKLEY'S-U.....	45
SLIKA 15: PRVIH DESET POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED ANTILIPEMIKI IN DRUGIMI SOČASNO PREDPISANIMI ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI GLEDE NA POMEMBNOST PO LEXI-COMP-U	46
SLIKA 16: ZANESLJIVOST DOKUMENTACIJE GLEDE NA POMEMBNOST POTENCIALNIH INTERAKCIJ	47

SEZNAM OKRAJŠAV

ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtska-kemična klasifikacija zdravil
apoA-I	apolipoprotein A-I
apoA-II	apolipoprotein A-II
apoB-100	apolipoprotein B-100
apoC-II	apolipoprotein C-II
apoE ₂	apolipoprotein E ₂
apoC-III	apolipoprotein C-III
CINDI	Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Program (slov. Nacionalni program za preprečevanje kroničnih bolezni)
CYP2C19	citokrom P ₄₅₀ 2C19
CYP3A4	citokrom P ₄₅₀ 3A4
DDD	definirani dnevni odmerki
HDL	high-density lipoprotein (slov. lipoprotein visoke gostote)
HMG CoA	3-hidroksi-3-metilglutaril koencim A
IDL	intermediate-density lipoprotein (slov. lipoprotein vmesne gostote)
IVZ	Inštitut za varovanje zdravja
LDL	low-density lipoprotein (slov. lipoprotein nizke gostote)
PPAR α	peroxisome proliferator activator receptor alfa
VLDL	very-low-density lipoprotein (slov. lipoprotein zelo nizke gostote)
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

POVZETEK

Hiperlipidemija je glavni dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze ter z njo povezanih srčnožilnih bolezni. CINDI ocenjuje, da ima 65,8 % odraslih Slovencev zvišane vrednosti celokupnega holesterola nad zgornjo dopustno mejo. Za zdravljenje hiperlipidemij uporabljamo zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov oziroma antilipemike.

Namen diplomske naloge je ugotoviti vzorce predpisovanja antilipemikov, število definiranih dnevnih odmerkov ter denarno vrednost. Preučili bomo, katera druga zdravila so bila sočasno predpisana osebam, ki so prejele vsaj en antilipemik ter potencialne interakcije med njimi.

Analizo smo opravili v statističnem programu SPSS na zbirki vseh izdanih zdravil v Sloveniji v obdobju 2002-2008. V ta namen smo razvili postopke, ki so nam omogočili analizo zbirke podatkov.

Število receptov z antilipemiki se je od leta 2002 do leta 2008 povečalo z 345.917 na 630.348. Najpogosteje predpisana zdravila so bila iz skupine zaviralcev HMG CoA reductaze, med katerimi je bilo največ receptov izdanih z zdravilno učinkovino simvastatin. Število prejemnikov antilipemikov se je v analiziranem obdobju povečalo z 122.550 na 180.744. Delež žensk je bil v vseh letih višji od deleža moških. Glede na statistične regije je bilo največ antilipemikov predpisanih v Zasavski, najmanj pa v Goriški regiji. V letu 2008 je bilo število predpisanih definiranih dnevnih odmerkov antilipemikov na 1000 prebivalcev na dan 64,65, denarna vrednost predpisanih antilipemikov pa je znašala 29,6 milijona evrov.

Ugotovili smo, da se antilipemiki zelo pogosto predpisujejo bolnikom sočasno z drugimi zdravili. Najpogosteje (81,5 %) se predpisujejo skupaj z zdravili iz drugih podskupin zdravil za bolezni srca in ožilja. 41,4 % bolnikov je poleg antilipemika prejelo še acetilsalicilno kislino. Zasedili smo 23.387 primerov potencialnih interakcij po Stockley's Drug Interactions, po Lexi-Comp Online podatkovni bazi pa smo jih našli 164.263. Največkrat predpisana kombinacija, pri kateri pride do potencialnih interakcij, je bila po Stockley's-u v primeru simvastatina in verapamila, po Lexi-Comp-u pa v primeru atorvastatina in karvedilola.

ABSTRACT

Hyperlipidemia is a major risk factor for the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. CINDI estimates that 65,8 % of adult Slovenes has elevated levels of total cholesterol above the permissible limit. For the treatment of hyperlipidemia lipid modifying agents or antilipemics are used.

The study was undertaken to determine patterns of antilipemic prescribing, the number of defined daily doses and monetary value. We will examine which other drugs were co-prescribed to persons who received at least one antilipemic and potential interactions between them.

The analysis was carried out in the statistical programme SPSS on database of all prescribed drugs in Slovenia in the period from 2002 to 2008. For this purpose we developed SPSS syntaxes that enabled us the analyses.

The number of prescriptions for antilipemics increased from 345,917 in 2002 to 630,348 in 2008. The most frequently prescribed antilipemics were HMG CoA reductase inhibitors, among which simvastatin was the most commonly prescribed. The number of patients treated with antilipemics elevated from 122,550 to 180,744 in the analysis period. More women than men were treated in all years of our analysis. According to statistical regions, the highest number of antilipemics was prescribed in Zasavska region and the lowest in Goriška region. In 2008, the number of prescribed defined daily doses per 1000 inhabitants per day was 64.65, the monetary value was 29.6 million EUR.

Antilipemics are very often prescribed to patients concomitantly with other drugs, most often (81,5 %) with drugs from other subgroups of cardiovascular drugs. 41,4 % patients received acetylsalicylic acid concomitantly with antilipemics. We detected 23,387 cases of coadministration of potential interacting agents by Stockley's Drug Interactions and 164,263 by Lexi-Comp Online database. The most common prescribed potential interaction was simvastatin and verapamil in case of Stockley's and atorvastatin and carvedilol in case of Lexi-Comp database usage.

I. UVOD

1. HIPERLIPIDEMIJA

Hiperlipidemija je presnovna motnja, pri kateri pride do zvišane koncentracije ene oziroma večih lipidnih frakcij v plazmi. Je pogosto bolezensko stanje in pomembno vpliva na razvoj vseh pojavnih oblik ateroskleroze ter njenih zapletov (1). Ti so v veliki večini povezani z boleznimi srca in ožilja (BSO), ki so v letu 2008 doprinesle kar 35,5 % k celokupni umrljivosti in tako predstavljajo vodilni vzrok smrti v Sloveniji (2).

Na razvoj ateroskleroze vplivajo predvsem povišane vrednosti LDL holesterola. Oksidirana oblika LDL holesterola vstopa v arterijsko steno, povzroči njeno okvaro in pospešuje razvoj aterosklerotičnega procesa. Na splošno velja, da zmanjšanje vrednosti LDL holesterola za 1 % zmanjša pojavnost srčnožilnih zapletov za 1 % (3). Poleg LDL holesterola lahko aterosklerozo pospešujejo tudi s trigliceridi bogati lipoproteini (VLDL in IDL). Znižane vrednosti HDL holesterola, sicer dejavnika z zaščitno vlogo, pa predstavljajo neodvisno stanje povečane ogroženosti za zbolevanje in umrljivost (1).

Priporočljive vrednosti serumskih lipidov so tiste, pri katerih je tveganje za nastanek BSO majhno. Celokupni holesterol naj bi bil manj kot 5 mmol/L, LDL holesterol manj kot 3 mmol/L, trigliceridi manj kot 2 mmol/L, HDL holesterol pa več kot 1 mmol/L (4). V okviru nacionalnega programa osnovne preventive BSO (CINDI Slovenija) je bilo ugotovljeno, da ima nad zgornjo dopustno mejo zvišane vrednosti celokupnega holesterola 65,8 % odraslih Slovencev (5). To uvršča hiperlipidemijo med najpomembnejše od življenjskega sloga delno odvisne dejavnike tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni (6).

1.1. Razdelitev in vzroki hiperlipidemij

V osnovi ločimo primarne in sekundarne hiperlipidemije. Primarne hiperlipidemije so posledica genetskih napak ali mutacij v sistemu lipoproteinov, hkrati pa gre večinoma še za vpliv nezdravih življenjskih navad. Glede na to, katere lipoproteinske frakcije so povečane, jih delimo na hiperholesterolemije, hipertrigliceridemije in kombinirane hiperlipidemije. Znotraj teh pa jih razdelimo na podskupine po vzrokih napak. Primarne hiperlipidemije razvrstimo še po Fredricksonu, ki temelji na elektroforetski razvrstitvi v šest fenotipov (I,

IIa, IIb, III, IV, V). Značilnosti in razdelitev primarnih hiperlipidemij prikazuje Preglednica I (7).

Preglednica I: Značilnosti in razdelitev primarnih hiperlipidemij

Primarne hiperlipidemije	Vzrok napake	Povišani lipoproteini	Pojavnost	Oprelitev po Fredricksonu
Hiperholesterolemija				
družinska hiperholesterolemija	pomanjkanje LDL receptorjev	LDL	1:500* 1:1000000**	IIa
družinska okvara apoB-100	pomanjkanje apoB-100	LDL	1:700	IIa
poligenska hiperholesterolemija	neznan	LDL	1:100	IIa
Hipertrigliceridemija				
družinska hipertrigliceridemija	neznan	VLDL	1:200	IV
družinska hilomikronemija	pomanjkanje lipoproteinske lipaze ali apoC-II	hilomikroni	1:1000000	I
Kombinirana hiperlipidemija				
družinska kombinirana hiperlipidemija	neznan	VLDL, LDL	1:200	IIb
družinska disbetilipoproteinemija	prisotnost apoE ₂	VLDL, IDL	1:1000	III

LEGENDA: *: heterozigotna oblika; **: homozigotna oblika

O sekundarnih hiperlipidemijah govorimo, kadar so vzrok za povišane vrednosti lipoproteinov posledica motenj v drugih sistemih, ki posredno vplivajo na njihov metabolizem. Najpogostejši vzroki so prehrana, bogata z nasičenimi maščobami in/ali ogljikovimi hidrati, določena zdravila (peroralni kontraceptivi, ciklosporin, tiazidi), prekomerno uživanje alkohola, debelost, sladkorna bolezen, hipotiroidizem, nefrotski sindrom in kronična bolezen jeter (8). V klinični praksi je pomembno, da razlikujemo med primarnimi in sekundarnimi hiperlipidemijami, saj lahko nekatere izmed sekundarnih povsem odstranimo z zdravljenjem osnovne bolezni (9).

2. ZDRAVLJENJE HIPERLIPIDEMIJ

Zdravljenje povišanih vrednosti serumskih lipidov spada med osrednje preventivne ukrepe za preprečevanje BSO. Z zdravljenjem hiperlipidemij zmanjšamo ogroženost pri še zdravih osebah brez dotlej znane srčnožilne bolezni (primarna preventiva) in preprečimo ponovne akutne zaplete pri bolnikih z že znano srčnožilno boleznijo (sekundarna preventiva) (10).

Čeprav vrednost plazemskega holesterola pri posamezniku ni dober napovednik aterosklerotičnih zapletov, je na ravni populacije 10 % povišanje plazemske vrednosti celokupnega holesterola povezano s kar 27 % zvečanjem pojavnosti koronarne bolezni (11). Velja tudi obratna povezava, saj 10 % zmanjšanje celokupnega holesterola za 25 % zmanjša pogostost koronarnih zapletov v naslednjih petih letih. Vsako zmanjšanje LDL holesterola za 1 mmol/L pa se povezuje z 20 % manjšim tveganjem za pojav BSO (12).

Slovenske smernice za zdravljenje hiperlipidemije (1) zdravijo skladno z zadnjimi evropskimi smernicami (13). V primarni preventivi velja glede zaželenih vrednosti serumskih lipidov splošno pravilo 5-3-2-1. Koncentracija celokupnega holesterola naj bi bila pod 5 mmol/L, LDL pod 3 mmol/L, trigliceridov pod 2 mmol/L, HDL holesterola pa nad 1 mmol/L. Te vrednosti so v okviru sekundarne preventive še nižje. Podroben pregled zaželenih vrednosti serumskih lipidov prikazuje Preglednica II (1).

Preglednica II: Zaželene vrednosti serumskih lipidov v primarni in sekundarni preventivi

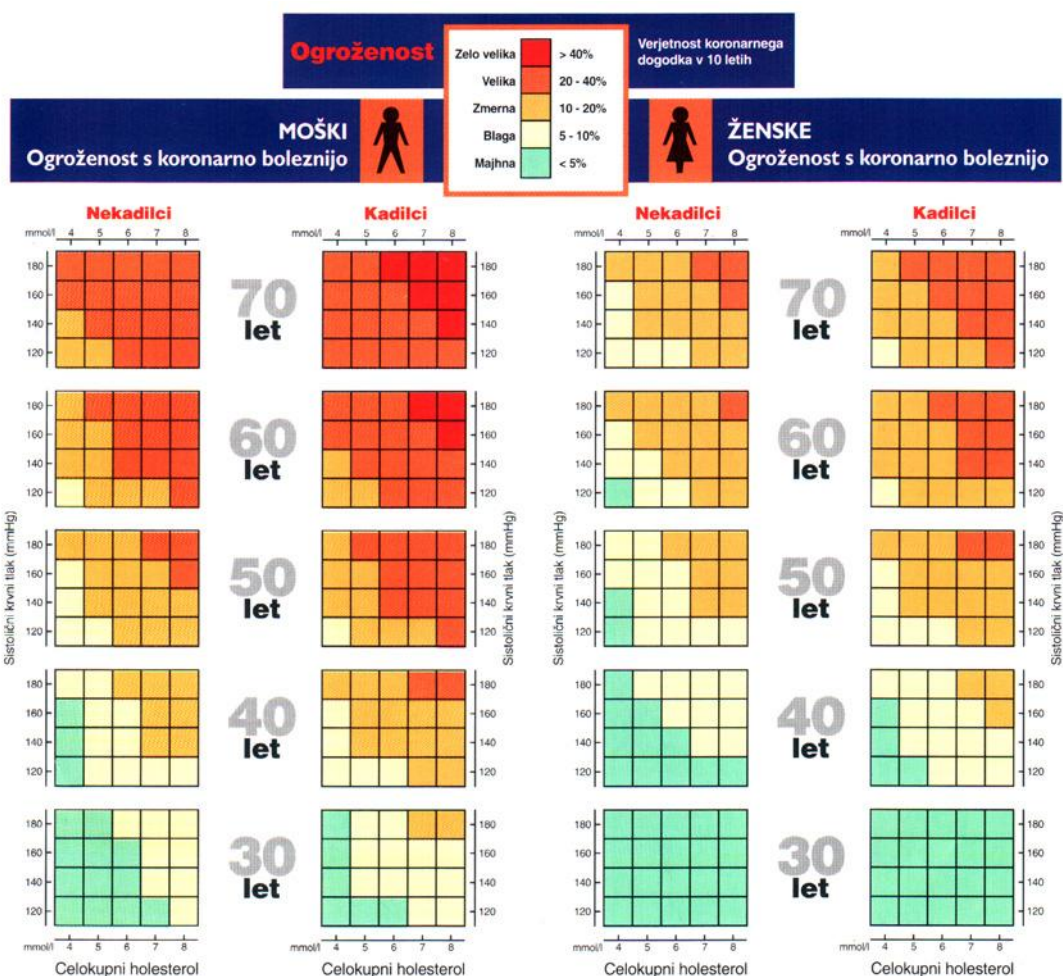
	Primarna preventiva	Sekundarna preventiva
celokupni holesterol	< 5 mmol/L	< 4,5 mmol/L
LDL holesterol	< 3 mmol/L	< 2,5 mmol/L
trigliceridi	< 2 mmol/L	< 1,7 mmol/L
HDL holesterol	> 1 mmol/L	> 1,1 mmol/L* oz. > 1,3 mmol/L**

LEGENDA: *: pri moških; **: pri ženskah

2.1. Zdravljenje hiperlipidemij v primarni preventivi srčnožilnih bolezni

V primarni preventivi je način obravnave zvečanega holesterola odvisen od ocene koronarne ogroženosti, za katero uporabljamo v Sloveniji tabele evropske delovne skupine, ki temeljijo na Framinghamskem modelu. Pri tem upoštevamo spol, starost, višino

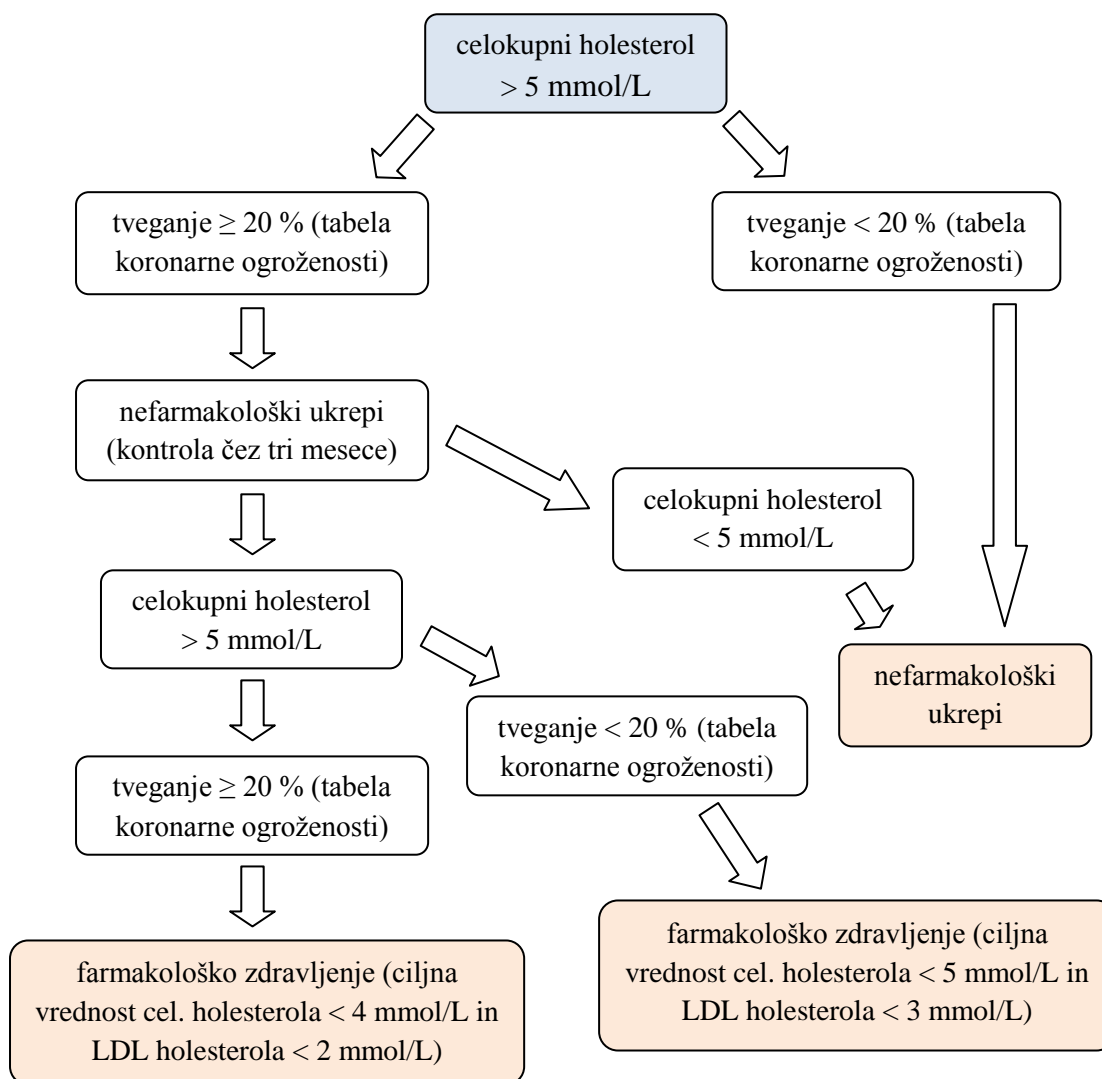
sistoličnega tlaka, vrednost celokupnega holesterola ter kadilski status posameznika. Na ta način določimo 10-letno absolutno tveganje za nastanek koronarnega dogodka. Velika koronarna ogroženost je po dogovoru definirana kot vsaj 20 % verjetnost koronarnega dogodka v prihodnjih desetih letih. Obstajajo še drugi načini ocenjevanja koronarne ogroženosti. Zadnje evropske smernice svetujejo uporabo t.i. SCORE modela, kjer se namesto absolutnega tveganja za nastanek koronarnega dogodka ocenjuje tveganje za usodni koronarni dogodek (14). Primer tabel za oceno koronarne ogroženosti v primarni preventivi prikazuje Slika 1.



Slika 1: Tabele za oceno koronarne ogroženosti v primarni preventivi srčnožilnih bolezni

Večja, kot jo določimo z tabelami, je ogroženost pri osebah z družinsko hiperholesterolemijo, družinsko anamnezo prezgodnje koronarne bolezni, majhnimi vrednostmi HLD holesterola (< 1 mmol/L pri moških in < 1,1 mmol/L pri ženskah),

povečanimi vrednostmi trigliceridov (> 2 mmol/L) in v primeru, ko se starost ocenjevanja posameznika približuje naslednji starostni skupini. Stopnja ogroženosti določa način obravnave in intenzivnost terapevtskih ukrepov (10). Postopek ukrepanja in potek zdravljenja hiperlipidemij v primarni preventivi sta prikazana na Sliki 2.



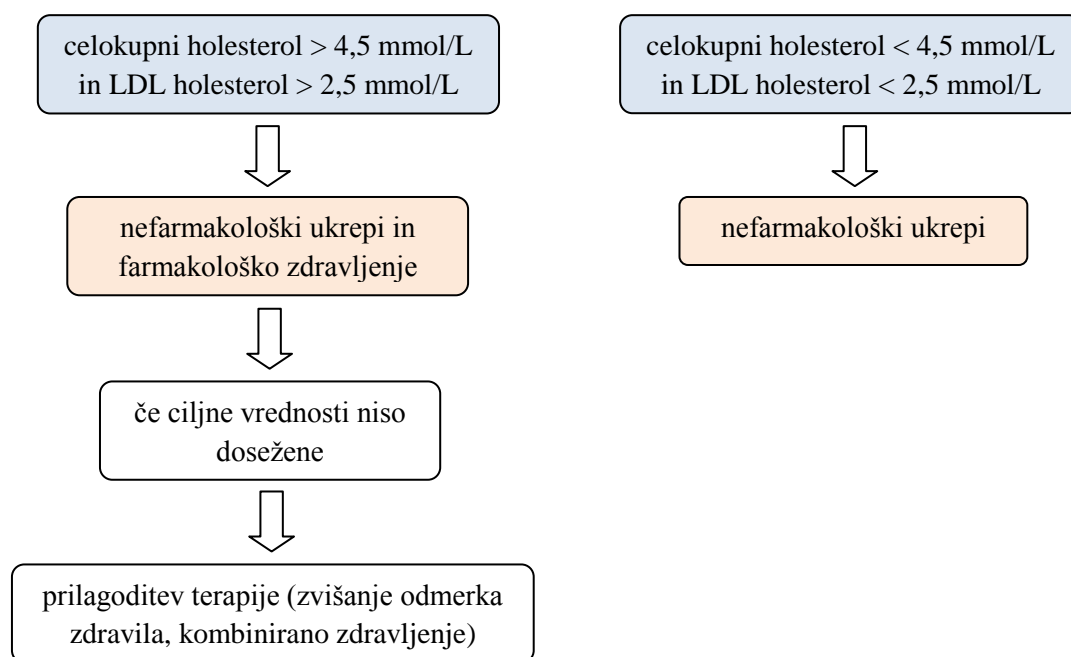
Slika 2: Postopek ukrepanja in potek zdravljenja hiperlipidemij v primarni preventivi srčnožilnih bolezni

Zaželene vrednosti celokupnega in LDL holesterola so v primarni preventivi manjše od 5 mmol/L oziroma 3 mmol/L. Bolniku, pri katerem je vrednost celokupnega holesterola višja od 5 mmol/L, najprej ocenimo tveganje za koronarni dogodek. Če tveganje ni visoko, bolniku priporočamo nefarmakološke ukrepe (sprememba prehrane, redna telesna aktivnost, opustitev kajenja, normalizacija telesne teže) in ga spremljamo v najmanj 5-

letnih intervalih. Če je tveganje visoko, pa priporočamo za tri mesece nefarmakološko zdravljenje in nato ponovimo pregled. Farmakološko zdravljenje uvedemo, če ima bolnik še vedno vrednosti celokupnega in LDL holesterola nad priporočenimi. Ne glede na tveganje uvedemo farmakološko zdravljenje, če so vrednosti celokupnega holesterola višje od 8 mmol/L (1).

2.2. Zdravljenje hiperlipidemij v sekundarni preventivi srčnožilnih bolezni

V postopkih obravnave bolnikov v okviru sekundarne preventive smo še nekoliko strožji. Zaželeno vrednosti celokupnega in LDL holesterola so po evropskih ter slovenskih smernicah manjše od 4,5 mmol/L oziroma 2,5 mmol/L (1). Pri bolnikih z znano aterosklerotično boleznijo je ogroženost pred ponovnim srčnožilnim dogodkom zelo velika, zato je doseganje ciljnih vrednosti izrednega pomena. Teh vrednosti v 4/5 primerov bolnikov ne moremo doseči samo z nefarmakološkimi ukrepi, ampak je potrebno uvesti farmakološko zdravljenje (15). Postopek ukrepanja in potek zdravljenja hiperlipidemij v sekundarni preventivi sta prikazana na Sliki 3 (1).



Slika 3: Postopek ukrepanja in potek zdravljenja hiperlipidemij v sekundarni preventivi srčnožilnih bolezni

Pri farmakološkem zdravljenju uporabljamo zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. Pri tem moramo upoštevati pravila o upravičenosti posameznika do zdravila na stroške zavarovalnice. Za skupino zaviralcev HMG CoA reduktaze oziroma statinov velja omejitev predpisovanja v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja, ki se glasi: »Za sekundarno preventivo kardiovaskularnih bolezni ob zvišanih vrednostih celokupnega holesterola ($>4,5$ mmol/L) in LDL holesterola ($>2,5$ mmol/L); za primarno preventivo v primerih zvišane celotne koronarne ogroženosti $>20\%$ v 10 letih, če so vrednosti celokupnega holesterola $>5,0$ mmol/L in LDL holesterola $>3,0$ mmol/L ter za osebe, ki imajo družinsko hiperholesterolemijo.« (16). Ko dosežemo ciljne vrednosti holesterola, zdravljenja z zdravili ne prekinjamo. Bolnike tudi ves čas zdravljenja spodbujamo, da se držijo zdravega načina življenja (9).

3. ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV

Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov oziroma antilipemike razdelimo v pet pomembnejših skupin zdravil. Zdravila prve izbire so zaviralci HMG CoA reduktaze oziroma statini. Ločimo še fibrate, adsorbente žolčnih kislin, nikotinsko kislino in njene derivate ter druga zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. Antilipemike lahko uporabljamo posamezno ali v različnih kombinacijah, te še posebej v primerih kombinirane hiperlipidemije ali hude hiperholesterolemije (8).

3.1. Monoterapija

3.1.1. Zaviralci HMG CoA reduktaze (statini)

V zadnjem desetletju so statini oziroma zaviralci HMG CoA reduktaze postali prva izbira pri zniževanju povišanih vrednosti serumskega holesterola ter posledičnem preprečevanju bolezni srca in ožilja. Statini predvsem učinkovito znižujejo vrednost LDL holesterola, hkrati pa znižujejo trigliceride in zvišujejo HDL holesterol (9). Klinične študije potrjujejo učinkovitost statinov pri preprečevanju srčnožilnih dogodkov v primarni (17, 18) in sekundarni preventivi (19, 20) ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo (21, 22).

Statini s svojo stransko verigo strukturno posnemajo HMG CoA in tako kompetitivno inhibirajo encim HMG CoA reduktazo. Le-ta je v jetrih odgovoren za pretvorbo HMG CoA v mevalonat. Ta reakcija je ključnega pomena v biosintezi holesterola. S tem statini

zmanjšajo jetrno sintezo holesterola ter znatno znižajo znotrajcelično vrednost sterolov. Posledično spodbudijo prepisovanje genov za nastanek receptorjev za LDL holesterol in tako povečajo privzem LDL holesterola iz krvi v jetra. S tem se v krvi zmanjša koncentracija LDL holesterola, kar je njihov glavni terapevtski učinek (7, 23). Glede na vrsto in jakost statinov znižajo vrednosti LDL holesterola od 20 do 55 %, trigliceridov med 10 in 19 % ter zvišajo vrednosti HDL holesterola do 10 % (24, 25).

Poleg delovanja na plazemske vrednosti različnih vrst lipoproteinov imajo statini še dodatne pleotropne učinke. Zavirajo oksidacijo LDL holesterola ter z zniževanjem vrednosti endotelina izboljšujejo endotelno funkcijo. Hkrati stabilizirajo aterosklerotični plak, preprečujejo zlepljenje trombocitov, izboljšajo fibrinolizo, znižujejo ekspresijo tkivnega faktorja ter z neposrednim delovanjem na makrofage in monocite zavirajo vnetne procese (23). Statini prav tako znižujejo vrednost C-reaktivnega proteina, ki je pomemben kazalec tveganja za srčnožilne dogodke. S tem še dodatno zavirajo proces ateroskleroze (26). Zdravilne učinkovine, ki spadajo med zaviralce HMG CoA reduktaze (statine), so predstavljene v Preglednici III.

Preglednica III: Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine zaviralcev HMG CoA reduktaze (statinov)

Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtska indikacija
simvastatin	C10AA01	Hiperholesterolemija, Kombinirana hiperlipidemija, Preprečevanje srčnožilnih bolezni
lovastatin	C10AA02	
pravastatin	C10AA03	
fluvastatin	C10AA04	
atorvastatin	C10AA05	
rosuvastatin	C10AA07	

Statini se dobro absorbirajo, vendar je njihova biološka uporabnost precej nizka, zaradi obsežnega predsistemskega metabolizma, ki poteka že v prebavnem traktu in jetrih. Običajno se odmerjajo zvečer pred spanjem za zmanjšanje sinteze holesterola, ki doseže vrh zgodaj zjutraj. Zdravljenje s statini bolniki večinoma dobro prenašajo, neželeni učinki so sorazmerno redki. Najpogostejši neželeni učinki so motnje prebavnega trakta (zgaga,

bolečine v trebuhu, driska, zaprtje). Med resnejšimi neželenimi pojavi je vpliv na jetra, ki se kaže s porastom aktivnosti serumskih transaminaz in miopatija, ki se kaže kot mišične bolečine in oslabelost ter porast aktivnosti kreatinkinaze za 10-krat ali več nad normalno vrednost. Miopatija lahko napreduje v rabdomiolizo (razpad mišičnih vlaken), kar lahko vodi do akutne ledvične odpovedi ter posledično smrti (7, 23).

3.1.2. Fibrati

Fibrati so učinkovine izbora za zdravljenje hipertrigliceridemije in alternativa statinom za zdravljenje kombinirane hiperlipidemije. Njihov glavni učinek je zmanjšanje ravni lipoproteinov, bogatih s trigliceridi: hilomikronov in VLDL holesterola. Poleg tega pa zvišujejo izolirano znižane vrednosti HDL holesterola (27, 28). Zdravljenje s fibrati učinkovito zmanjšuje pojavnost srčno-žilnih dogodkov, medtem ko zmanjšanje skupne smrtnosti pri primarnem in sekundarnem preprečevanju BSO ni bilo dokazano (29, 30).

Mehanizem delovanja fibratov še ni do podrobnosti pojasnjen. Na vrednost lipidov vplivajo s spodbujanjem aktivnosti PPAR α , ki poveča aktivnost lipoproteinske lipaze, peroksisomsko oksidacijo maščobnih kislin in zmanjša sintezo apoC-III. To povzroči povečanje katabolizma s trigliceridi bogatih lipoproteinov in vpliva na zmanjšanje sekrecije VLDL holesterola v plazmo. Vsaj deloma pa PPAR α posreduje pri sekreciji HDL holesterola, saj poveča sintezo apoA-I in apoA-II, kar povzroči zvišanje plazemske vrednosti HDL holesterola. Zdravljenje s fibrati zniža vrednost trigliceridov od 20 do 50 %, vrednost HDL holesterola pa se zviša do 20 %. Holesterol LDL znižajo od 5 do 20 %, lahko pa ga paradoksalno zvišajo, kadar z njimi zdravimo bolnike s hipertrigliceridemijo (8, 27). Zdravilni učinkovini, ki spadata med fibrate, sta predstavljeni v Preglednici IV.

Preglednica IV: Zdravilni učinkovini, ATC oznaki ter terapevtski indikaciji zdravilnih učinkovin iz skupine fibratov

Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtska indikacija
gemfibrozil	C10AB04	Huda hipertrigliceridemija,
fenofibrat	C10AB05	Kombinirana hiperlipidemija*

LEGENDA: * kjer je zdravljenje s statinom kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša

Fibrati se po peroralnem odmerjanju dobro absorbirajo in skoraj v celoti vežejo na plazemske proteine. Ker prisotnost hrane poviša njihovo biološko uporabnost, jih je potrebno zaužiti malo pred ali med obrokom (7). Bolniki ta zdravila večinoma dobro prenašajo. Neželeni učinki, ki se najpogosteje pojavijo, so prebavne motnje. Redko pa se lahko pojavljajo glavoboli, utrujenost, tesnoba, vrtoglavice, motnje spanja ter mišične bolečine. Do miopatije pride ob zdravljenju s fibrati zelo redko, vendar se pojavlja, tako ob monoterapiji, kot tudi ob kombiniranem zdravljenju s statini (8).

3.1.3. Adsorbenti žolčnih kislin

Do obdobja statinov so bili adsorbenti žolčnih kislin zdravilo izbora za zdravljenje hiperholesterolemije. Danes jih uporabljamo predvsem kot dodatek statinom, če ne dosežemo zadostnega zmanjšanja LDL holesterola ali kot monoterapijo pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov. Njihov glavni terapevtski učinek je tako zmanjšanje vrednosti LDL holesterola (31). Klinično se je zdravljenje z adsorbenti žolčnih kislin izkazalo za koristno v raziskavah primarne in sekundarne preventive koronarne bolezni (32).

Delujejo tako, da v črevesju nespecifično vežejo žolčne kisline in zmanjšajo njihovo reabsorpcijo iz črevesja. Zmanjšanje reabsorpcije povzroči povečan vstop holesterola v poti nastajanja žolčnih kislin, posledično zmanjšanje znotrajcelične koncentracije holesterola pa poveča število receptorjev za LDL holesterol v jetrih. Ti kompenzirajoči učinki povzročijo povečanje očistka LDL holesterola iz krvi, kar pripelje do znižanja vrednosti LDL holesterola. Znižanje LDL holesterola je odvisno od odmerka in je 15 do 30 %. Vrednosti HDL holesterola se zmerno zvišajo za 3 do 5 %, prav tako se lahko zvišajo vrednosti trigliceridov, zato jih ne smemo dajati osebam s hipertrigliceridemijo (8, 33). Zdravilne učinkovine, ki spadajo med adsorbente žolčnih kislin, so predstavljene v Preglednici V.

Preglednica V: Zdravilne učinkovine, ATC oznake ter terapevtska indikacija zdravilnih učinkovin iz skupine adsorbentov žolčnih kislin

Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtska indikacija
holestiramin	C10AC01	Hiperholesterolemija*
holestipol	C10AC02	
holesevelam	C10AC04	

LEGENDA: * kjer je zdravljenje s statinom kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša

Ker se adsorbenti žolčnih kislin iz prebavil ne absorbirajo, sistemske toksičnosti ne poznamo. Neželeni učinki so posledica lokalnega delovanja na prebavni trakt in odvisni od odmerka. Zlasti večje dnevne odmerke bolniki težje prenašajo, ker povzročajo slabost, zaprtje in napenjanje. Omejitev uporabe predstavlja tako predvsem slabo prenašanje s strani bolnikov (8).

3.1.4. Nikotinska kislina in njeni derivati

Nikotinska kislina se kot učinkovit antilipemik uporablja že od sredine 50. let prejšnjega stoletja. Ima ugodne učinke na vse tri poglavitne razrede plazemskih lipoproteinov (VLDL, LDL in HDL). Zato je še posebej primerno zdravilo pri bolnikih s kombinirano hiperlipidemijo, pa tudi za tiste s hiperholesterolemijo, ki ob zdravljenju s statini ne dosegajo v smernicah priporočenih ciljnih vrednosti. Nikotinsko kislino naj bi prvenstveno uporabljali v kombinacijah s statini, kot monoterapijo pa le, če zdravljenje s statini ne učinkuje oziroma jih bolniki ne prenašajo (15).

Zdravljenje z nikotinsko kislino dokazano zmanjšuje ogroženost za smrt in srčno-žilne dogodke ter upočasni napredovanje oziroma pomaga k nazadovanju aterosklerotičnih sprememb (34, 35). Mehanizem njenega delovanja še ni povsem pojasnjen. Ena od hipotez predpostavlja zaviranje lipolize v maščevju, temu sledi zmanjšanje transporta prostih maščobnih kislin v jetra in zmanjšanje sinteze VLDL, druga pa, da neposredno zavira jetrno sintezo in izločanje lipoproteinov (predvsem VLDL). Vrednost celokupnega in LDL holesterola zniža za 20 do 30 %, vrednost trigliceridov za 35 do 55 %, vrednost HDL holesterola pa zviša za 20 do 35 % (8).

Uporabo nikotinske kisline omejujejo neželeni učinki, med katerimi je najpogostejše močno izraženo in za bolnika zelo moteče zardevanje (z ali brez srbeža). Zardevanje je mogoče zavreti z dodatkom laropiranta (15). Kombinacija nikotinske kisline z laropirantom je na voljo tudi v Sloveniji, kar prikazuje Preglednica VI.

Preglednica VI: Zdravilna učinkovina, ATC oznaka ter terapevtski indikaciji zdravilne učinkovine iz skupine nikotinske kisline in njenih derivatov

Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtska indikacija
nikotinska kislina, kombinacije	C10AD52	Kombinirana hiperlipidemija*, Hiperholesterolemija*

LEGENDA: * v kombinacijah s statini, kot monoterapijo le, kjer je zdravljenje s statinom kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša

3.1.5. Druga zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov

Zdravilni učinkovini, ki spadata med druga zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, sta predstavljeni v Preglednici VII.

Preglednica VII: Zdravilni učinkovini, ATC oznaki ter terapevtske indikacije zdravilnih učinkovin iz skupine drugih zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov

Zdravilna učinkovina	ATC oznaka	Terapevtska indikacija
omega-3-maščobne kisline	C10AX06	Huda hipertrigliceridemija, Po miokardnem infarktu
ezetimib	C10AX09	Hiperholesterolemija*

LEGENDA: * v kombinacijah s statini, kot monoterapijo le, kjer je zdravljenje s statinom kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša

Omega-3-maščobne kisline

Z uživanjem velikih odmerkov omega-3-maščobnih kislin lahko pomembno zmanjšamo vrednosti trigliceridov, medtem ko se vrednosti LDL holesterola povečajo. Uporaba teh zdravil je smiselna pri hudih oblikah hipertrigliceridemije, predvsem v primerih, ki so odporni na druge vrste zdravljenja (23). Jemanje omega-3-maščobnih kislin dokazano zmanjšuje ogroženost za smrt in srčno-žilne dogodke pri bolnikih po srčnem infarktu (36).

Omega-3-maščobne kisline zmanjšajo sintezo trigliceridov v jetrih, zmanjšanje pa je tudi posledica povečane peroksisomske β -oksidacije maščobnih kislin v jetrih, ki zmanjša količino prostih maščobnih kislin razpoložljivih za sintezo trigliceridov. Povprečno zmanjšanje vrednosti trigliceridov pri bolnikih s hudo hipertrigliceridemijo znaša 45 %, pri bolnikih s kombinirano hiperlipidemijo pa 27 %. Vrednosti LDL holesterola se ob tovrstnem zdravljenju zvišajo do 20 %, vrednost HDL holesterola se nepomembno spremeni. Zdravljenje z omega-3-maščobnimi kislinami bolniki dobro prenašajo, pogosti sta bolečina v zgornjem delu trebuha ter slabost (8).

Ezetimib

Ezetimib je prva pomembna novost na področju zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov po odkritju statinov. Je močan in selektiven zaviralec absorpcije holesterola iz tankega črevesja. V obliki monoterapije ga redko uporabljamo, razen če uporaba statina ni primerna ali bolnik statina ne prenaša. Ezetimib večinoma uporabljamo skupaj s statinom, saj pri nekaterih bolnikih zdravljenje s samim statinom ne zadostuje (13, 37).

Ciljna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec, ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju. V enaki meri zavira tako absorpcijo s hrano zaužitega holesterola kot tudi holesterola iz žolča. Zmanjšana absorpcija povzroči manjši dotok holesterola v jetra, kjer se zaloga holesterola zmanjša, poveča pa se tudi odstranjevanje holesterola iz krvnega obtoka. Zdravljenje izključno z ezetimibom zmanjša raven LDL holesterola do 20 %. Neželeni učinki ezetimiba so običajno blagi in prehodni, redko se pojavijo glavobol, bolečine v trebuhu in driska (8).

3.2. Kombiniranje zdravilnih učinkovin za zmanjšanje ravni serumskih lipidov

Za doseganje priporočenih vrednosti posameznih lipoproteinskih frakcij je potrebno v nekaterih primerih uporabiti kombinacijo dveh učinkovin za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. Kombinirano lipolitično zdravljenje se uporablja:

- za intenzivnejše znižanje - doseganje ciljnih vrednosti LDL holesterola;
- za zniževanje celotnega ne-HDL holesterola;
- za dodatno znižanje vrednosti trigliceridov in/ali zvišanje vrednosti HDL holesterola.

Kombinirano zdravljenje z učinkovinami z različnimi mehanizmi delovanja je uporabno zlasti pri hujših in kompleksnejših motnjah presnove maščob. Za znatno znižanje vrednosti LDL holesterola so učinkovite predvsem kombinacije statinov s specifičnim zaviralcem absorpcije holesterola (ezetimibom) ali z adsorbenti žolčnih kislin. Pri kombiniranem zdravljenju z ezetimibom in statinom sočasna zavora obeh glavnih virov holesterola zagotovi komplementarno znižanje ravni plazemskega holesterola. Uporaba te kombinacije pa je tudi bistveno bolj varna od zdravljenja z visokimi odmerki statinov (15).

Za zdravljenje visokih vrednosti LDL holesterola in nizkega HDL holesterola lahko uporabimo kombinacije statinov in nikotinske kisline ali pa vezalcev žolčnih kislin in nikotinske kisline. Če so zvišani tako trigliceridi kot LDL holesterol (pogosto je ob tem prisotno še znižanje HDL), predstavljajo odlično kombinacijo vezalci žolčnih kislin in nikotinska kislina. Kombinacija statina in fibrata je uporabna pri zdravljenju zelo visokih vrednosti LDL in sočasne hipertrigliceridemije, potrebno pa se je zavedati tveganja za pojav miopatije (8). V Sloveniji registrirani stalni kombinaciji zdravilnih učinkovin, ki sta pripravljene v eni tableti, prikazuje Preglednica VIII.

Preglednica VIII: Stalni kombinaciji zdravilnih učinkovin, ATC oznaki ter terapevtske indikacije

Kombinacija zdravilnih učinkovin	ATC oznaka	Terapevtska indikacija
simvastatin in ezetimib	C10BA02	Hiperholesterolemija*, Kombinirana hiperlipidemija*
atorvastatin in amlodipin	C10BX03	Preprečevanje srčnožilnih bolezni

*LEGENDA: * kadar zdravljenje samo s statinom ne zadostuje*

4. INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA ZMANJŠANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV

O interakcijah govorimo, ko je učinek enega zdravila spremenjen zaradi sočasno vzetega drugega zdravila, zaužite hrane ali pijače. Interakcije so lahko farmakokinetične ali farmakodinamske. Poznamo pa tudi farmacevtske interakcije, kjer gre za fizikalno ali kemijsko inkompatibilnost med učinkovinami. Farmakokinetične interakcije nastopijo

takrat, ko pride do vpliva na procese sproščanja, absorpcije, distribucije, metabolizma ali eliminacije zdravila. Posledica je spremenjen farmakokinetični profil učinkovine, kar pogosto pripelje do spremembe jakosti učinka ali do neželenih učinkov. Farmakodinamske interakcije pa nastopijo, ko je na mestu delovanja učinek enega zdravila spremenjen zaradi prisotnosti drugega zdravila. Včasih gre za enostavno tekmovanje za vezavna mesta, večkrat pa gre za bolj zapletene mehanizme, kjer pride do spremenjenih fizioloških pogojev v organizmu (38).

Pri zdravilih za zmanjšanje ravni serumskih lipidov nastopajo predvsem farmakokinetične interakcije. Te potekajo na nivoju absorpcije, distribucije in metabolizma, pri čemer so interakcije na osnovi metabolizma najpogostejše. Za statine velja, da pogostost neželenih učinkov narašča z naraščanjem plazemske koncentracije učinkovine. Zato vsak dejavnik, ki dvigne plazemsko koncentracijo, poveča možnost pojava neželenih učinkov. Nevarnost miopatije se tako poveča ob sočasni uporabi učinkovin, ki zavirajo metabolni encim CYP3A4. To so na primer nekateri antimikotiki, makrolidni antibiotiki, kalcijevi antagonisti, zaviralci proteaz ter ciklosporin (39). Občutljivost za interakcije z zaviralci CYP3A4 se med različnimi statini razlikuje, saj ima pomembno vlogo v presnovi lovastatina, simvastatina in atorvastatina, medtem ko so za presnovo fluvastatina, pravastatina in rosuvastatina prvenstveno pomembni drugi encimi. Med pomembnejše interakcije učinkovin s fibrati sodijo povečanje učinka varfarina ter nekaterih antidiabetikov, zato moramo biti v teh primerih še posebej pozorni. Za adsorbente žolčnih kislin je bilo dokazano, da znižajo absorpcijo vseh statinov, fibratov ter ezetimiba. Nikotinska kislina lahko poveča učinke nitratov, zaviralcev kalcijevih kanalov ter adrenergičnih zaviralcev. Omega-3-maščobne kisline pa ob visokih odmerkih podaljšajo čas krvavitve, zato moramo biti ob sočasni uporabi pozorni na interakcije z antikoagulantami (8, 40).

II. NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je ugotoviti vzorce predpisovanja antilipemikov v Sloveniji v obdobju 2002-2008. Najprej nas bo zanimala količinska analiza predpisanih receptov z antilipemiki za posamezno leto ter trend predpisovanja antilipemikov v izbranem sedemletnem obdobju. Ugotavljali bomo, koliko in kateri antilipemiki so se predpisovali, število ter demografske podatke oseb, katerim so bili predpisani antilipemiki, število definiranih dnevnih odmerkov in denarno vrednost predpisanih receptov. Za leto 2008 bomo preučili, katera druga zdravila so bila najpogosteje predpisana osebam, ki so prejele vsaj en antilipemik. Zanimale nas bodo še potencialne interakcije zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov z drugimi sočasno predpisanimi zdravili.

III. METODE

Analizo predpisovanja antilipemikov smo izvajali na podlagi podatkov iz anonimne zbirke Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdaji ambulantno predpisanih zdravil. Osredotočili smo se na ambulantno predpisane antilipemike v sedmih letnih zbirkah za obdobje od leta 2002 do leta 2008.

Za namen obdelave podatkov smo v računalniškem statističnem programu SPSS razvili ustrezne postopke. Le-ti so nam omogočili izvedbo istih analiz na posameznih letnih zbirkah, ponovljivost in nadzor napak pri obdelavi podatkov ter možnost analize na še novejših zbirkah. V nadaljevanju tega poglavja je ob posamezni razlagi metod navedena številka uporabljenega postopka. Ti programski postopki so zaradi obsežnosti ter boljše preglednosti zapisani v Prilogi, in sicer za leto 2008. Za vsa ostala leta je potrebno v postopkih spremeniti številko 2008 v 2007, 2006 itd.

Zbirka podatkov je bila organizirana tako, da so vrstice predstavljale posamezno izdajo predpisanega zdravila, stolpci pa spremenljivke. V analizi smo uporabili sledeče spremenljivke:

- oseba – oseba, kateri je bil predpisan recept (anonimna zaporedna številka osebe, ki se ni spreminjala skozi celotno zbirko podatkov, tudi če je oseba prejela zdravilo večkrat)
- STATREGoseba – statistična regija osebe
- SPOloseba – spol osebe
- LETOoseba – leto rojstva osebe
- DELšifra – delovna šifra zdravila
- DATUMizdaja – datum izdaje zdravila
- kolicina – število vsebnikov zdravila
- BARVARP – vrsta recepta
- VREDNOSTRp – denarna vrednost recepta
- VREDNOSTOZZ – denarna vrednost recepta, plačana s strani ZZS
- STock – število lekarniških točk ob izdaji recepta
- VREDNOSTocka – denarna vrednost lekarniške točke
- ATCaktual – ATC oznaka zdravilne učinkovine, določena po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji

Predpisovanje antilipemikov smo obravnavali v treh delih. V prvem delu smo analizirali količinsko predpisovanja antilipemikov. V drugem delu smo preverili, katera zdravila so bila sočasno predpisana osebam, ki so prejele vsaj en antilipemik. V tretjem delu pa smo preučili potencialne interakcije med antilipemiki in sočasno predpisanimi zdravili.

Iz posamezne osnovne zbirke o izdaji ambulantno predpisanih zdravil smo izbrali vse recepte, na katerih so bili predpisani antilipemiki. Izbor receptov smo opravili glede na ATC oznake učinkovin, ki smo jih poiskali v bazi podatkov o zdravilih (41). To zbirko vseh predpisanih receptov z antilipemiki smo uporabili v količinski analizi. Ustvarili smo še zbirko vseh receptov predpisanih osebam, ki so v posameznem letu prejele vsaj en antilipemik (**Postopek 1**). Tako smo dobili nabor oseb, ki so poleg antilipemikov prejemale še druga zdravila. Na tej zbirki oseb smo za leto 2008 opravili analizo komedikacije ter interakcij.

Ob pregledu zbirk receptov smo ugotovili napako za delovno šifro »015857«, kateri je bila pripisana napačna ATC oznaka. V vseh zbirkah smo v primeru delovne šifre »015857« ATC oznako popravili iz »C10AX« v »C10AX06« (**Postopek 2**).

1. KOLIČINSKA ANALIZA - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

V sedmih letnih zbirkah podatkov za obdobje 2002-2008 smo analizirali:

- število receptov,
- osebe prejemnikov antilipemikov,
- število definiranih dnevnih odmerkov,
- denarno vrednost receptov,

in jih med seboj primerjali v izbranem sedemletnem obdobju.

1.1. Analiza števila receptov

1.1.1. Število receptov glede na vrsto recepta

Analizirali smo število izdanih receptov z antilipemiki v posameznem letu glede na vrsto recepta. Za nadaljnjo analizo smo iz zbirke receptov izločili osebne recepte zdravnika ter skupinske naročilnice (**Postopek 3**).

1.1.2. Število receptov glede na skupine antilipemikov

Zdravilne učinkovine smo glede na ATC oznake predpisanega zdravila razdelili v sledeče skupine po ATC klasifikaciji:

- 1 zaviralci reduktaze HMG CoA (statini) - C10AA
- 2 fibrati - C10AB
- 3 adsorbenti žolčnih kislin - C10AC
- 4 nikotinska kislina in njeni derivati - C10AD
- 5 druga zdravila, ki spreminjajo raven serumskih lipidov - C10AX
- 6 zaviralci reduktaze HMG CoA in kombinacije z drugimi zdravili, ki spreminjajo raven serumskih lipidov - C10BA
- 7 zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije - C10BX

Analizirali smo število izdanih receptov po zgoraj navedenih skupinah in opazovali trend predpisovanja v analiziranem obdobju (**Postopek 5**).

1.1.3. Število receptov glede na posamezne antilipemike

ATC oznakam antilipemikov iz baze podatkov smo dodali numerične spremenljivke, ker lahko program SPSS izvede določene postopke le z numeričnimi spremenljivkami. Analizirali smo število izdanih receptov s posameznimi antilipemičnimi učinkovinami ter prikazali trend predpisovanja v izbranem sedemletnem obdobju (**Postopek 4**).

Nekatera zdravila, ki spreminjajo raven serumskih lipidov, so sestavljena iz že pripravljene kombinacije dveh zdravilnih učinkovin (41). Dodali smo novo spremenljivko, ki je označevala število zdravilnih učinkovin v zdravilu (**Postopek 6**).

1.2. Analiza oseb prejemnikov antilipemikov

Pri analizi oseb nas je najprej zanimalo število oseb, katerim je bil v posameznem letu predpisan vsaj en recept z antilipemikom. Osebam smo s pomočjo leta rojstva osebe (LETOoseba) izračunali starost v analiziranem obdobju in jih razporedili po starostnih skupinah. Analizirali smo tudi povprečno starost oseb ter delež moških in žensk, ki so imeli predpisan vsaj en antilipemik. Izračunali smo še število oseb, ki so prejele antilipemike, glede na statistične regije (**Postopek 7**). Preračunali smo število oseb, katerim je bil predpisan vsaj en recept, na 1000 prebivalcev v Sloveniji in posamezni

statistični regiji za leta 2002, 2005 ter 2008. Število prebivalstva v Sloveniji in statističnih regijah smo za posamezna leta pridobili s spletne strani Statističnega urada Republike Slovenije (42). Nekatere dobljene rezultate smo prikazali samo za leta 2002, 2005 in 2008, saj smo s tem omogočili boljšo preglednost.

Analizirali smo še število različnih zdravilnih učinkovin, ki jih je oseba prejela v posameznem letu (**Postopek 8**). Zanimalo nas je povprečno letno število predpisanih receptov na osebo ter povprečno število pakiranj zdravila, ki jih je posameznik prejel v letu (**Postopek 9**).

1.3. Analiza števila definiranih dnevni odmerkov

Pri analizi števila definiranih dnevni odmerkov (DDD) smo za posamezne zdravilne učinkovine pridobili ustrezne DDD vrednosti, in sicer na spletni strani ATC/DDD Index, ki deluje pod okriljem Norveškega inštituta za zdravje (43). V analizi smo upoštevali za leto 2009 določene DDD. V primeru omega-3-maščobnih kislin, simvastatina in ezetimiba ter atorvastatina in amlodipina podatka o DDD vrednosti ni bilo. Za kombinirana zdravila s simvastatinom in ezetimibom ter atorvastatinom in amlodipinom smo DDD vrednosti opredelili s pomočjo navodil za določitev DDD kombiniranih zdravil (44).

Za izračun števila predpisanih DDD smo morali pridobiti še podatke o količini učinkovine v vsebniku. S pomočjo delovne šifre zdravila (DELšifra) v zbirki smo na spletni strani Baze podatkov o zdravilih (41) pridobili število enot (število tablet oziroma kapsul) in maso učinkovine v enoti. Ta dva podatka smo zmnožili in dobili količino učinkovine v vsebniku. Število vsebnikov zdravila je v zbirki podatkov ustrezalo spremenljivki kolicina. Tako smo lahko s pomočjo Enačbe 1 izračunali število DDD predpisanega antilipemika na posameznem receptu. Zanimalo nas je še število DDD / 1000 prebivalcev na dan, ki smo ga izračunali za vsako analizirano leto z Enačbo 2 (**Postopek 10**).

Enačba 1: Izračun števila predpisanih DDD na recept

$$\text{št. DDD na recept} = \frac{\text{število vsebnikov} \times \text{količina učinkovine v vsebniku [mg]}}{\text{DDD [mg]}}$$

Enačba 2: Izračun števila predpisanih DDD / 1000 prebivalcev na dan

$$\text{št. DDD / 1000 preb. na dan} = \frac{\text{št. vsebnikov} \times \text{količina učinkovine v vsebniku [mg]} \times 1000}{\text{DDD [mg]} \times \text{število prebivalcev} \times 365}$$

Iz pridobljenega števila DDD na posameznem receptu smo dobili skupno število DDD na vseh receptih, povprečno število DDD na recept ter število DDD na recept po skupinah in zdravilnih učinkovinah v posameznem letu (**Postopek 11**). Izračunali smo število DDD / 1000 prebivalcev na dan za zdravilne učinkovine. Prav tako nas je zanimalo število DDD / 1000 prebivalcev na dan glede na starostne skupine ter statistične regije (**Postopek 12**, **Postopek 13**). Število prebivalstva po starostnih skupinah in statističnih regijah smo pridobili s spletne strani Statističnega urada Republike Slovenije (42).

1.4. Analiza denarne vrednosti receptov

S pomočjo podatka o denarni vrednosti recepta (VREDNOSTRp) in denarni vrednosti recepta, plačani s strani ZZZS iz obveznega zdravstvenega zavarovanja (VREDNOSTOZZ), smo analizirali letne in povprečne denarne vrednosti receptov. Ugotavljali smo letne in povprečne denarne vrednosti lekarniške storitve, ki smo jih pridobili iz števila (STtock) in vrednosti (VREDNOSTtock) lekarniških točk ob posamezni izdaji zdravila. Prav tako smo s pomočjo spletne strani Statističnega urada Republike Slovenije revalorizirali letne denarne vrednosti receptov ter lekarniških storitev glede na sredino leta 2008 (40). Zanimale so nas še letne denarne vrednosti receptov po skupinah antilipemikov ter posameznih antilipemičnih zdravilnih učinkovin (**Postopek 14**). Do leta 2006 je bila denarna vrednost podana v tolarjih. Zato smo morali v starejših zbirkah podatkov spremeniti denarno vrednost iz tolarje v evre (**Postopek 15**). Preko letne denarne vrednosti in letnega števila DDD posameznih antilipemikov smo po Enačbi 3 izračunali tudi denarno vrednost DDD posameznega antilipemika.

Enačba 3: Izračun denarne vrednosti DDD posameznega antilipemika

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

2. ANALIZA KOMEDIKACIJE - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

Predpisovanje antilipemikov osebam, ki so poleg antilipemikov prejemale še druga zdravila, smo analizirali na zbirki vseh receptov predpisanih osebam, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik. Iz zbirke receptov smo izločili osebne recepte zdravnika ter skupinske naročilnice (**Postopek 16**).

Prešteli smo število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo po anatomskih glavnih skupinah ter terapevtskih podskupinah ATC klasifikacije (**Postopek 17, Postopek 18**). Zanimalo nas je še, katere druge zdravilne učinkovine so bile v letu 2008 najpogosteje predpisane osebam, ki jim je bil izdan vsaj en antilipemik (**Postopek 19**).

3. ANALIZA INTERAKCIJ - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

Analizo interakcij antilipemikov smo opravili na zbirki vseh receptov predpisanih osebam, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik. Iz zbirke receptov smo izločili osebne recepte zdravnika in skupinske naročilnice (**Postopek 16**). Zanimalo nas je, ali je bilo v letu 2008 prisotno predpisovanje antilipemikov s tistimi zdravilnimi učinkovinami, pri katerih pride ob sočasni uporabi do potencialnih interakcij (se nanašajo na primere, ki smo jih določili z analizo receptov in jih ni možno dokazati, da so se v resnici pojavile).

Na podlagi dveh virov o interakcijah zdravil smo za posamezne antilipemike zbrali podatke o vseh možnih interakcij (se nanašajo na primere, ki smo jih zasledili za posamezno učinkovino in so splošno znane). Uporabili smo Stockley's Drug Interactions in Lexi-Comp Online podatkovna vira (45, 46). V obeh najdemo znotraj monografij o interakcijah krajši povzetek, podatke o kliničnih dokazih, mehanizmih, pomembnosti ter priporočila za ukrepanje in reference. Pri Lexi-Comp-u so interakcije še dodatno podprte s povzetki, ki so razvrščeni v 5 skupin po pomembnosti (A- ne poznana interakcija, B - brez ukrepov, C - spremljanje terapije, D - premišljena prilagoditev terapije, X - izogibanje kombinaciji). Prav tako vsebujejo podatke o resnosti učinka (majhna, zmerna, velika) ter zanesljivosti oziroma obsegu dokumentacije (slaba, zadostna, dobra, zelo dobra).

Zbrane podatke smo analizirali s pomočjo programa Visual FoxPro in določili kombinacije tistih učinkovin, katere so bile določeni osebi sočasno predpisane na isti dan. Dobljene podatke o interakcijah smo nato pretvorili v primerno obliko za obdelavo v statističnem programu SPSS. Vse potencialne interakcije smo prešteli ter jih uredili v preglednicah (**Postopek 20**).

IV. REZULTATI

1. KOLIČINSKA ANALIZA - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

1.1. Analiza števila receptov

1.1.1. Število receptov glede na vrsto recepta

V obdobju 2002-2008 je bilo v Sloveniji večino ambulantno predpisanih antilipemikov na običajni zeleni recept ZZZS. Število izdanih receptov je v analiziranem obdobju naraščalo, in sicer se je do leta 2008 povečalo za 82,59 % glede na leto 2002. Za nadaljnjo analizo predpisovanja antilipemikov smo iz osnovne zbirke izločili osebne recepte zdravnika in skupinske naročilnice. Ti dve skupini sta predstavljal le manjši delež vseh izdanih receptov v sedmih letih. Največji delež so neizbrani recepti predstavljal v letu 2006, 0,46 % vseh predpisanih receptov z antilipemiki v analiziranem letu. Posamezno letno število izdanih receptov z antilipemiki glede na vrsto recepta prikazuje Preglednica IX.

Preglednica IX: Letno število izdanih receptov z antilipemiki glede na vrsto recepta v obdobju 2002-2008

ŠTEVILO RECEPTOV	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
ZZZS običajni zeleni recept	345.912	406.436	436.556	486.612	523.113	578.630	627.560
ZZZS osebni recept zdravnika (210. člen)	–	–	–	–	1.727	1.476	1.277
ZZZS običajni zeleni recept – zdravila izdana iz depoja	–	–	–	–	1.700	2.217	1.821
skupinska naročilnica	15	29	559	105	693	–	–
IVZ – recept	5	1	3	–	576	780	967
skupaj receptov	345.932	406.466	437.118	486.717	527.809	583.103	631.625
število receptov za nadaljnjo analizo	345.917	406.437	436.559	486.612	525.389	581.627	630.348
količnik rasti	–	1,17	1,07	1,11	1,08	1,11	1,08

1.1.2. Število receptov glede na skupine antilipemikov

Absolutno največkrat so bila predpisana zdravila iz skupine zaviralcev reduktaze HMG CoA. Od leta 2003 do leta 2008 je sicer delež izdanih receptov iz te skupine glede na vse predpisane recepte z antilipemiki padel. V analiziranem obdobju se je zmanjšal tudi delež predpisanih zdravil iz skupine fibratov ter adsorbentov žolčnih kislin, medtem ko zdravila iz skupine nikotinske kisline in njenih derivatov niso bila predpisana. Delež predpisanih zdravil iz ostalih skupin se je povečeval. Najbolj se je povečalo predpisovanje iz skupine drugih zdravil, ki spreminjajo raven serumskih lipidov. Deleži izdanih receptov glede na skupino antilipemika v posameznem letu so prikazani v Preglednici X.

Preglednica X: Letni delež izdanih receptov glede na skupino antilipemika v obdobju 2002-2008

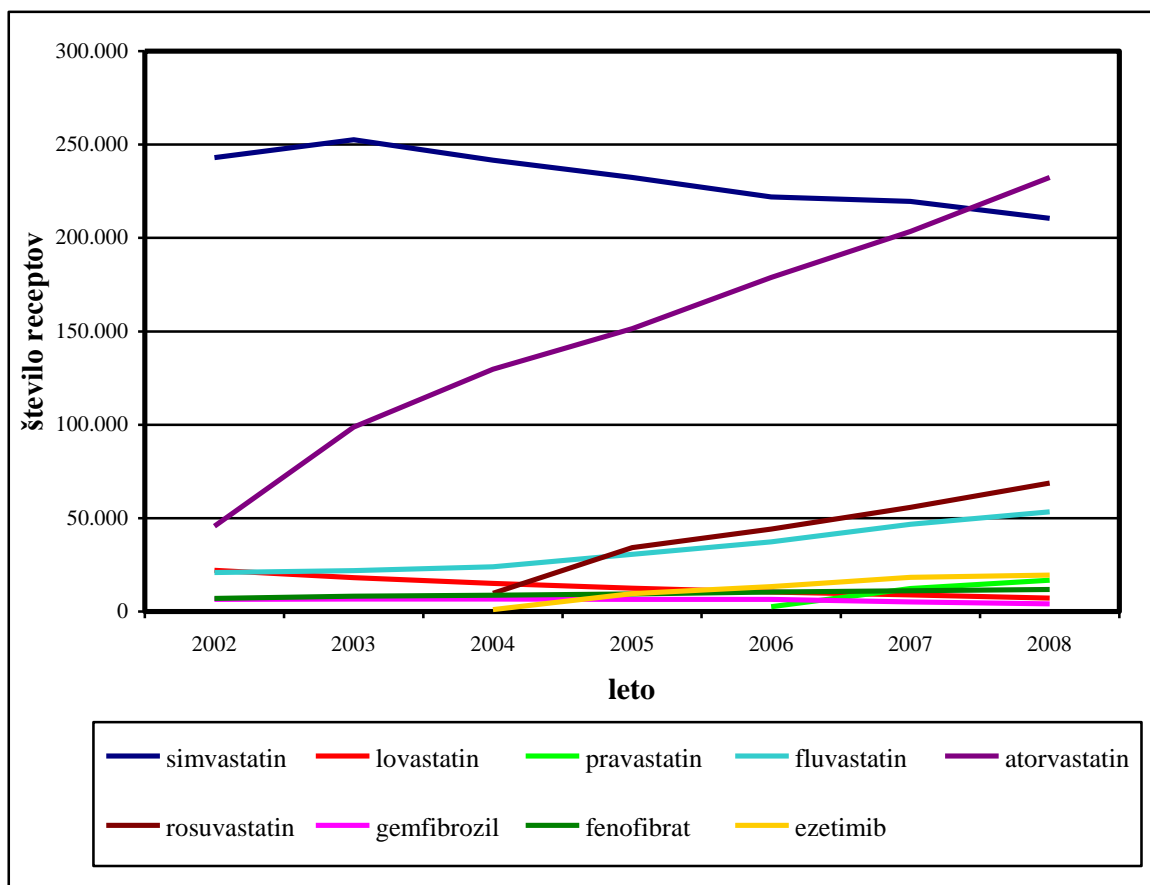
DELEŽ RECEPTOV [%]		LETO						
ATC	Skupina	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
C10AA	zaviralci reduktaze HMG CoA (statini)	95,91	96,32	96,21	94,77	94,24	94,02	93,46
C10AB	fibrati	3,91	3,67	3,55	3,27	3,22	2,81	2,54
C10AC	adsorbenti žolčnih kislin	0,17	0,00	0,00	–	–	–	–
C10AD	nikotinska kislina in njeni derivati	–	–	–	–	–	–	–
C10AX	druga zdravila, ki spreminjajo raven serumskih lipidov	–	–	0,24	1,96	2,54	3,15	3,12
C10BA	zaviralci reduktaze HMG CoA, kombinacije z drugimi antilipemiki	–	–	–	–	–	0,01	0,79
C10BX	zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije	–	–	–	–	–	0,00	0,08
skupaj receptov		345.917	406.437	436.559	486.612	525.389	581.627	630.348

1.1.3. Število receptov glede na posamezne antilipemike

V analiziranem obdobju je bilo izdanih največ receptov z zdravilno učinkovino simvastatin, čeprav se je delež simvastatina med leti 2002 in 2008 bistveno zmanjšal. Do leta 2007 je bilo njegovo število predpisanih receptov ter delež največji, v letu 2008 pa je bil najpogosteje predpisan antilipemik atorvastatin s 36,87 % deležem. Njegovo število izdanih receptov se je od leta 2002 do 2008 povečalo za približno petkrat na 232.425 receptov. Drugim statinom se je v analiziranem obdobju delež in število predpisanih receptov povečalo, razen pri zdravilni učinkovini lovastatin, kjer so se vrednosti zmanjšale. Med antilipemiki skupine fibratov se je število izdanih receptov z gemfibrozilom zmanjševalo, s fenofibratom pa povečevalo. V skupini drugih zdravil, ki spreminjajo raven serumskih lipidov je bil najpogosteje predpisan ezetimib. Posamezni deleži predpisanih antilipemikov v analiziranem obdobju so prikazani v Preglednici XI. Slika 4 pa prikazuje spreminjanje števila receptov najpogosteje izdanih antilipemikov v analiziranem obdobju.

Preglednica XI: Letni delež izdanih receptov glede na posamezne antilipemike v obdobju 2002-2008

DELEŽ RECEPTOV [%]		LETO						
ATC	Učinkovina	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
C10AA01	simvastatin	70,27	62,16	55,34	47,74	42,23	37,76	33,41
C10AA02	lovastatin	6,41	4,48	3,44	2,55	1,98	1,52	1,13
C10AA03	pravastatin	–	–	–	–	0,50	2,11	2,65
C10AA04	fluvastatin	6,02	5,38	5,49	6,30	7,09	8,04	8,48
C10AA05	atorvastatin	13,22	24,31	29,70	31,14	34,03	34,99	36,87
C10AA07	rosuvastatin	–	–	2,25	7,04	8,40	9,60	10,92
C10AB04	gemfibrozil	1,87	1,65	1,53	1,33	1,24	0,89	0,66
C10AB05	fenofibrat	2,05	2,02	2,02	1,94	1,98	1,93	1,89
C10AC01	holestiramin	0,17	0,00	0,00	–	–	–	–
C10AC02	holestipol	0,01	–	–	–	–	–	–
C10AX06	omega-3- maščobne kisline	–	–	–	–	0,00	0,01	0,03
C10AX09	ezetimib	–	–	0,24	1,96	2,54	3,14	3,09
C10BA02	ezetimib, simvastatin	–	–	–	–	–	0,01	0,79
C10BX03	atorvastatin, amlodipin	–	–	–	–	–	0,00	0,08
skupaj receptov		345.917	406.437	436.559	486.612	525.389	581.627	630.348



Slika 4: Gibanje števila receptov najpogosteje izdanih antilipemičnih zdravilnih učinkovin v obdobju 2002-2008

1.2. Analiza oseb prejemnikov antilipemikov

1.2.1. Število oseb in demografske značilnosti prejemnikov antilipemikov

V sedemletnem obdobju se je število oseb, katerim je bil predpisan vsaj en recept z antilipemikom, povečevalo. Od leta 2002 do leta 2008 se je povečalo za 47,49 %. V letu 2008 je antilipemike prejelo 180.744 oseb. Posamezno letno število prejemnikov prikazuje Preglednica XII.

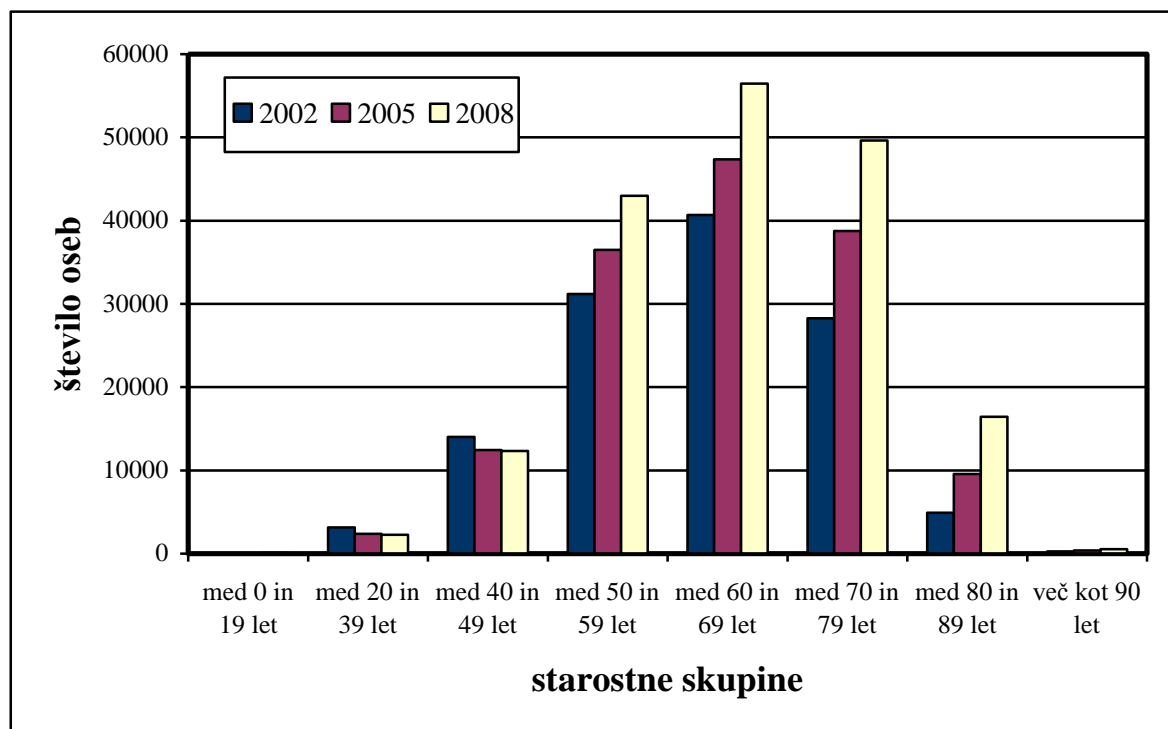
Preglednica XII: Število oseb, ki so prejele antilipemike v obdobju 2002-2008

	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
število oseb	122.550	130.036	136.501	147.445	156.194	168.202	180.744
količnik rasti	–	1,06	1,05	1,08	1,06	1,08	1,07

Povprečna starost oseb je v analiziranem obdobju narasla na 65 let v letu 2008. Prav tako se je povečala povprečna starost moških, kot tudi žensk. V starostni skupini med 20 in 39 let ter med 40 in 49 let se je število oseb od leta 2002 do leta 2008 zmanjševalo, medtem ko se je v drugih starostnih skupinah to število povečalo. Največ oseb, katerim je bil predpisan vsaj en recept z antilipemikom, je bilo leta 2008 v starostni skupini med 60 in 69 let, in sicer 56.482. Preglednica XIII prikazuje povprečno starost oseb v posameznem letu, na Sliki 5 pa spremljamo število oseb po starostnih skupinah v letih 2002, 2005 in 2008.

Preglednica XIII: Povprečna starost oseb, ki so prejele antilipemike v obdobju 2002-2008

	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
povprečna starost oseb [let]	62,0	62,7	63,3	63,8	64,4	64,7	65,0
povprečna starost moških [let]	60,1	60,8	61,4	61,8	62,3	62,7	63,0
povprečna starost žensk [et]	65,1	65,6	66,3	66,8	67,2	67,5	67,8

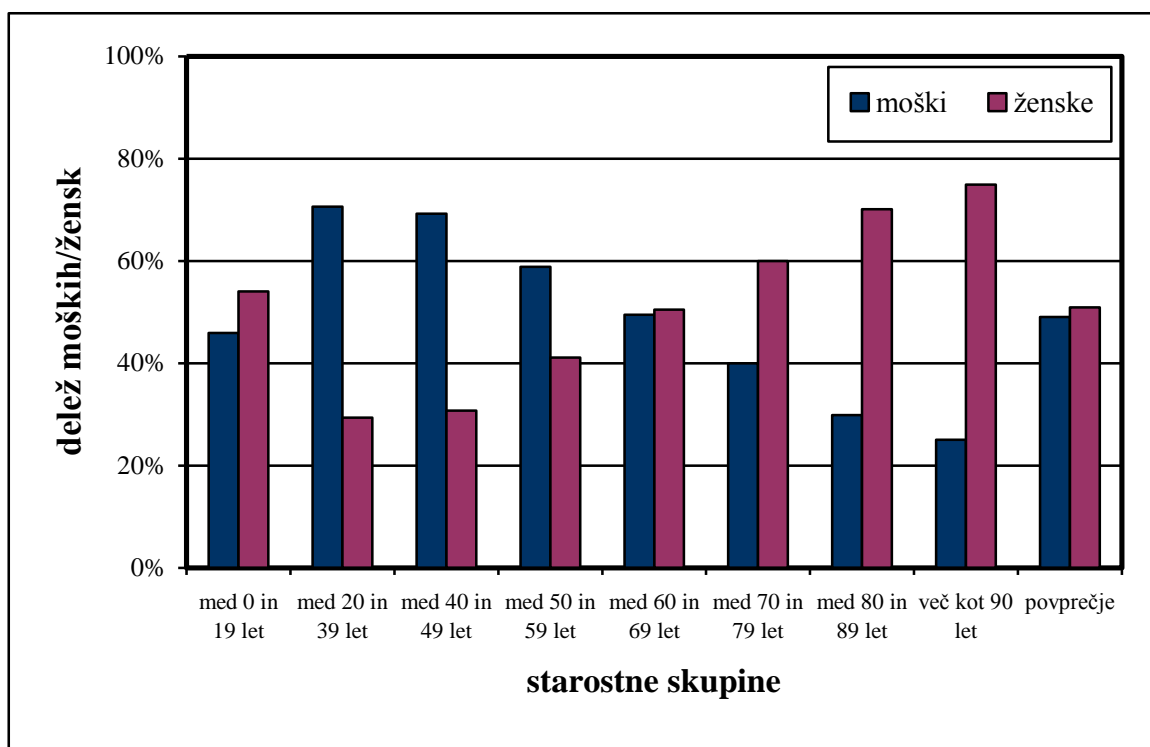


Slika 5: Število oseb, ki so prejele antilipemike, glede na starostne skupine za leta 2002, 2005 in 2008

V analiziranem obdobju je prejelo antilipemike več žensk kot moških, čeprav je delež žensk padel. V letu 2008 je bila najmanjša razlika glede na spol prejemnika v starostni skupini med 60 in 69 let, največja pa v skupini več kot 90 let. V skupinah med 20 in 39 let, med 40 in 49 let ter med 50 in 59 let je prejelo antilipemike več moških kot žensk, v starejših starostnih skupinah pa so prevladovalе ženske. Preglednica XIV prikazuje delež moških in delež žensk v posameznem letu, na Sliki 6 pa spremljamo delež moških in delež žensk po starostnih skupinah v letu 2008.

Preglednica XIV: Delež moških in delež žensk, ki so prejeli antilipemike v obdobju 2002-2008

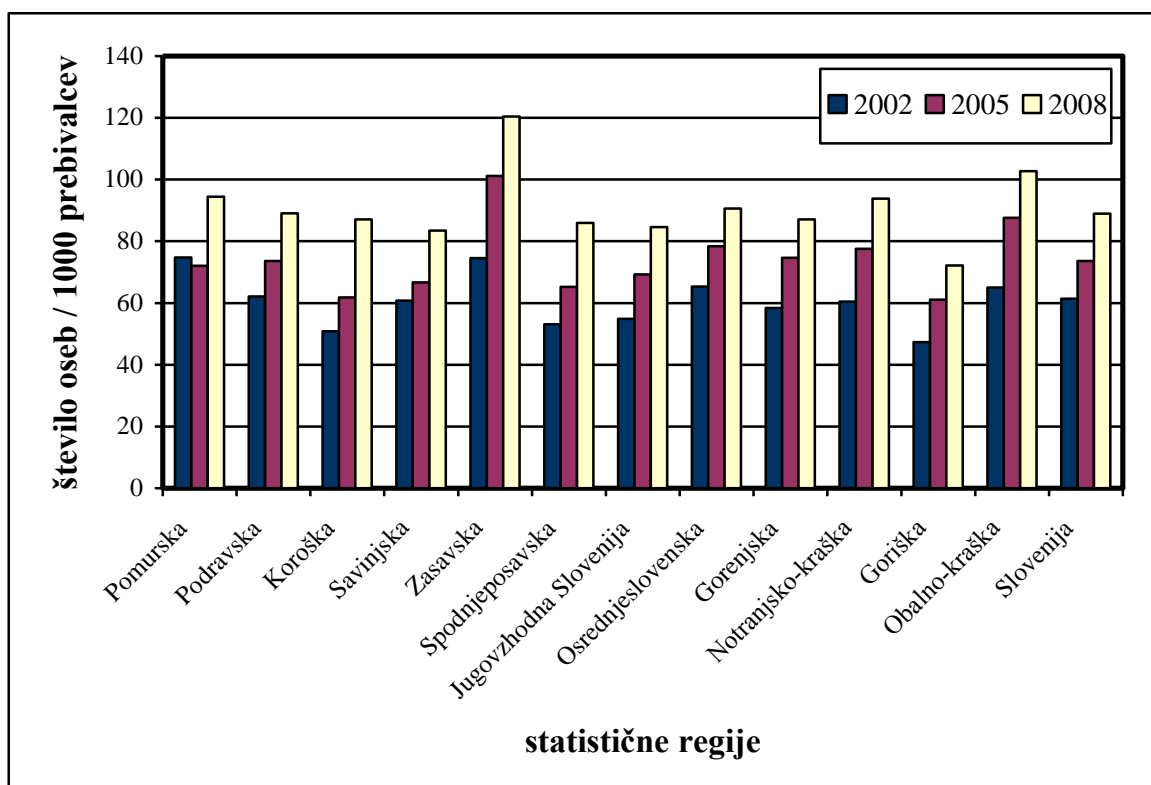
	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
delež moških [%]	45,43	46,38	47,26	47,90	48,42	48,88	49,08
delež žensk [%]	54,57	53,62	52,74	52,10	51,58	51,12	50,92



Slika 6: Delež moških in delež žensk, ki so prejeli antilipemike, glede na starostne skupine za leto 2008

V letu 2008 je na 1000 Slovencev skoraj 89 oseb prejelo vsaj en ambulantno predpisan antilipemik. Skozi analizirana leta se je v vseh statističnih regijah število prejemnikov

povečalo, razen v Pomurski regiji, kjer smo zaznali upad števila oseb v letu 2005 glede na leto 2002. Med posameznimi statističnimi regijami v Sloveniji je Zasavska regija po tem parametru prepričljivo na prvem mestu, še posebej v letu 2005 in 2008. Leta 2005 je v tej regiji približno vsaka 10 oseba prejela antilipemik, v letu 2008 pa se je število prejemnikov na 1000 prebivalcev Zasavske regije povečalo že na 120 oseb. Primerjavo števila oseb, ki so prejele antilipemike, na 1000 prebivalcev po statističnih regijah v letih 2002, 2005 in 2008 lahko spremljamo na Sliki 7.



Slika 7: Število oseb, ki so prejele antilipemike, na 1000 prebivalcev glede na statistične regije za leta 2002, 2005 in 2008

1.2.2. Število predpisanih različnih antilipemikov

Absolutno največji delež oseb je v posameznem letu prejel eno zdravilno učinkovino antilipemika. Ta delež oseb se je v analiziranem obdobju sicer zmanjševal, povečal pa se je delež oseb z dvema, tremi in štirimi različno predpisanimi zdravilnimi učinkovinami. Tako se je v obdobju 2002-2008 povečalo tudi povprečno število različnih zdravilnih učinkovin. Pregled predpisovanja različnih antilipemikov prikazuje Preglednica XV.

Preglednica XV: Delež oseb, ki so prejele eno, dve, tri ali štiri zdravilne učinkovine, povprečno ter največje število različnih zdravilnih učinkovin, ki jih je oseba prejela v obdobju 2002-2008

	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
delež oseb z eno zdravilno učinkovino [%]	93,06	92,60	92,60	91,65	91,80	90,96	90,74
delež oseb z dvema zdravilnima učinkovinama [%]	6,55	7,13	6,88	7,62	7,51	8,18	7,87
delež oseb s tremi zdravilnimi učinkovinami [%]	0,37	0,26	0,48	0,68	0,63	0,77	1,06
delež oseb s štirimi zdravilnimi učinkovinami [%]	0,02	0,02	0,03	0,05	0,06	0,08	0,29
povprečno število različnih zdravilnih učinkovin	1,07	1,08	1,08	1,09	1,09	1,10	1,11
največje število različnih zdravilnih učinkovin	4	5	4	5	6	6	7

1.2.3. Število predpisanih receptov in pakiranj antilipemikov

Povprečno število receptov na osebo je v analiziranem obdobju naraščalo. V letu 2008 so bili osebi predpisani 3,49 recepti, kar je za 0,67 več recepta kot v letu 2002. Povprečno število pakiranj na osebo se je zmanjšalo. Najnižje je bilo v letu 2006. Preglednica XVI natančneje prikazuje povprečno število receptov ter pakiranj na osebo v analiziranem obdobju.

Preglednica XVI: Povprečno število receptov ter povprečno število pakiranj antilipemikov na osebo v obdobju 2002-2008

	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
povprečno število receptov na osebo	2,82	3,13	3,20	3,30	3,36	3,46	3,49
količnik rasti		1,11	1,02	1,03	1,02	1,03	1,01
povprečno število pakiranj na osebo	10,26	9,25	7,33	6,91	6,84	7,02	7,13
količnik rasti		0,90	0,79	0,94	0,99	1,03	1,02

1.3. Analiza števila definiranih dnevni odmerkov

1.3.1. Število predpisanih definiranih dnevni odmerkov antilipemikov

Skupno število predpisanih DDD je v analiziranem obdobju naraščalo, in sicer se je do leta 2008 povečalo za dva in pol krat glede na leto 2002. V letu 2008 je to število znašalo že 48.092.220 oziroma 64,65 DDD na 1000 prebivalcev na dan. Najbolj se je število predpisanih DDD povečalo v letu 2005. Povprečno število DDD na recept je v sedemletnem obdobju naraslo za približno 21 odmerkov, s 55,13 na 76,32 DDD. Preglednica XVII prikazuje skupno število predpisanih DDD v analiziranem obdobju, medtem ko lahko v Preglednici XVIII spremljamo povprečno število predpisanih DDD na recept ter število DDD / 1000 prebivalcev na dan v obdobju 2002-2008.

Preglednica XVII: Število predpisanih DDD na receptih v obdobju 2002-2008

	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
število DDD [v 1.000]	19.069	22.144	24.918	30.394	35.248	41.827	48.092
količnik rasti		1,16	1,13	1,22	1,16	1,19	1,15

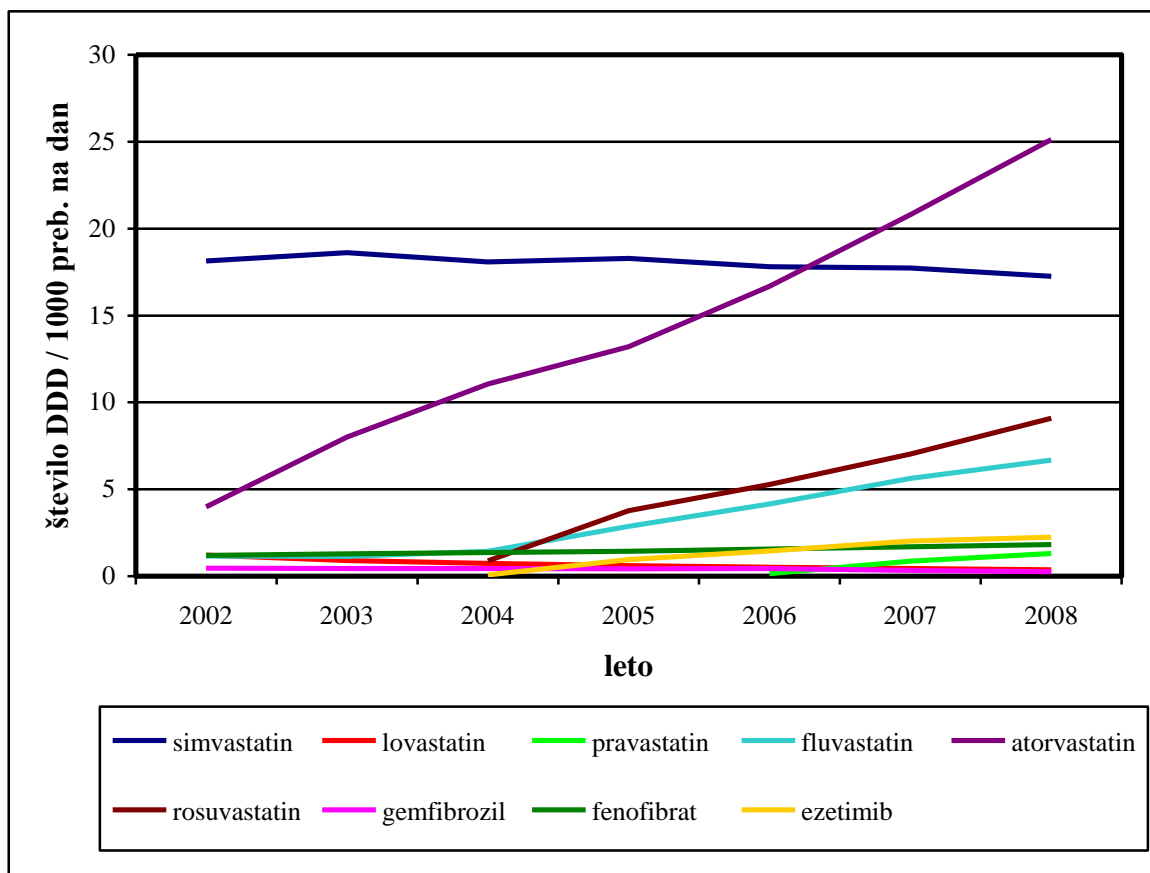
Preglednica XVIII: Povprečno število predpisanih DDD na recept ter število predpisanih DDD / 1000 prebivalcev na dan v obdobju 2002-2008

	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
povprečno število DDD na recept	55,13	54,48	57,08	62,46	67,09	71,92	76,32
število DDD / 1000 preb. na dan	26,19	30,39	34,08	41,57	48,04	56,57	64,65

1.3.2. Število predpisanih definiranih dnevni odmerkov na 1000 prebivalcev na dan glede na posamezne antilipemike

Med posameznimi antilipemiki se je število DDD / 1000 prebivalcev na dan zelo povečalo atorvastatinu. Njegova DDD vrednost je od leta 2002 do leta 2008 narasla za več kot šestkrat na 25,12. Prav tako se je število DDD / 1000 prebivalcev na dan povečalo pravastatinu, fluvastatinu, rosuvastatinu, fenofibratu in ezetimibu. Pri zdravilni učinkovini simvastatin se je število DDD / 1000 prebivalcev na dan v analiziranem obdobju znižalo, s 18,13 na 17,25 DDD. Znižale so se tudi DDD vrednosti lovastatina in gemfibrozila.

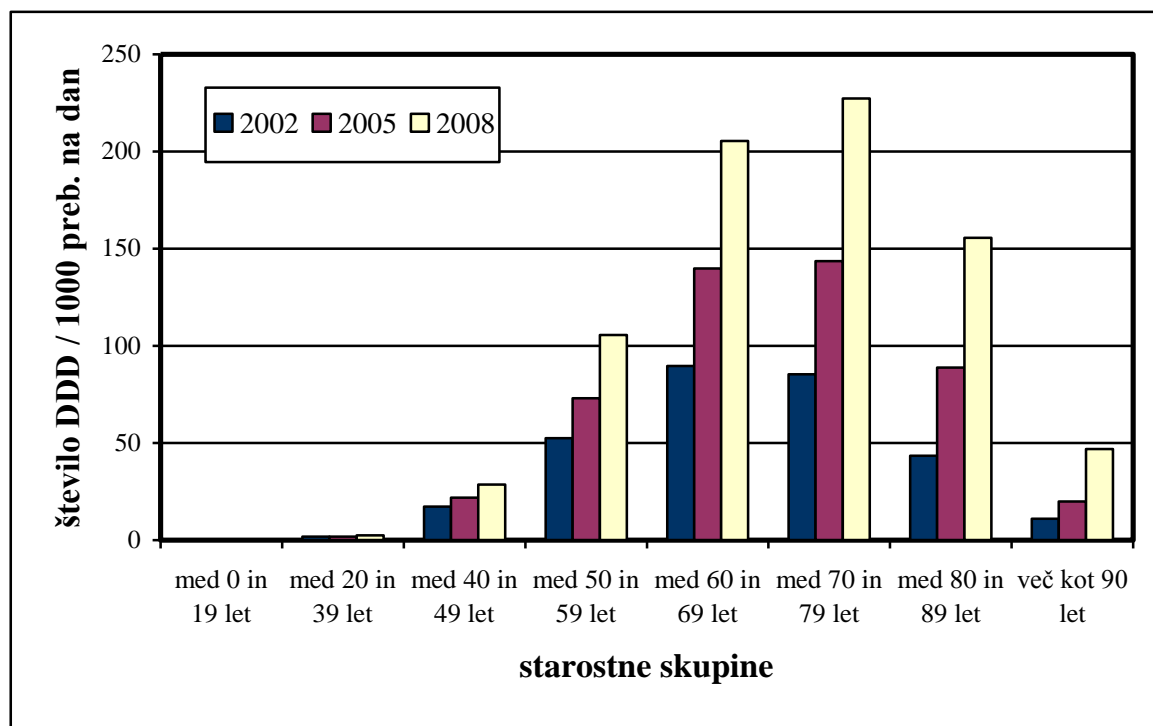
Podrobneje lahko spremljamo gibanje števila DDD / 1000 prebivalcev na dan najpogosteje izdanih antilipemikov na Sliki 8.



Slika 8: Gibanje števila predpisanih DDD / 1000 prebivalcev na dan najpogosteje izdanih antilipemičnih zdravilnih učinkovin v obdobju 2002-2008

1.3.3. Število predpisanih definiranih dnevni odmerki na 1000 prebivalcev na dan glede na starostne skupine

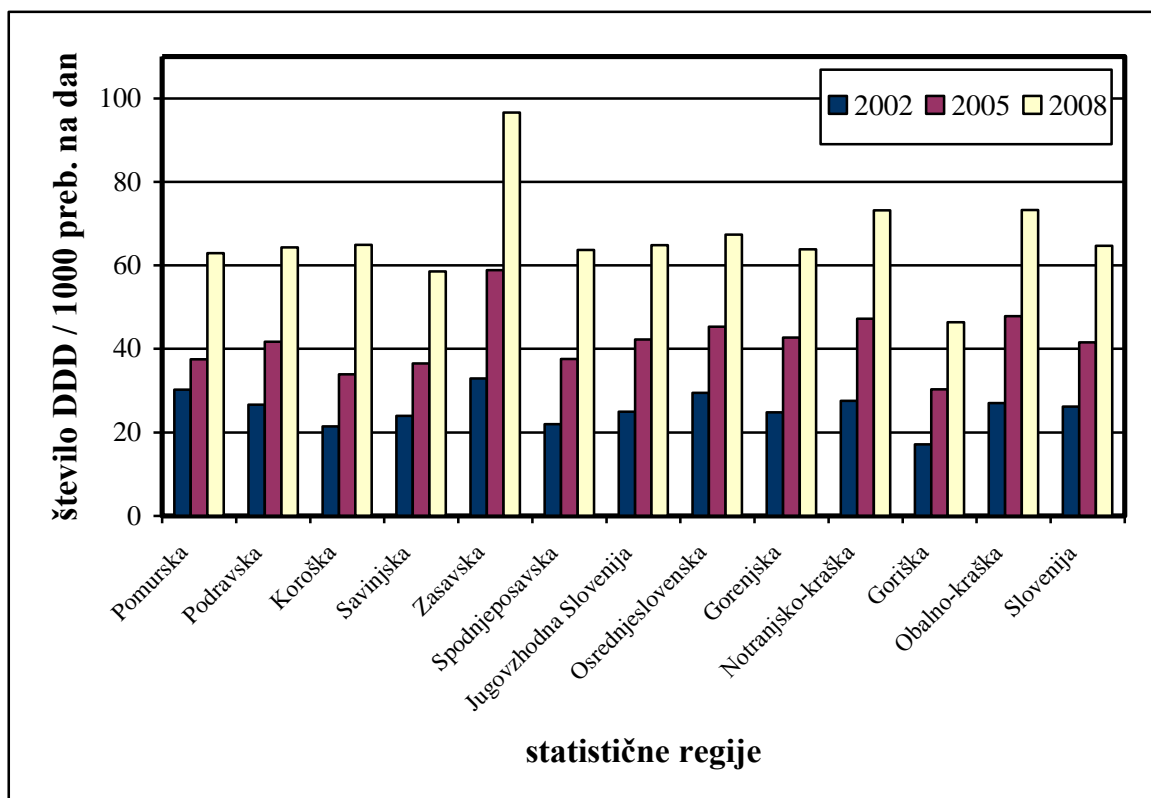
V analiziranem obdobju se je v vseh starostnih skupinah število DDD / 1000 prebivalcev na dan povečalo. Od leta 2002 do leta 2008 se je to število najbolj povečalo v starostni skupini več kot 90 let, in sicer za več kot štirikrat iz 11,06 na 46,90 DDD. Največje število DDD / 1000 prebivalcev na dan je bilo do leta 2003 predpisano v starostni skupini med 60 in 69 let, po tem letu pa v starostni skupini med 70 in 79 let. Leta 2008 je v tej skupini število predpisanih DDD znašalo že 227,27. Na Sliki 9 so prikazani trendi števila DDD / 1000 prebivalcev na dan po starostnih skupinah v letih 2002, 2005 in 2008.



Slika 9: Število predpisanih DDD / 1000 prebivalcev na dan glede na starostne skupine za leta 2002, 2005 in 2008

1.3.4. Število predpisanih definiranih dnevni odmerki na 1000 prebivalcev na dan glede na statistične regije

Od leta 2002 do leta 2008 je bilo največje število DDD / 1000 prebivalcev na dan predpisano v Zasavski regiji, najmanjše pa v Goriški regiji. Tam je bilo v letu 2008 predpisanih le 46,36 DDD / 1000 prebivalcev na dan. V Zasavski regiji se je to število v analiziranem obdobju povečalo za malo manj kot trikrat in je leta 2008 znašalo 96,58 DDD, kar je približno ena in pol krat več kot slovensko povprečje. V letu 2008 je bilo tisočim Slovencem na dan predpisano 64,65 DDD. Skozi analizirana leta se je v vseh statističnih regijah število DDD / 1000 prebivalcev na dan povečalo. Primerjavo števila DDD / 1000 prebivalcev na dan po statističnih regijah v letih 2002, 2005 in 2008 lahko spremljamo na Sliki 10.



Slika 10: Število predpisanih DDD / 1000 prebivalcev na dan glede na statistične regije za leta 2002, 2005 in 2008

1.4. Analiza denarne vrednosti receptov

1.4.1. Denarna vrednost predpisanih antilipemikov

Do leta 2006 je letna denarna vrednost izbranih receptov naraščala in dosegla vrh pri približno 32,2 milijona evrov. Nato je do leta 2008 ta vrednost padla na 29.565.497 EUR, od tega je bilo s strani ZZZS iz obveznega zdravstvenega zavarovanja plačanih 21.926.823 EUR. Ob večjem številu predpisanih receptov pa se je v analiziranem obdobju povečala letna denarna vrednost lekarniških storitev. Povprečna denarna vrednost recepta se je v sedemletnem obdobju zmanjšala za nekaj več kot tretjino in je leta 2008 znašala 46,9 evra. V letu 2004 je bila povprečna vrednost lekarniške storitve le 1,91 evra. Trend letnih in povprečnih denarnih vrednosti receptov ter lekarniških storitev je prikazan v Preglednici XIX in XX.

Preglednica XIX: Letna denarna vrednost receptov in lekarniške storitve v tisočih evrih v obdobju 2002-2008

LETNA VREDNOST [v 1.000 EUR]	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
vrednost receptov	26.065	28.236	27.339	30.943	32.216	27.573	29.565
vrednost v breme OZZ	19.743	20.913	20.565	23.362	24.304	20.780	21.927
lekarniške storitve	803	881	835	953	1.218	1.310	1.465

Preglednica XX: Povprečna denarna vrednost recepta in lekarniške storitve v evrih v obdobju 2002-2008

POVPREČNA VREDNOST [EUR]	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
vrednost recepta	75,35	69,47	62,62	63,59	61,32	47,41	46,90
vrednost v breme OZZ	57,07	51,46	47,11	48,01	46,26	35,73	34,79
lekarniške storitve	2,32	2,17	1,91	1,96	2,32	2,25	2,32

1.4.2. Revalorizacija letne denarne vrednosti predpisanih antilipemikov

Revalorizacija letne denarne vrednosti izbranih receptov glede na leto 2008 je pokazala najnižjo vrednost v letu 2007, najvišjo pa v letu 2006. Najnižja vrednost po letni denarni vrednosti receptov v letu 2002, je po revalorizaciji narasla na 33.362.948 EUR. Preglednica XXI prikazuje revalorizacijo letne denarne vrednosti receptov in lekarniških storitev glede na leto 2008.

Preglednica XXI: Revalorizacija letne denarne vrednosti receptov in lekarniške storitve v tisočih evrih glede na leto 2008 v obdobju 2002-2008

REVALORIZACIJA LETNE VREDNOSTI [v 1.000 EUR]	LETO						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
vrednost receptov	33.363	34.081	31.741	35.275	35.696	29.504	29.565
vrednost v breme OZZ	25.271	25.242	23.876	26.633	26.928	22.235	21.927
lekarniške storitve	1.028	1.064	969	1.086	1.350	1.401	1.465

1.4.3. Letna denarna vrednost predpisanih antilipemikov glede na skupine

Letna denarna vrednost receptov iz skupine zaviralcev reduktaze HMG CoA je do leta 2006 naraščala, nato pa začela padati. V letu 2008 je ta vrednost znašala 26,2 milijona evrov oziroma 88,57 % letne denarne vrednosti vseh skupin skupaj. Vrednost receptov iz skupin fibratov in adsorbentov žolčnih kislin se je v analiziranem obdobju zmanjšala, medtem ko se je letna denarna vrednost receptov ostalim trem skupinam povečala. Letne denarne vrednosti receptov glede na skupino antilipemika prikazuje Preglednica XXII.

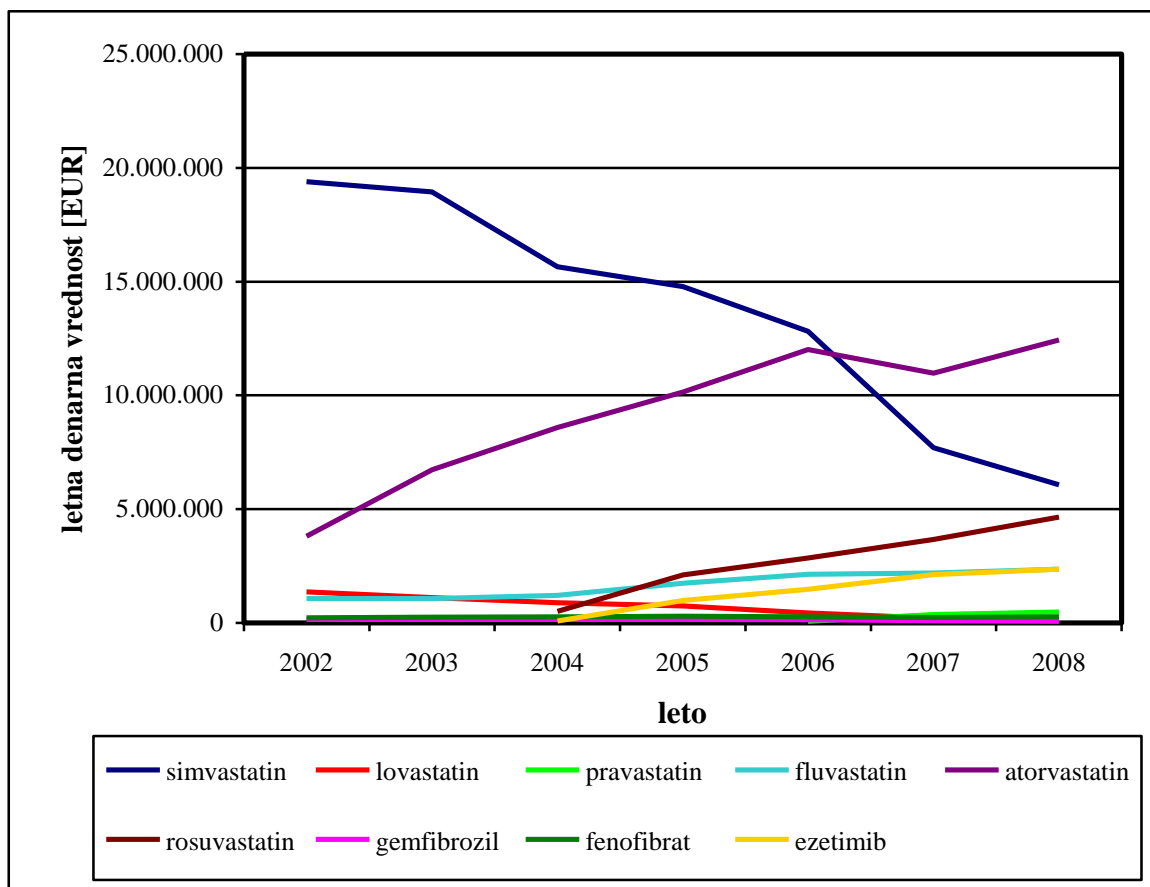
Preglednica XXII: Letna denarna vrednost receptov v tisočih evrih glede na skupino antilipemika v obdobju 2002-2008

LETNA VREDNOST [v 1.000 EUR]		LETO						
ATC	Skupina	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
C10AA	zaviralci reduktaze HMG CoA (statini)	25.644	27.840	26.832	29.528	30.332	25.110	26.186
C10AB	fibrati	390	396	423	437	410	334	331
C10AC	adsorbenti žolčnih kislin	31	0	0	–	–	–	–
C10AX	druga zdravila, ki spreminjajo raven serumskih lipidov	–	–	84	978	1.474	2.124	2.375
C10BA	zaviralci reduktaze HMG CoA, kombinacije z drugimi antilipemiki	–	–	–	–	–	5	652
C10BX	zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije	–	–	–	–	–	0	21
skupaj		26.065	28.236	27.339	30.943	32.216	27.573	29.565

1.4.4. Letna denarna vrednost posameznih predpisanih antilipemikov

Leta 2002 je največjo denarno vrednost dosegel antilipemik simvastatin, in sicer 19.394.936 EUR oziroma 74,41 % letne denarne vrednosti vseh antilipemičnih zdravilnih učinkovin skupaj. Do leta 2008 je ta vrednost padla na 6.077.036 EUR. Atorvastatinu pa se je letna denarna vrednost od leta 2002 do leta 2008 povečala za več kot trikrat na 12.438.629 EUR. Prav tako je narasla vrednost pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, fenofibrata in ezetimiba, medtem ko je letna denarna vrednost lovastatina in gemfibrozila

upadla. Gibanje letne denarne vrednosti najpogosteje izdanih antilipemičnih zdravilnih učinkovin prikazuje Slika 11.



Slika 11: Gibanje letne denarne vrednosti v evrih najpogosteje izdanih antilipemičnih zdravilnih učinkovin v obdobju 2002-2008

1.4.5. Denarna vrednost definiranega dnevnega odmerka antilipemika

V letu 2008 je bila najnižja denarna vrednost definiranega dnevnega odmerka fenofibrata – 0,19 evra, najvišja pa vrednost ezetimiba in simvastatina – 1,73 evra. Absolutno najvišja je bila denarna vrednost DDD holestipola, in sicer je leta 2002 znašala 2,51 evra. V analiziranem obdobju so se te vrednosti pri skoraj vseh antilipemičnih učinkovinah zmanjšale. Trend denarnih vrednosti definiranih dnevnih odmerkov je prikazan v Preglednici XXIII.

Preglednica XXIII: Denarna vrednost definiranega dnevnega odmerka posameznega antilipemika v evrih v obdobju 2002-2008

VREDNOST DDD [EUR]		LETO						
ATC	učinkovina	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
C10AA01	simvastatin	1,47	1,40	1,18	1,11	0,98	0,59	0,47
C10AA02	lovastatin	1,55	1,66	1,66	1,67	1,16	0,66	0,66
C10AA03	pravastatin	–	–	–	–	0,73	0,57	0,49
C10AA04	fluvastatin	1,27	1,29	1,15	0,83	0,70	0,53	0,47
C10AA05	atorvastatin	1,31	1,15	1,06	1,05	0,98	0,71	0,67
C10AA07	rosuvastatin	–	–	0,78	0,76	0,74	0,71	0,69
C10AB04	gemfibrozil	0,48	0,46	0,47	0,48	0,44	0,38	0,38
C10AB05	fenofibrat	0,26	0,27	0,27	0,28	0,23	0,19	0,19
C10AC01	holestiramin	1,12	1,15	1,17	–	–	–	–
C10AC02	holestipol	2,51	–	–	–	–	–	–
C10AX09	ezetimib	–	–	1,39	1,39	1,39	1,41	1,42
C10BA02	ezetimib, simvastatin	–	–	–	–	–	1,77	1,73
C10BX03	atorvastatin, amlodipin	–	–	–	–	–	1,10	1,10

2. ANALIZA KOMEDIKACIJE - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

V Sloveniji je leta 2008 antilipemike prejelo 180.744 oseb. Od tega jih je največ prejelo še zdravila iz drugih podskupin zdravil za bolezni srca in ožilja, in sicer 81,47 %. Več kot 50 % oseb pa je prejelo še zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za bolezni prebavil in presnove ter zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov. Pregled števila oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo po glavnih skupinah ATC klasifikacije, je prikazan v Preglednici XXIV. Celotni rezultati po glavnih skupinah glede na vse terapevtske podskupine so zaradi obsežnosti ter boljše preglednosti zapisani v Prilogi.

Preglednica XXIV: Število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo glede na anatomske glavne skupine po ATC klasifikaciji

ATC	ANATOMSKA GLAVNA SKUPINA	OSEBE	
		Število	Delež [%]
A	zdravila za bolezni prebavil in presnove	99.269	54,92
B	zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	94.459	52,26
C	zdravila za bolezni srca in ožilja *	147.261	81,47
D	zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	40.540	22,43
G	zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	35.295	19,53
H	hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje - razen spolnih hormonov	13.314	7,37
J	zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	66.032	36,53
L	zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	3.509	1,94
M	zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	84.082	46,52
N	zdravila z delovanjem na živčevje	100.203	55,44
P	antiparazitiki, insekticidi in repelenti	3.225	1,78
R	zdravila za bolezni dihal	38.311	21,20
S	zdravila za bolezni čutil	34.144	18,89
V	razna zdravila	514	0,28

LEGENDA: **Število:** število oseb, ki je prejelo vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo glede na glavne skupine; **Delež:** delež oseb glede na vse osebe, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik; *: brez terapevtske podskupine C10 (zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov).

V letu 2008 je največ oseb, ki so prejele vsaj en antilipemik, prejelo še acetilsalicilno kislino, ki spada v skupino zdravil za bolezni krvi in krvotvornih organov. Acetilsalicilna kislina je bila predpisana 74.787 osebam, to je 41,38 % vseh oseb, ki so prejele vsaj en antilipemik. Sledita ji zdravilni učinkovini diklofenak z 24,97 % ter paracetamol z 22,04 %. V prvi deseterici števila oseb je bilo kar pet zdravilnih učinkovin iz drugih podskupin zdravil za bolezni srca in ožilja, in sicer bisoprolol, enalapril, ramipril, indapamid ter perindopril. Število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno drugo zdravilno učinkovino, lahko spremljamo v Preglednici XXV. Obsežnejši rezultati analize so zapisani v Prilogi.

Preglednica XXV: Število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno drugo zdravilno učinkovino po ATC klasifikaciji

	ATC	UČINKOVINA	OSEBE	
			Število	Delež [%]
1.	B01AC06	acetilsalicilna kislina	74.787	41,38
2.	M01AB05	diklofenak	45.140	24,97
3.	N02BE01	paracetamol	39.837	22,04
4.	A02BC01	omeprazol	30.809	17,05
5.	C07AB07	bisoprolol	28.860	15,97
6.	C09AA02	enalapril	27.580	15,26
7.	C09AA05	ramipril	25.405	14,06
8.	C03BA11	indapamid	25.054	13,86
9.	C09AA04	perindopril	23.893	13,22
10.	A10BA02	metformin	23.490	13,00

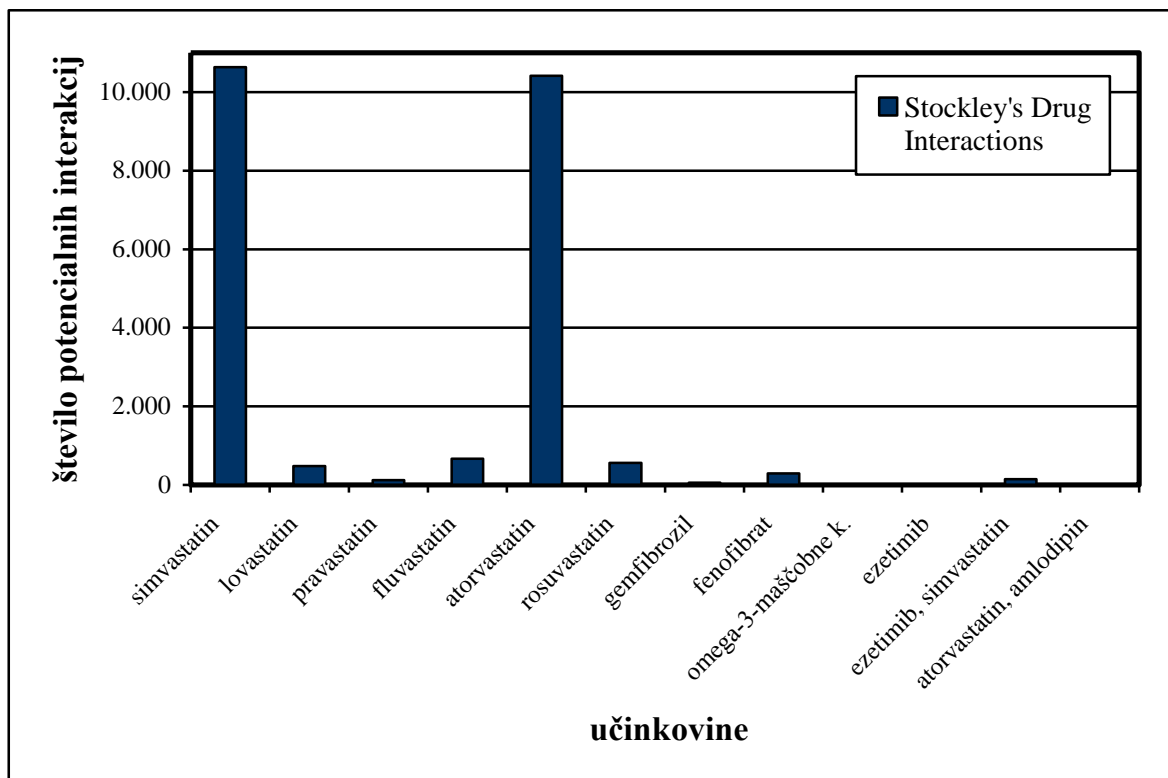
LEGENDA: *Število:* število oseb, ki je prejelo vsaj en antilipemik in vsaj eno drugo zdravilno učinkovino; *Delež:* delež oseb glede na vse osebe, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik.

3. ANALIZA INTERAKCIJ - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

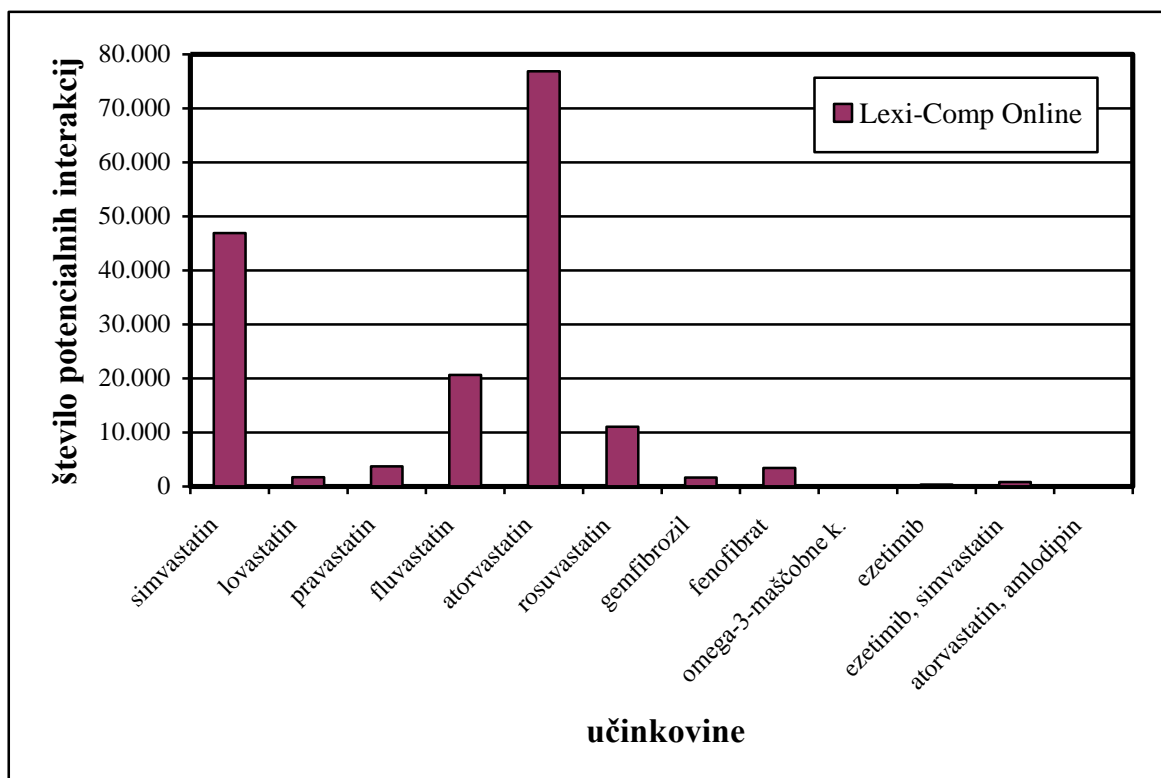
V letu 2008 je bilo prisotno predpisovanje antilipemikov z zdravilnimi učinkovinami, pri katerih pride ob sočasni uporabi do potencialnih interakcij. Glede na uporabljena vira smo zasledili 267 (Stockley's Drug Interactions) oziroma 931 (Lexi-Comp) možnih interakcij. Ugotovili smo 23.387 primerov, pri katerih so se pojavile potencialne interakcije po Stockley's-u, medtem ko smo jih po Lexi-Comp-u našli kar 164.263.

3.1. Število potencialnih interakcij glede na posamezne antilipemike

Največ potencialnih interakcij po Stockley's-u smo zasledili v primeru simvastatina in atorvastatina, in sicer 10.635 oziroma 10.418, kar znaša skupaj 90,02 % vseh ugotovljenih interakcij v letu 2008. Za razliko od Lexi-Comp-a, kjer smo ugotovili največje število potencialnih interakcij atorvastatina, ki je znašalo 76.840. Simvastatin je bil na drugem mestu s 46.950, na tretjem pa fluvastatin z nekaj več kot dvajset tisočimi interakcijami. Gibanje števila potencialnih interakcij glede na posamezne antilipemike po obeh podatkovnih virih prikazujeta Sliki 12 in 13.



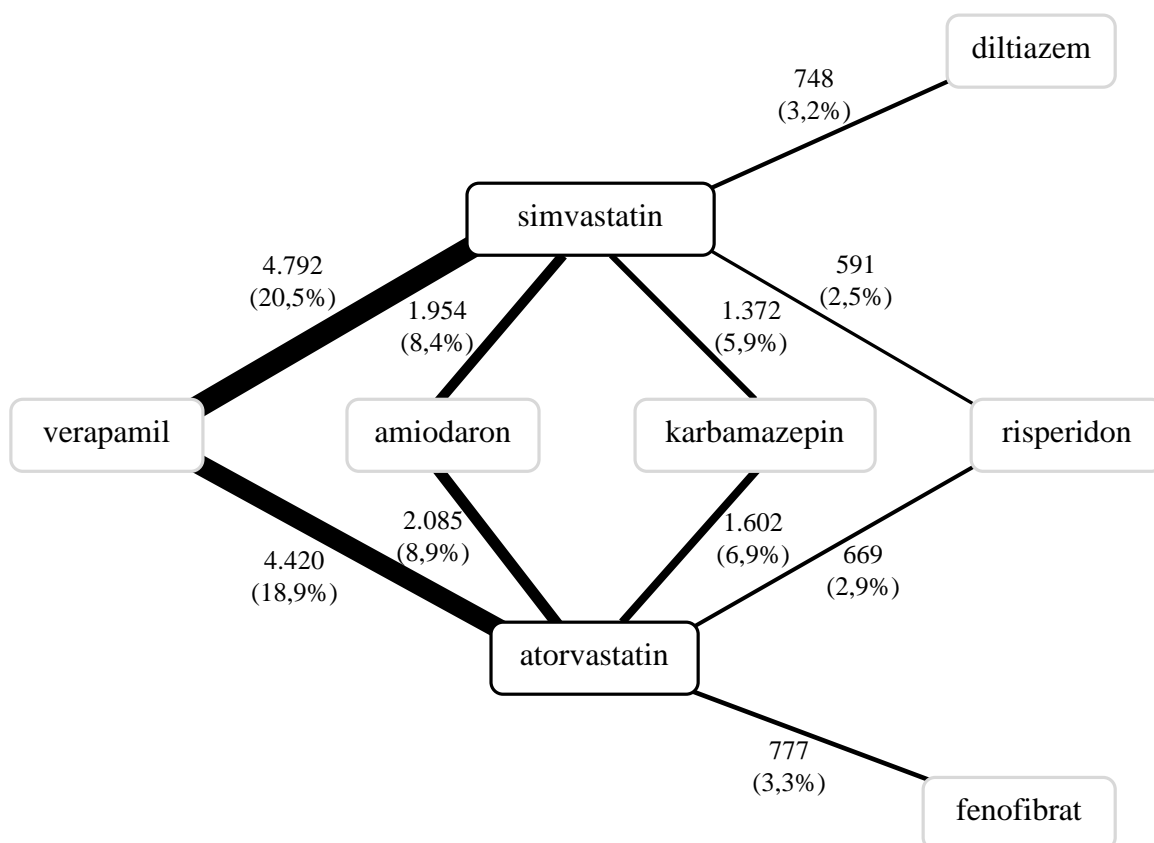
Slika 12: Število potencialnih interakcij glede na posamezne antilipemike po Stockley's-u



Slika 13: Število potencialnih interakcij glede na posamezne antilipemike po Lexi-Comp-u

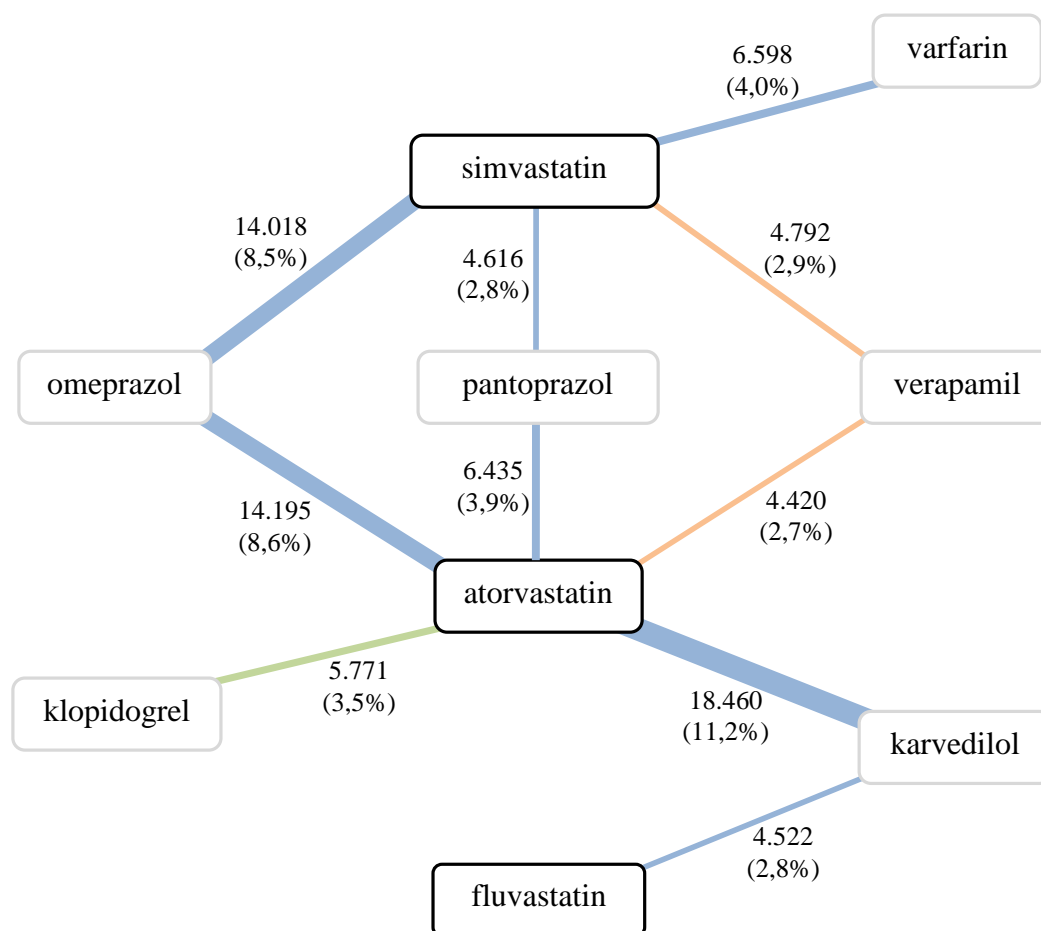
3.2. Najpogosteje predpisane potencialne interakcije

Po Stocley's-u so bile v letu 2008 največkrat potencialno problematične kombinacije simvastatin in atorvastatina z verapamilom. Sledijo jim primeri interakcij obeh antilipemičnih učinkovin z amiodaronom ter karbamazepinom. Teh šest interakcij skupaj predstavlja skoraj sedemdeset odstotkov vseh ugotovljenih potencialnih interakcij med antilipemiki in drugimi učinkovinami. Vse potencialne interakcije po Stockley's-u so bile predpisane 7.512 osebam. Slika 14 prikazuje prvih deset potencialnih interakcij med antilipemiki in drugimi sočasno predpisanimi zdravilnimi učinkovinami po Stockley's-u. Potencialne interakcije glede na posamezen antilipemik po Stockley's-u so zapisane v Prilogi.



Slika 14: Prvih deset potencialnih interakcij med antilipemiki in drugimi sočasno predpisanimi zdravilnimi učinkovinami po Stockley's-u

Največkrat predpisana kombinacija, pri kateri pride do potencialnih interakcij, je bila v letu 2008 po Lexi-Comp podatkovnem viru v primeru atorvastatina in karvedilola, in sicer v vsakem desetem primeru. Pogosti sta bili še kombinaciji atorvastatina in simvastatina z omeprazolom. V vseh treh primerih je glede na pomembnost interakcije potrebno spremljati terapijo. Vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u so bile predpisane 59.244 osebam. Prvih deset potencialnih interakcij med antilipemiki in drugimi sočasno predpisanimi zdravilnimi učinkovinami glede na pomembnost po Lexi-Comp-u prikazuje Slika 15. Potencialne interakcije glede na posamezen antilipemik po Lexi-Comp-u so zapisane v Prilogi.



LEGENDA: Pomembnost interakcije: — B - brez ukrepov; — C - spremljanje terapije; — D - preišljena prilagoditev terapije

Slika 15: Prvih deset potencialnih interakcij med antilipemiki in drugimi sočasno predpisanimi zdravilnimi učinkovinami glede na pomembnost po Lexi-Comp-u

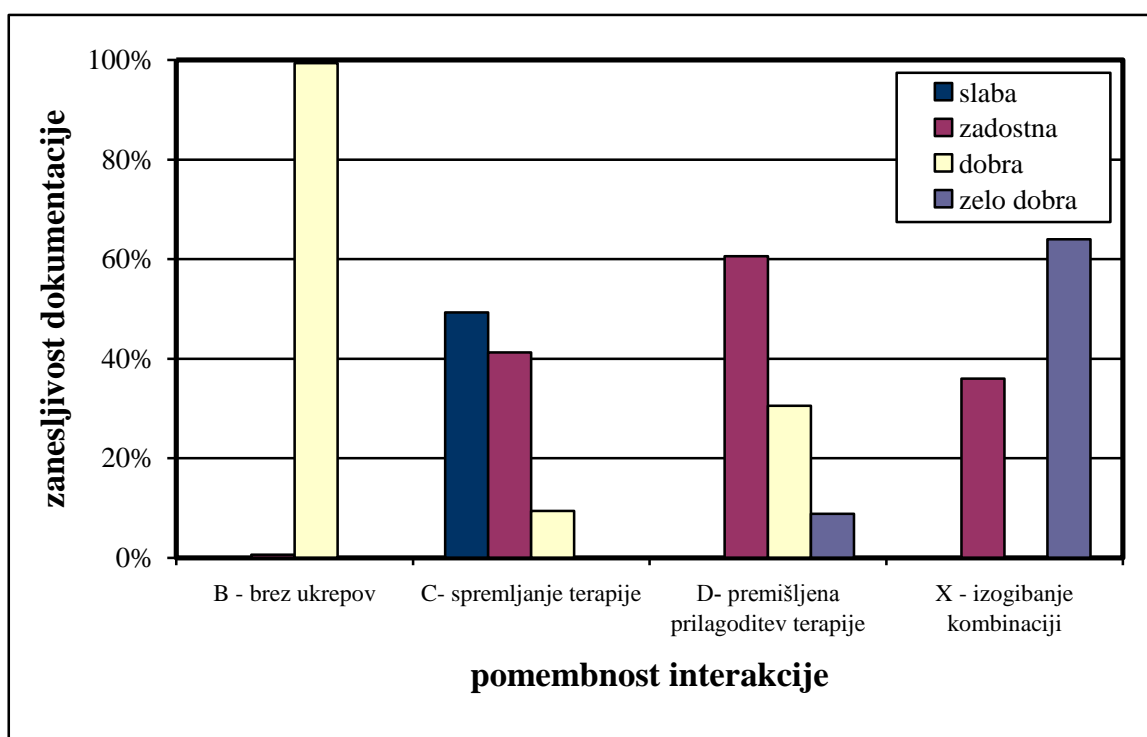
3.3. Potencialne interakcije glede na pomembnost po Lexi-Comp

V 81,65 % je potrebno pri sočasnem predpisovanju antilipemikov z drugimi potencialno interagirajočimi učinkovinami spremljati terapijo. Vendar je bila zanesljivost dokumentacije v skoraj petdesetih odstotkih primerov slaba. Preišljeno prilagoditev terapije in izogibanje kombinaciji smo ugotovili v skupaj 11,53 % vseh predpisanih potencialnih interakcij. Terapijo ne bi bilo potrebno spreminjati v le 11.149 primerih kombinacij učinkovin. Pregled potencialnih interakcij glede na pomembnost je prikazan v Preglednici XXVI. Slika 16 prikazuje zanesljivost dokumentacije glede na pomembnost potencialnih interakcij.

Preglednica XXVI: Potencialne interakcije glede na pomembnost

Pomembnost interakcije	INTERAKCIJE	
	Število	Delež [%]
B - brez ukrepov	11.149	6,79
C - spremljanje terapije	134.122	81,65
D – preišljena prilagoditev terapije	18.942	11,53
X – izogibanje kombinaciji	50	0,03
skupaj	164.263	100,00

LEGENDA: Delež: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u



Slika 16: Zanesljivost dokumentacije glede na pomembnost potencialnih interakcij

3.3.1. Pomembnost interakcije X (izogibanje kombinaciji)

Po podatkovnem viru Lexi-Comp smo zasledili 35 možnih interakcij antilipemičnih učinkovin, ki se jim bi morali izogibati. Od teh smo ugotovili 3 posamezne potencialne interakcije v skupaj petdesetih primerih. Najbolj pogosto je bila predpisana kombinacija gemfibrozila in repaglinida. V Preglednici XXVII so prikazane najpogosteje predpisane potencialne interakcije glede na pomembnost X (izogibanje kombinaciji).

Preglednica XXVII: Najpogosteje predpisane potencialne interakcije glede na pomembnost X (izogibanje kombinaciji)

	ANTILIPEMIK	DRUGA UČINKOVINA	Resnost učinka	Zanesljivost	INTERAKCIJE	
					Število	Delež [%]
1.	gemfibrozil	repaglinid	zmerna	zelo dobra	32	0,02
2.	gemfibrozil	klopidogrel	velika	zadostna	16	0,01
3.	simvastatin	lopinavir	velika	zadostna	2	0,00
	skupaj				50	0,03

LEGENDA: Delež: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u

3.3.2. Pomembnost interakcije D (premišljena prilagoditev terapije)

Terapijo je potrebno premišljeno prilagoditi v 18.942 primerih potencialnih interakcij. Dve tretjini teh tvorita simvastatin in atorvastatin z verapamilom in amiodaronom. Najpogosteje predpisane potencialne interakcije glede na pomembnost D (premišljena prilagoditev terapije) so prikazane v Preglednici XXVIII.

Preglednica XXVIII: Najpogosteje predpisane potencialne interakcije glede na pomembnost D (premišljena prilagoditev terapije)

	ANTILIPEMIK	DRUGA UČINKOVINA	Resnost učinka	Zanesljivost	INTERAKCIJE	
					Število	Delež [%]
1.	simvastatin	verapamil	velika	dobra	4792	2,92
2.	atorvastatin	verapamil	velika	zadostna	4420	2,69
3.	atorvastatin	amiodaron	zmerna	zadostna	2085	1,27
4.	simvastatin	amiodaron	zmerna	zadostna	1954	1,19
5.	simvastatin	diltiazem	velika	dobra	748	0,46
6.	rosuvastatin	amiodaron	zmerna	zadostna	657	0,40
7.	fluvastatin	amiodaron	zmerna	zadostna	590	0,36
8.	atorvastatin	diltiazem	velika	zadostna	455	0,28
9.	atorvastatin	klaritromicin	zmerna	zelo dobra	327	0,20
10.	simvastatin	klaritromicin	zmerna	zelo dobra	276	0,17
	skupaj				18.942	11,61

LEGENDA: Delež: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u

V. RAZPRAVA

1. KOLIČINSKA ANALIZA - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

1.1. Analiza števila receptov

V diplomski nalogi smo analizirali ambulantno predpisovanje antilipemikov v Sloveniji v obdobju 2002-2008. V letu 2008 je bilo izdanih 631.625 receptov z antilipemiki, kar predstavlja 4,09 % od skupno 15.432.778 vseh ambulantno predpisanih zdravil z določenim lastniškim imenom (47). Pogostost predpisovanja antilipemikov je z leti stalno naraščala. Leta 2002 je bilo izdanih 170 receptov/1000 prebivalcev, leta 2008 pa že 315 receptov/1000 prebivalcev.

Večina antilipemikov je bila v analiziranem obdobju predpisana na običajni zeleni recept. Za nadaljnjo analizo smo ohranili zdravila predpisana na običajni zeleni recept, zdravila izdana iz depoja ter IVZ recepte. V teh primerih je zdravilo predpisano osebi, ki je tudi končni uporabnik zdravila. Za osebne recepte zdravnika ter skupinske naročilnice to ne velja. Zato smo iz nadaljnje analize predpisovanja antilipemikov izločili ti dve skupini glede na vrsto recepta. Osebne recepte zdravnika definira 210. člen Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zdravniki lahko na osebne recepte zdravnika predpisujejo zdravila zase in svoje družinske člane, tako da oseba, ki ji je recept predpisan, ni nujno končni uporabnik zdravila (48). Naročilnice za zdravila definira 42. člen Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Naročilnica za zdravila je vrsta zdravniškega recepta, ki ga izda javni zdravstveni zavod ali pravna ali fizična oseba za zdravila, ki jih potrebuje za opravljanje svoje dejavnosti. Na naročilnici je odtisnjeno ali natiskano ime in naslov javnega zdravstvenega zavoda ali pravne ali fizične osebe, ki opravlja zdravstveno dejavnost. Iz naročilnice ni razvidno, kdo je končni uporabnik zdravila (49). Neizbrani recepti so v analiziranem obdobju predstavljali le manjši delež, in sicer največ leta 2006 - 0,43 % vseh predpisanih receptov z antilipemiki. Na nadaljnjo analizo so ti recepti imeli zanemarljiv vpliv.

Med posameznimi skupinami antilipemikov so bili najpogosteje predpisani zaviralci HMG CoA reduktaze oziroma statini. Ta zdravila so se izkazala za najbolj učinkovita zoper

zvišane vrednosti serumskih lipidov ter postala temelj pri preprečevanju in zdravljenju srčnožilnih bolezni (50). V analiziranem obdobju se je njihov delež glede na vse predpisane recepte z antilipemiki sicer zmanjšal, vendar je bil vedno nad 93,5 %. Razlog manjšega deleža statinov je v večjem predpisovanju drugih zdravil, ki spreminjajo raven serumskih lipidov. V tej skupini je bil največkrat izdan ezetimib, kateremu se je število predpisanih receptov od prihoda na slovenski trg do leta 2008 povečalo za 18,7 krat. Ezetimib, v kolikor je predpisan s statinom, predstavlja še bolj učinkovit pristop k znižanju vrednosti holesterola (15). Pri zdravljenju z antilipemiki smo namreč velikokrat priča neuspehom pri doseganju priporočenih ciljnih vrednosti holesterola. V eni od raziskav, ki je potekala v osmih evropskih državah, so med bolniki ugotovili le 55,3 % takih, ki so dosegali ciljne vrednosti (51). Najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina je bil do leta 2007 simvastatin, ki je leta 2002 dosegel kar 70,2 % delež v predpisovanju. Ta delež se je do leta 2008 zmanjšal za več kot polovico, predvsem na račun večjega predpisovanja zdravil z atorvastatinom. Oba statina sta se v raziskavi stroškovne primerjave zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov izkazala za najugodnejši izbiri. Simvastatin je najugodnejša izbira v skupini znižanja 20-29 % in 30-39 %, atorvastatin pa v skupini znižanja 40-49 % in 50-59 % (16).

1.2. Analiza oseb prejemnikov antilipemikov

Število predpisanih receptov z antilipemiki se je v analiziranem obdobju povečalo zaradi večjega števila oseb, ki so prejemale antilipemike ter večjega števila receptov na osebo. Leta 2002 je antilipemike prejemale 6,14 % slovenskega prebivalstva, leta 2008 pa že 8,89 % (42). Razlog vse večjemu številu bolnikov s povišanimi vrednostmi holesterola je v spremembi življenjskega sloga ljudi. Slabše so namreč prehranjevalne navade, manjša je uporaba sveže zelenjave in sadja, večji je vnos kalorij ter maščob, od teh preveč nasičenih. Prisotno je tudi pretirano uživanje alkohola, kajenje in pomanjkanje gibanja, kar vodi do pogostejše debelosti (52). Vedno večje število zdravljenih oseb z antilipemiki je prav tako posledica vse pogostejšega merjenja ravni serumskih lipidov, osveščenosti bolnikov o nevarnostih povišanih vrednosti holesterola ter izvajanja nacionalnega programa primarne preventive BSO. Kljub temu ostaja število zdravljenega prebivalstva nizko glede na oceno števila oseb, ki zdravljenje z antilipemiki potrebuje. Kar petina odraslih Slovencev je namreč ogrožena z vsaj 20 % verjetnostjo koronarnega dogodka v prihodnjih desetih letih

in s tem opravičena do zdravljenja z antilipemiki (5). To pomeni za leto 2008 več kot 245 tisoč oseb, starejših od 35 let. Ocena je še nekoliko višja, saj v izračunu nismo upoštevali osebe z že znano srčnožilno boleznijo ter mlajše od 35 let. V letu 2008 pa se je z antilipemiki zdravilo le 180.744 oseb.

Povprečna starost oseb, ki so prejele antilipemike, se je v obdobju 2002-2008 povečala za 3,0 let, z 62,0 na 65,0 let. Znano je, da ogroženost za koronarno boleznijo in s tem pogostost zdravljenja z antilipemiki narašča z leti. Pri moških je ogroženost največja okoli 45. leta starosti, pri ženskah pa po nastopu menopavze (53). Poraba antilipemikov glede na spol v letu 2008 sledi temu dejstvu. Moški so v starostnih skupinah med 20 in 59 let prejeli več antilipemikov kot ženske, v starejših skupinah pa so prevladovali ženske. Vzrok temu je najverjetneje tudi v daljši življenjski dobi žensk. Nasploh je v analiziranem obdobju antilipemike prejemale več žensk kot moških, vendar se je delež moških povečeval. V primerjavi z letom 2002, je v letu 2008 antilipemike prejemale 32.266 več moških in 25.928 več žensk. Razlog je morda v tem, da so se v zadnjih desetih letih stopnje bolnišničnih obravnav moških zaradi bolezni srca in ožilja nekoliko zvišale, medtem ko se pri ženskah skoraj niso spremenile (52).

Glede na statistične regije sta po številu z antilipemiki zdravljenih oseb najbolj izstopali Zasavska in Goriška regija. Leta 2008 je kar 120 oseb na 1000 prebivalcev v Zasavski regiji prejelo antilipemik, v Goriški pa le 72 oseb na 1000 prebivalcev. Razloge lahko iščemo v socialno-ekonomskem stanju ter življenjskih navadah ljudi obeh regij. Mediteranski tip prehrane z veliko sadja, zelenjave in omega-3-maščobnih kislin znižuje vrednosti holesterola (9). To dokazuje tudi podatek o razširjenosti hiperholesterolemije v Goriški regiji, ki je ocenjen na 58,3 %, kar je najmanj med vsemi regijami v Sloveniji (5).

1.3. Analiza števila definiranih dnevni odmerkov

Po definiciji so definirani dnevni odmerki statistična enota, ki jo je Svetovna zdravstvena organizacija opredelila za določitev porabe zdravil (47). Ker se je v analiziranem obdobju število predpisanih receptov z antilipemiki povečalo, je temu sledilo tudi skupno število predpisanih DDD. To je v letu 2008 znašalo že več kot 48 milijonov oziroma 64,65 DDD / 1000 prebivalcev na dan in se je od leta 2002 povečalo za dva in pol krat. Kljub temu ostaja poraba antilipemikov po številu DDD manjša kot v nekaterih državah. V letu 2008 je bilo na Norveškem porabljenih 97,2, Danskem 90,5, Finskem 83,0, Švedskem 64,8, v

Avstraliji kar 130,3 ter Srbiji le 14,2 DDD / 1000 prebivalcev na dan (54, 55, 56). Poleg tega je bila za leto 2003 ocenjena poraba statinov v Angliji 71,0, Belgiji 74,7, Franciji 75,2, Italiji 37,1, Nemčiji 45,9 in Španiji 48,7, medtem ko v Sloveniji, upoštevajoč za leto 2003 določene DDD, 50,3 DDD / 1000 prebivalcev na dan (57).

Med posameznimi antilipemiki se je število DDD / 1000 prebivalcev na dan zelo povečalo atorvastatinu, simvastatinu pa zmanjšalo, kar sovpada s številom predpisanih receptov obeh učinkovin. Da se slovensko prebivalstvo stara dokazuje podatek o številu DDD / 1000 prebivalcev na dan v starostni skupini več kot 90 let. To se je od leta 2002 do leta 2008 povečalo za več kot štirikrat. Največ DDD / 1000 prebivalcev na dan je bilo od leta 2004 naprej predpisanih v starostni skupini med 70 in 79 let, kar kaže na to, da je bila po tem kriteriju poraba antilipemikov največja prav v tej skupini.

1.4. Analiza denarne vrednosti receptov

Letna denarna vrednost receptov z antilipemiki se je v analiziranem obdobju povečala, vendar ne v takšnem obsegu kot število predpisanih receptov. Ob tem se je povprečna denarna vrednost recepta, na katerem je bil predpisan antilipemik, zmanjšala iz 75,4 na 46,0 evrov. Razlog je po vsej verjetnosti posledica uvedbe sistema medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo. Ta je povzročil večji delež predpisovanja paralelnih zdravil z nižjo ceno, pa tudi zniževanje cen nekaterih zdravil. Primer slednjega je denarna vrednost receptov s simvastatinom, ki se je od leta 2002 do leta 2008 zmanjšala za več kot trikrat, medtem ko se je število izdanih receptov z njim zmanjšalo le za trinajstino. Kljub temu ostajajo denarne vrednosti receptov z antilipemiki visoke. Leta 2002 so te predstavljale 8,29 % vrednosti vseh ambulantno predpisanih zdravil z določenim lastniškim imenom, leta 2008 pa 6,69 %. Simvastatin je bil od leta 2002 do leta 2005 med vsemi ambulantno predpisanimi učinkovinami po vrednosti receptov na prvem mestu, atorvastatin pa v letu 2008 (47, 58, 59, 60, 61). Sicer so statini med posameznimi skupinami antilipemikov zavzemali največji delež po vrednosti, v letu 2002 kar 98,4 %. Vendar pa se je njihov delež do leta 2008 zmanjšal, pretežno na račun večje denarne vrednosti drugih zdravil, ki spreminjajo raven serumskih lipidov. Znotraj te skupine je namreč naraščala poraba ezetimiba, katerega denarna vrednost DDD je bila v analiziranem obdobju med največjimi.

2. ANALIZA KOMEDIKACIJE - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

Predpisovanje antilipemikov osebam, ki so poleg antilipemikov prejemale še druga zdravila, smo analizirali na zbirki vseh receptov predpisanih osebam, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik. Analiza pregledanih receptov je pokazala, da se antilipemiki zelo pogosto predpisujejo osebam sočasno z drugimi zdravili, najpogosteje z zdravili iz drugih podskupin zdravil za bolezni srca in ožilja. Kar 81,5 % oseb glede na vse osebe, ki so prejemale antilipemike, je namreč leta 2008 prejemale antilipemike in zdravila iz drugih podskupin zdravil za bolezni srca in ožilja. Več kot 50 % pa jih je prejemale zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za bolezni prebavil in presnove ter zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov. Iz drugih podskupin zdravil za bolezni srca in ožilja so bila najpogosteje predpisana zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, sledili so jim zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ter diuretiki.

Velja, da je med bolniki s hiperholesterolemijo pojavnost arterijske hipertenzije večja (3). Smernice za obravnavo arterijske hipertenzije bolnikom s povišanimi vrednostmi holesterola odsvetujejo predpisovanje zaviralcev receptorjev beta in diuretikov, saj ti neugodno učinkujejo na krvne lipide, medtem ko imajo zaviralci adrenergičnih receptorjev ugoden vpliv (62). Nadzor lipidnega statusa je prav tako pomemben pri bolnikih s sladkorno boleznijo, saj so pri njih dogodki zaradi aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni približno desetkrat pogostejši (63). Med osebami, ki so prejele vsaj en antilipemik, je 23,7 % oseb prejelo še zdravila za zdravljenje diabetesa. Analgetike, ki spadajo med zdravila z delovanjem na živčevje, je prejelo 34,3 % oseb. Največkrat jim je bil predpisan paracetamol, ki je tudi sicer zelo pogosto izdan tako na recept kot brez recepta. Med zdravili z delovanjem na živčevje so bili pogosto predpisani še psiholeptiki. Zdravila iz te skupine je prejelo 30,8 % oseb.

Ker v bazi podatkov nismo imeli podatkov o indikaciji, za katero je bilo zdravilo predpisano, nismo vedeli, ali je bil antilipemik predpisan za primarno ali sekundarno preventivo srčnožilne bolezni. Znano je, da so v okvirih sekundarne preventive eden izmed temeljev zdravljenja bolnikov, poleg antilipemikov, zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ter antitrombotiki (64). V to terapevtsko podskupino zdravil se uvršča acetilsalicilna kislina, ki je bila v letu 2008

predpisana največjemu številu oseb, ki so prejele vsaj en antilipemik. Za njo so se uvrstile zdravilne učinkovine diklofenak, paracetamol in omeprazol. Vse štiri učinkovine so tudi sicer zelo pogosto izdane. V letu 2008 so bile najpogosteje predpisane zdravilne učinkovine v Sloveniji prav te, vendar ne v enakem zaporedju (47).

3. ANALIZA INTERAKCIJ - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

Interakcije antilipemikov z drugimi zdravili smo analizirali na zbirki vseh receptov predpisanih osebam, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik. Ugotovili smo 23.387 primerov, pri katerih so se pojavile potencialne interakcije po Stockley's-u, po Lexi-Comp-u pa smo jih našli 164.263, kar predstavlja 26,1 % od skupno vseh predpisanih antilipemikov v letu 2008. Ogroženih oseb smo po Lexi-Comp-u ugotovili 59.244 oziroma 32,8 % glede na število oseb, ki jim je bil v letu 2008 predpisan vsaj en antilipemik. Število ugotovljenih potencialnih interakcij ter ogroženih oseb je visoko. Zdravljenje z antilipemiki je namreč dolgotrajno, tako pa obstaja velika verjetnost, da bodo bolniki sočasno z antilipemiki prejeli še zdravila, ki bodo z njimi tvorila potencialne interakcije.

Po Lexi-Comp-u ni potrebno spremeniti terapijo ob dobri zanesljivosti dokumentaciji v le 11.149 primerih. Spremljanje terapije je potrebno v 81,7 % primerov, vendar jih je bilo skoraj 50 % od tega s slabo dokumentacijo, ki se je predvsem nanašala na zaviralce protonske črpalke. Potencialnih interakcij, pri katerih moramo terapijo preiščeno prilagoditi, je bilo 18.942. V petdesetih primerih pa se bi bilo potrebno predpisani kombinaciji izogibati. Pomanjkljivost Stockley's podatkovne baze je v tem, da monografije o interakcijah ne vsebujejo podatka o pomembnosti, resnosti učinka ter zanesljivosti dokumentacije. Prav tako pa Stockley's ne navaja vseh možnih interakcij, po Lexi-Comp-u jih namreč zasledimo tri in pol krat več.

Največ potencialnih interakcij smo po obeh podatkovnih virih zasledili v primeru simvastatina in atorvastatina. Rezultat ne preseneča, saj sta bili obe učinkovini v letu 2008 najpogosteje predpisani, skupaj kar v sedemdesetih odstotkih. Prav tako je njuno število možnih interakcij skupaj z lovastatinom tudi največje v primerjavi z drugimi antilipemiki. Največ možnih interakcij med vsemi tremi pa smo ugotovili v primeru atorvastatina. Poleg tega, da se metabolizira po enakih poteh kot simvastatin in lovastatin (CYP3A4), je namreč še substrat P-glikoproteina, s tem pa tvori potencialne interakcije z zaviralci P-glikoproteina (46).

Po Stockley's so bile najpogosteje potencialno problematične kombinacije simvastatina in atorvastatina z verapamilom, amiodaronom in karbamazepinom. Teh šest interakcij je skupaj predstavljalo skoraj 70 % vseh ugotovljenih potencialnih interakcij po Stockley's. Verapamil in amiodaron sta oba zaviralca metabolnega encima CYP3A4, kar povzroči dvig plazemske koncentracije obeh statinov. S tem se poveča možnost za pojav miopatije in rabdomiolize. Po drugi strani pa je karbamazepin pospeševalec encima CYP3A4, kar povzroči upad plazemske koncentracije obeh statinov, posledica pa njuna nižja učinkovitost (45). Možne alternative obema statinoma so fluvastatin, pravastatin ter rosuvastatin, ki se metabolizirajo po drugih poteh. Najboljša je izbira rosuvastatina, ki med temi najbolj zmanjša vrednosti LDL holesterola.

Največkrat predpisana kombinacija, pri kateri pride do potencialnih interakcij, je bila po Lexi-Comp-u v primeru atorvastatina in karvedilola. Karvedilol je namreč zaviralec P-glikoproteina in lahko poveča plazemsko koncentracijo atorvastatina, ki pa je substrat P-glikoproteina. Pogosti sta še bili kombinaciji atorvastatina in simvastatina z omeprazolom ter simvastatina z varfarinom in atorvastatina z pantoprazolom. Zaviralca protonske črpalke lahko povečata plazemsko koncentracijo statinom, vendar je za te primere zanesljivost dokumentacije slaba. Dobra je v primeru varfarina, kateremu lahko simvastatin ob sočasni uporabi poveča antiagregacijski učinek. V vseh petih primerih je potrebno glede na pomembnost interakcije spremljati terapijo.

Med ugotovljenimi interakcijami so se pojavile tudi kombinacije gemfibrozila z repaglinidom in klopidogrelom ter simvastatina z lopinavirom, katerim bi se morali po Lexi-Comp podatkovnem viru izogibati. Gemfibrozil, kot močan zaviralec metabolnega encima CYP2C19, lahko zmanjša plazemsko koncentracijo aktivnih metabolitov klopidogrela, poveča pa lahko koncentracijo repaglinida. Slednjo potencialno interakcijo smo zasledili v največ primerih izogibanja kombinaciji. Zaviralci proteaz, med katere sodi lopinavir, so znani substrati in zaviralci CYP3A4. Sočasna uporaba z njimi lahko poveča plazemsko koncentracijo simvastatina ter s tem možnosti za nastanek neželenih učinkov.

Najpogosteje predpisane interakcije, kjer bi bilo potrebno preišljeno prilagoditi terapijo, so kombinacije simvastatina in atorvastatina z verapamilom in amiodaronom. Kadar se te učinkovine predpišejo skupaj, je potrebno uporabiti najnižje odmerke statinov (46). Zanimivo je, da so med pogostejšimi potencialnimi interakcijami, kjer bi bilo potrebno preišljeno prilagoditi terapijo, še kombinaciji rosuvastatina in fluvastatina z

amiodaronom. Ta podatek nas opozarja, da moramo biti pozorni tudi na potencialne interakcije drugih statinov. Po Stockley's-u sta bili v primeru fluvastatina, pravastatina ter rosuvastatina na prvih dveh mestih potencialni interakciji s fenofibratom in gemfibrozilom. Sočasna uporaba te kombinacije poveča možnosti za pojav miopatije in rabdomiolize. Najpogostejše potencialne interakcije posameznih statinov po Lexi-Comp-u se med seboj niso bistveno razlikovale. Prevladovala so kombinacije z zaviralci protonske črpalke, karvedilolom, verapamilom, varfarinom ter amiodaronom.

Kljub temu, da predstavljajo antilipemiki relativno varno skupino zdravil, se je potrebno zavedati, da sodijo med skupine, ki pogosto stopajo v interakcije z drugimi zdravili. Možnosti pojava neželenih učinkov, predvsem miopatij, pa se ob tem zelo povečajo. Zato je potrebna velika previdnost pri uporabi kombinacij potencialnih interakcij antilipemikov. V teh primerih je potrebno bolnika opozoriti na možnost pojava neželenih učinkov ter spremljati med terapijo. Kot je razvidno, je poznavanje medsebojnih interakcij izrednega pomena za varnost bolnika. Zdravnik in farmacevt bi se morala na tem področju konstantno izobraževati ter med seboj tesneje sodelovati. Dobrodošla bi bila tudi učinkovita informacijska podpora o medsebojnih interakcijah zdravil.

VI. SKLEP

V obdobju 2002-2008 se je v Sloveniji število receptov z antilipemiki povečalo z 345.917 na 630.348. Večina je bila predpisana na običajni zeleni recept. Najpogosteje predpisani antilipemiki so bili iz skupine zaviralcev HMG CoA reduktaze oziroma statinov. Med njimi je bilo največ receptov izdanih z zdravilno učinkovino simvastatin. V analiziranem obdobju se je število receptov najbolj povečalo atorvastatinu, od leta 2005 pa rosuvastatinu.

Število prejemnikov antilipemikov se je od leta 2002 do leta 2008 povečalo za 47,49 %. Povprečna starost oseb se je povečala za 3,0 let, z 62,0 na 65,0 let. Delež žensk, ki so prejemale antilipemike, je bil višji od deleža moških. Glede na statistične regije je bilo največ antilipemikov predpisanih v Zasavski, najmanj pa v Goriški regiji.

V letu 2008 je bilo število predpisanih definiranih dnevni odmerki antilipemikov na 1000 prebivalcev na dan 64,65 in se je glede na leto 2002 povečalo za 2,47 krat. Denarna vrednost receptov z antilipemiki se je v analiziranem obdobju povečala za 1,13 krat. Povprečna denarna vrednost recepta pa se je zmanjšala iz 75,4 na 46,9 evra.

81,5 % oseb, ki so prejele vsaj en antilipemik, je v letu 2008 prejelo še zdravilo iz drugih podskupin zdravil za bolezni srca in ožilja. Med zdravilnimi učinkovinami je bila poleg antilipemika najpogosteje predpisana acetilsalicilna kislina (41,4 %), sledila sta ji diklofenak (25,0 %) in paracetamol (22,0 %).

V letu 2008 je bilo prisotno predpisovanje antilipemikov z zdravilnimi učinkovinami, pri katerih pride ob sočasni uporabi do potencialnih interakcij. Ugotovili smo 23.387 primerov, pri katerih so se pojavile potencialne interakcije po Stockley's-u, po Lexi-Comp-u pa smo jih našli 164.263. Največ potencialnih interakcij z drugimi učinkovinami smo po obeh podatkovnih virih zasledili v primeru simvastatina in atorvastatina. Največkrat predpisana kombinacija, pri kateri pride do potencialnih interakcij, je bila po Stockley's-u v primeru simvastatina in verapamila, po Lexi-Comp-u pa v primeru atorvastatina in karvedilola.

VII. LITERATURA

1. Šabovič M: Zdravljenje hiperlipidemije; 7. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.-15.10.2005; 33-38
2. Moravec Berger D, Pribaković Brinovec R, Trdič J: Zdravstveni statistični letopis, Slovenija 2008; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2010; 95-97
3. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach; sedma izdaja; McGraw-Hill Medical; 2008: 385-407
4. Žemva A: Zdravila za srce in ožilje; druga izdaja; Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije; 2007: 43-54
5. Vrbovšek S, Luznar N, Maučec Zakotnik J: Skupaj varujemo in krepimo zdravje - Kaj smo dosegli v prvih osmih letih?; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2009
6. Lainščak M, Fras Z: Rastlinski steroli in povišan holesterol; ISIS 2008; 4: 36-37
7. Williams DA, Lemke TL: Foye's principles of Medicinal Chemistry; peta izdaja; Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 580-603
8. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D: Interna medicina; tretja izdaja; Littera Picta; 2005: 736-761
9. Vodopivec Jamšak V: Pristop k bolniku s hiperlipidemijo; 7. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.-15.10.2005; 21-28
10. Keber I: Smernice za zdravljenje dislipidemij; Farmaceutski vestnik 2003; 54: 119-122
11. Law MR, Wald NJ, Thompson SG: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?; BMJ 1994; 308: 367-372

12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins; *The Lancet* 2005; 366: 1267-1278
13. Fourth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice; *European guidelines on CVD prevention in clinical practice; EJCPR* 2007; 14: S1-S113
14. Blinc A: Ocenjevanje tveganja srčnožilnih zapletov; 7. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.-15.10.2005; 29-32
15. Fras Z: Celostna obravnava dislipidemij in nova možnost zdravljenja; *ISIS* 2010; 2: 70-72
16. Samaluk V: Recept, bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; številka 1; *Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Ljubljana* 2009
17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia; *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307
18. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS; *JAMA* 1998; 279: 1615-1622
19. Pedersen TR, Kjeldshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Faergeman G, Pyörälä K, Miettinen T, Wilhelmsen L, Olsson AG, Wedel H: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S); *The Lancet* 1994; 344: 1383-1389
20. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels; *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357

21. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial; *The Lancet* 2004; 364: 685-696
22. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial; *The Lancet* 2003; 361: 2005-2016
23. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ: *Pharmacology*; šesta izdaja; Churchill Livingstone; 2007: 321-330
24. Kos M, Obradović M, Kristl J: Sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL; *Farmacevtski vestnik* 2007; 58: 155-165
25. Edwards JE, Moore RA: Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials; *BMC Family Practice* 2003; 4: 18
26. Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, Karas RH: Effects of Statins on Nonlipid Serum Markers Associated with Cardiovascular Disease; *Annals of Internal Medicine* 2003; 139: 670-682
27. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; deseta izdaja; Mcgraw-Hill; 2001: 971-1002
28. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG: Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: A meta-analysis of randomized controlled trials; *J Am Coll Cardiology* 2005; 45: 185-197
29. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V: Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis; *The Lancet* 2010; 375: 1875 – 1884
30. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol; *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418

31. Knopp RH: Drug treatment of lipid disorders; *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511
32. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease; *JAMA* 1984; 251: 351-364
33. Crouse JR: Hypertriglyceridemia: a contraindication to the use of bile acid binding resins; *Am J Med* 1987; 83: 243-248
34. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin; *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245-1255
35. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin J-T, Kaplan C, Zhao X-Q, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B; *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298
36. GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial; *The Lancet* 1999; 354: 447-455
37. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP: Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia; *Eur Heart J* 2003; 24: 729-741
38. Trontelj J: Interakcije zdravil za bolezni ščitnice z drugimi zdravili; *Farmacevtski vestnik* 2007; 58: 106-113
39. Bogataj M: Farmakokinetike in farmakodinamske interakcije statinov; *Farmacevtski vestnik* 2003; 54: 135-143
40. Vovk T: Klinično najpomembnejše interakcije hipolipemikov z drugimi zdravili; *Farmacevtski vestnik* 2003; 54: 669-673
41. Baza podatkov o zdravilih (BPZ online) URL: <http://www.zdravila.net/> (dostop: december 2009)
42. Statistični urad Republike Slovenije URL: <http://www.stat.si/index.asp> (dostop: december 2009)

43. WHOCC - ATC/DDD Index URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (dostop: december 2009)
44. WHOCC - Definition and general considerations URL: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/ (dostop: januar 2010)
45. Stockley's Drug Interactions URL: <http://www.medicinescomplete.com/mc/stockley/current/> (dostop: marec 2010)
46. Lexi-Comp Online URL: <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline> (dostop: april 2010)
47. Pečar-Čad S, Hribovšek T, Košir P: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2009
48. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja; Uradni list RS, št. 30/2003 z dne 27.3.2003: 3693-3726
49. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini; Uradni list RS, št. 86/2008 z dne 5.9.2008: 11.978-11.985
50. Fürst J, Peklar J: Farmakoepidemiološki vidik zdravljenja hiperlipidemij; Farmacevtski vestnik 2003; 54: 145-150
51. Hermans MP, Castro Cabezas M, Strandberg T, Ferrieres J, Feely J, Elisaf M, Michel G, Sansoy V: Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries; Curr Med Res Opin 2010; 26: 445-454
52. Hočevar Grom A: Zdravje v Sloveniji; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2010
53. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories; Circulation 1998; 97: 1837-1847
54. Medicines Consumption in the Nordic Countries 2004-2008; Nordic Medico Statistical Committee (NOMESCO), Copenhagen 2009

55. Mabbott V, Robinson M: Australian Statistics on Medicines 2008; Commonwealth of Australia 2009
56. Sabo A, Tomić Z, Stilinović N, Milijašević B, Mikov M, Vukmirović S, Horvat O: Consumption of serum lipid-reducing drugs in Serbia compared with Scandinavian countries: a population-based study, 2004–2008; *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; DOI: 10.1002/pds.2045
57. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E, the EuroMedStat group: Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997–2003; *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 543–551
58. Pečar-Čad S, Rupnik-Ravnihar I: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2002; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2003
59. Fürst J: Predpisovanje zdravil v letu 2003; *Zdravstveni vestnik* 2004; 73: 519–524
60. Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2004; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2005
61. Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T, Košir P, Traven Š: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2005; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2006
62. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B: Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003); *Zdravstveni vestnik* 2004; 73: 507-517
63. Medvešček M, Mrevlje F: Slovenske smernice za zdravstveno oskrbo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2; Združenje endokrinologov Slovenije, Ljubljana 2008
64. Bunc M, Gradecki I: Od miokardnega infarkta do srčnega popuščanja; Zdravniško društvo Novo mesto, Novo mesto 2007

VIII. PRILOGA

POSTOPKI

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

Postopek 1

Izbor receptov, na katerih so bili predpisani antilipemiki in izbor vseh receptov predpisanih osebam, ki so v posameznem letu prejele vsaj en antilipemik.

```
GET FILE = 'C:\SPSS\000 DATAZZS\baza2008.sav'.  
DATASET NAME baza2008x WINDOW=FRONT .
```

```
if (any(atcaktual,  
'C10', 'C10A', 'C10AA', 'C10AA01', 'C10AA02', 'C10AA03', 'C10AA04', 'C10AA05', 'C10AA06',  
'C10AA07', 'C10AA08', 'C10AA51', 'C10AA52', 'C10AB', 'C10AB01', 'C10AB02', 'C10AB03',  
'C10AB04', 'C10AB05', 'C10AB06', 'C10AB07', 'C10AB08', 'C10AB09', 'C10AB10', 'C10AC',  
'C10AC01', 'C10AC02', 'C10AC03', 'C10AC04', 'C10AD', 'C10AD01', 'C10AD02', 'C10AD03',  
'C10AD04', 'C10AD05', 'C10AD06', 'C10AX', 'C10AX01', 'C10AX02', 'C10AX03', 'C10AX04',  
'C10AX05', 'C10AX06', 'C10AX07', 'C10AX08', 'C10AX09', 'C10B', 'C10BA', 'C10BA01',  
'C10BA02', 'C10BX', 'C10BX01', 'C10BX02', 'C10BX03'))  
antilipemiki = 1.  
exe.
```

```
recode  
antilipemiki (sysmis=0).  
exe.
```

```
sort cases by antilipemiki (d).  
filter by antilipemiki.  
DATASET DECLARE oseba .  
AGGREGATE  
  /OUTFILE='oseba'  
  /BREAK=oseba  
  /antilipemikisum = SUM(antilipemiki).
```

```
DATASET ACTIVATE oseba.
```

```
SAVE OUTFILE='C:\SPSS\antilipemiki\osebe2008.sav'.
```

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

```
DATASET ACTIVATE baza2008x.
```

```
filter off.
```

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

```
SAVE OUTFILE='C:\SPSS\antilipemiki\baza2008x.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
MATCH FILES /FILE=*  
/TABLE='oseba'  
/BY oseba.  
EXECUTE.
```

```
select if (antilipemikisum > 0).  
exe.
```

```
SAVE OUTFILE='C:\SPSS\antilipemiki\dbkomed2008.sav'.
```

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

```
SAVE OUTFILE='C:\SPSS\antilipemiki\dbku2008.sav'.
```

Postopek 2

V primeru delovne šifre »015857« smo ATC oznako popravili iz »C10AX« v »C10AX06«.

```
GET FILE = "C:/antilipemiki/dbku2008.sav".
```

```
IF (DELSifra="015857") ATCaktual="C10AX06".
```

```
EXECUTE .
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_1.sav".
```

Postopek 3

Število izdanih receptov z antilipemiki v posameznem letu glede na vrsto recepta.

```
GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_1.sav".
```

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

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

```
EXECUTE .
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_2.sav".
```

Postopek 4

ATC oznakam antilipemikov iz baze podatkov smo dodali numerične spremenljivke.

```
GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_2.sav".
```

```
RECODE ATCaktual
```

```
("C10AA01"=10) ("C10AA02"=11) ("C10AA03"=12) ("C10AA04"=13) ("C10AA05"=14)  
("C10AA07"=15) ("C10AB04"=16) ("C10AB05"=17) ("C10AC04"=18) ("C10AD52"=19)  
("C10AX06"=20) ("C10AX09"=21) ("C10BA02"=22) ("C10BX03"=23)
```

```
INTO ATCnova.
```

VARIABLE LABELS ATCnova "številke ATC".
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLE = ATCnova / ORDER = ANALYSIS.

SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_3.sav".

Postopek 5

Zdravilne učinkovine smo razdelili v skupine po ATC klasifikaciji.

GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_3.sav".

RECODE ATCnova
(10 thru 15=1) (16 thru 17=2) (18=3) (19=4) (20 thru 21=5) (22=6) (23=7)
INTO ATCskupina.

VARIABLE LABELS ATCskupina "skupina zdravil, ki spreminjajo raven serumskih lipidov".
VALUE LABELS ATCskupina 1 "zaviralci reduktaze HMG CoA" 2 "fibrati" 3 "adsorbenti žolčnih kislin" 4 "nikotinska kislina in njeni derivati" 5 "druga zdravila, ki spreminjajo raven serumskih lipidov" 6 "zaviralci reduktaze HMG CoA in kombinacije z drugimi zdravili, ki spreminjajo raven serumskih lipidov" 7 "zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije".
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES = ATCskupina / ORDER = ANALYSIS.

SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_4.sav".

Postopek 6

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

GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_4.sav".

RECODE ATCaktual
("C10AA01"=1) ("C10AA02"=1) ("C10AA03"=1) ("C10AA04"=1) ("C10AA05"=1)
("C10AA07"=1) ("C10AB04"=1) ("C10AB05"=1) ("C10AC04"=1) ("C10AD52"=1)
("C10AX06"=1) ("C10AX09"=1) ("C10BA02"=2) ("C10BX03"=1)
INTO stZU.
EXECUTE .

FREQUENCIES VARIABLES = stZU / ORDER ANALYSIS.

COMPUTE LETO = 2008.
EXECUTE.

SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_5.sav".

Postopek 7

Število oseb, katerim je bil v posameznem letu predpisan vsaj en recept z antilipetikom. Izračunali smo starost oseb, deleže moških in žensk ter število oseb glede na statistične regije.

GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_5.sav".

SORT CASES BY oseba (A) ATCnova (A).
MATCH FILES / FILE = * / BY oseba / FIRST = prvi / LAST = zadnji.

VARIABLE LABELS prvi "oseba se prvič pojavi" / zadnji "oseba se zadnjič pojavi".
VALUE LABELS prvi 0 "podvojen primer" 1 "prvi primer" / zadnji 0 "podvojen primer" 1 "zadnji primer".
VARIABLE LABELS prvi (ORDINAL) / zadnji (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES = prvi.
EXECUTE .

COMPUTE STAROSToseba = 2008 - LETOoseba.
EXECUTE .
RECODE STAROSToseba (0 thru 19 = 1) (20 thru 39 = 2) (40 thru 49 = 3) (50 thru 59 = 4) (60 thru 69 = 5) (70 thru 79 = 6) (80 thru 89 = 7) (90 thru 150 = 8)
INTO STskupina.
VARIABLE LABELS STskupina "starostna skupina".
VALUE LABELS STskupina 1 "med 0 in 19 let" 2 "med 20 in 39 let" 3 "med 40 in 49 let" 4 "med 50 in 59 let" 5 "med 60 in 69 let" 6 "med 70 in 79 let" 7 "med 80 in 89 let" 8 "več kot 90 let".
EXECUTE .

FILTER BY prvi.

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

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

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

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

SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_osebe.sav".

Postopek 8

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

GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_5.sav".

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

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

```
COMPUTE drugaU = 0.  
EXECUTE.
```

```
IF prvi = 1      drugaU = stZU.  
IF (oseba = LAG (oseba) & ATCnova<>LAG (ATCnova) )      drugaU = stZU.  
EXECUTE.
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES  
/BREAK = oseba  
/drugaU_sum = SUM(drugaU)  
/N_BREAK = N.  
EXECUTE.
```

```
FILTER by prvi.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = drugaU_sum  
/ORDER = analysis.  
FILTER OFF.
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_razlicnezu.sav".
```

Postopek 9

Povprečno število receptov ter povprečno število pakiranj, ki jih je oseba prejela v posameznem letu.

```
GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_5.sav".
```

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

```
AGGREGATE  
/OUTFILE = * MODE = ADDVARIABLES  
/BREAK = oseba  
/kolicina0406_sum = SUM(kolicina0406)  
/STEVILOpriemerov = N.
```

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

```
FREQUENCIES VARIABLES=STEVILOpriemerov kolicina0406_sum  
/STATISTICS = STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN  
/ORDER = ANALYSIS.
```

```
USE ALL.
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_stReceptVsebnik.sav".
```

Postopek 10

Dodali smo vrednosti DDD glede na ATC oznako antilipemika in količino zdravilne učinkovine v zdravilu glede na delovno šifro zdravila. Sledi izračun števila DDD na posameznem receptu ter števila DDD / 1000 prebivalcev na dan.

GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_osebe.sav".

RECODE ATCaktual

("C10AA01"=30) ("C10AA02"=45) ("C10AA03"=30) ("C10AA04"=60) ("C10AA05"=20)
 ("C10AA07"=10) ("C10AB04"=1200) ("C10AB05"=200) ("C10AC04"=3750) ("C10AX09"=10)
 ("C10BA02"=1) ("C10BX03"=20)

INTO DDDnovi.

VARIABLE LABELS DDDnovi "definirani dnevni odmerki".

EXECUTE .

MVA DDDnovi / MPATTERN DESCRIBE = DDDnovi.

RECODE DELsifra

("081000"=300) ("040177"=900) ("080179"=600) ("040185"=1800) ("032026"=1200)
 ("032042"=3600) ("008923"=300) ("008877"=500) ("008869"=1000) ("008974"=600)
 ("008931"=1000) ("008982"=2000) ("009016"=1120) ("024120"=1200) ("083011"=2400)
 ("042404"=300) ("042412"=600) ("042439"=1200) ("019127"=300) ("040479"=600)
 ("040487"=900) ("019208"=600) ("040495"=1200) ("040509"=1800) ("054950"=900)
 ("052809"=1200) ("052825"=2400) ("052833"=3600) ("054968"=2400) ("083500"=2240)
 ("078140"=2400) ("088870"=560) ("088889"=1120) ("085030"=2240) ("084875"=2240)
 ("000744"=400) ("082945"=400) ("082953"=800) ("031321"=600) ("031330"=1200)
 ("034207"=300) ("034215"=600) ("034223"=1200) ("031321"=600) ("031330"=1200)
 ("036692"=300) ("036714"=600) ("036722"=1200) ("040592"=280) ("040614"=560)
 ("040703"=1120) ("046639"=300) ("046647"=600) ("046655"=1200) ("030040"=2400)
 ("052124"=150) ("052132"=300) ("052140"=300) ("052159"=560) ("052175"=1960)
 ("052183"=1120) ("052191"=3920) ("052213"=2240) ("038431"=980) ("038423"=280)
 ("038466"=1960) ("038458"=560) ("038482"=3920) ("038474"=1120) ("014699"=300)
 ("014702"=900) ("014770"=600) ("014800"=1800) ("014940"=1200) ("015130"=3600)
 ("075167"=300) ("075175"=500) ("075183"=1000) ("075205"=600) ("075264"=2000)
 ("075221"=1000) ("075639"=2000) ("075434"=1200) ("075469"=4000) ("075132"=150)
 ("075140"=250) ("075159"=500) ("047457"=1000) ("047449"=280) ("047430"=300)
 ("047465"=560) ("047473"=1680) ("047481"=2000) ("047490"=1120) ("047503"=3360)
 ("047511"=4000) ("047422"=150) ("047520"=2240) ("012904"=280) ("023825"=300)
 ("097268"=200) ("012890"=560) ("012866"=1960) ("097241"=400) ("004766"=2240)
 ("034002"=1120) ("012831"=3920) ("046884"=280) ("046906"=560) ("046922"=1120)
 ("090069"=280) ("093580"=200) ("013420"=840) ("090077"=560) ("093599"=400)
 ("013439"=1680) ("019038"=1120) ("013447"=3360) ("002640"=2240) ("002780"=6720)
 ("035270"=200) ("035289"=280) ("035297"=840) ("035386"=400) ("035394"=560)
 ("035408"=1680) ("035416"=1120) ("035424"=3360) ("035459"=2240) ("026999"=7500)
 ("040622"=13500) ("040606"=18000) ("042056"=112500) ("042048"=112500) ("032719"=300)
 ("032700"=1000) ("014540"=300) ("014559"=1000) ("070890"=300) ("070980"=300)
 ("074829"=1000) ("074837"=900) ("074845"=900) ("000710"=100) ("000728"=30)
 ("000760"=100) ("000850"=30) ("000990"=30) ("001040"=100) ("000868"=30) ("000914"=100)
 ("039004"=300) ("039012"=900) ("038997"=900) ("038989"=300)

INTO kolicinanaenoto.

VARIABLE LABELS kolicinanaenoto "kolicina ucinkovine v vsebniku".

EXECUTE .

MVA kolicinanaenoto / MPATTERN DESCRIBE = kolicinanaenoto.

COMPUTE stddd = kolicinanaenoto * kolicina / DDDnovi.

VARIABLE LABELS stddd "stevalo predpisanih ddd-jev".

EXECUTE .


```
COMPUTE A=1.  
EXECUTE .
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=A  
/stddd1_sum=SUM(stddd).
```

```
COMPUTE stdddPrebDanVsi = (stddd1_sum * 1000) / (2032362 * 366).  
VARIABLE LABELS stdddPrebDanVsi "stevilo predpisanih ddd-jev na 1000 prebivalcev na dan skupaj".  
FREQUENCIES VARIABLES = stdddPrebDanVsi.  
EXECUTE .
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_ddd.sav".
```

Postopek 11

Skupno število DDD na vseh receptih, povprečno število DDD na recept ter število DDD na recept po skupinah in zdravilnih učinkovinah v posameznem letu.

```
GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_ddd.sav".
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = stddd / STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN  
MEDIAN STDDEV SUM / ORDER = ANALYSIS.  
SORT CASES BY ATCskupina.  
SPLIT FILE LAYERED BY ATCskupina.  
FREQUENCIES VARIABLES = stddd / STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN  
MEDIAN STDDEV SUM / ORDER = ANALYSIS.  
USE ALL.  
SORT CASES BY ATCnova.  
SPLIT FILE LAYERED BY ATCnova.  
FREQUENCIES VARIABLES = stddd / STATISTICS = MINIMUM MAXIMUM MEAN  
MEDIAN STDDEV SUM / ORDER = ANALYSIS.  
USE ALL.
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_ddd1.sav".
```

Postopek 12

Število DDD / 1000 prebivalcev na dan glede na starostne skupine.

```
GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_ddd.sav".
```

```
AGGREGATE  
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES  
/BREAK=STskupina  
/stddd3_sum=SUM(stddd).
```

```
DO IF STskupina=1.  
COMPUTE stdddPrebDanSs = (stddd3_sum * 1000) / (393132 * 366).  
VARIABLE LABELS stdddPrebDanSs "stevilo predpisanih ddd-jev na 1000 prebivalcev na dan po starostnih skupinah".  
END IF.  
EXECUTE .  
DO IF STskupina=2.
```

```

COMPUTE stdddPrebDanSs = (stddd3_sum * 1000) / (586697 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STskupina=3.
COMPUTE stdddPrebDanSs = (stddd3_sum * 1000) / (311237 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STskupina=4.
COMPUTE stdddPrebDanSs = (stddd3_sum * 1000) / (302021 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STskupina=5.
COMPUTE stdddPrebDanSs = (stddd3_sum * 1000) / (205582 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STskupina=6.
COMPUTE stdddPrebDanSs = (stddd3_sum * 1000) / (157374 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STskupina=7.
COMPUTE stdddPrebDanSs = (stddd3_sum * 1000) / (69768 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STskupina=8.
COMPUTE stdddPrebDanSs = (stddd3_sum * 1000) / (6551 * 366).
END IF.
EXECUTE .
SORT CASES BY STskupina.
SPLIT FILE LAYERED BY STskupina.
FREQUENCIES VARIABLES = stdddPrebDanSs.
USE ALL.

```

SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_ddd3.sav".

Postopek 13

Število DDD / 1000 prebivalcev na dan glede na statistične regije.

GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_ddd.sav".

```

AGGREGATE
/OUTFILE=* MODE=ADDVARIABLES
/BREAK=STATREGoseba
/stddd2_sum=SUM(stddd).

```

```

DO IF STATREGoseba=1.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (119537 * 366).
VARIABLE LABELS stdddPrebDanSr "število predpisanih ddd-jev na 1000 prebivalcev na dan po
statističnih regijah".
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=2.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (322900 * 366).
END IF.
EXECUTE .

```

```
DO IF STATREGoseba=3.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (72481 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=4.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (258845 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=5.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (44750 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=6.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (69900 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=7.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (141166 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=8.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (521965 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=9.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (201779 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=10.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (51728 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=11.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (118533 * 366).
END IF.
EXECUTE .
DO IF STATREGoseba=12.
COMPUTE stdddPrebDanSr = (stddd2_sum * 1000) / (108778 * 366).
END IF.
EXECUTE .
```

```
SORT CASES BY STATREGoseba.
SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.
FREQUENCIES VARIABLES = stdddPrebDanSr.
USE ALL.
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_ddd2.sav".
```

Postopek 14

Izračun denarne vrednosti lekarniške storitve ter analiza denarne vrednosti receptov in lekarniške storitve. Analiza denarne vrednosti receptov glede na skupine po ATC klasifikaciji in posamezne antilipemike.

```
GET FILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_5.sav".
```

```
COMPUTE lekarniskastoritev = STtock * VREDNOSTtocka .  
EXECUTE .
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = lekarniskastoritev VREDNOSTRp VREDNOSTOZZ  
/ STATISTICS=MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN STDDEV SUM / ORDER=  
ANALYSIS.
```

```
SORT CASES BY ATCskupina.
```

```
SPLIT FILE LAYERED BY ATCskupina.
```

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

```
USE ALL.
```

```
SORT CASES BY ATCnova.
```

```
SPLIT FILE LAYERED BY ATCnova.
```

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

```
USE ALL.
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2008/dbku2008_vredRp.sav".
```

Postopek 15

Sprememba denarne vrednosti iz tolarjev v evre.

```
GET FILE = "C:/antilipemiki/2006/dbku2006_5.sav".
```

```
COMPUTE VREDNOSTRp1 = VREDNOSTRp / 239.64 .
```

```
EXECUTE .
```

```
COMPUTE VREDNOSTOZZ1 = VREDNOSTOZZ / 239.64 .
```

```
EXECUTE .
```

```
COMPUTE VREDNOSTtocka1 = VREDNOSTtocka / 239.64 .
```

```
EXECUTE .
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/antilipemiki/2006/dbku2006_vredRp.sav".
```

Postopek 16

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

```
GET FILE = "C:/SPSS/antilipemiki/dbkomed2008.sav".
```

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

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

```
EXECUTE .
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/SPSS/antilipemiki/dbkomed2008_1.sav".
```

Postopek 17

Število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo po anatomskih glavnih skupinah.

```
GET FILE="C:/SPSS/antilipemiki/dbkomed2008_1.sav".
```

```
STRING ATC_nova1 (A1).  
EXECUTE .
```

```
COMPUTE ATC_nova1=ATCaktual.  
EXECUTE.
```

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

```
COMPUTE KOMED=1.  
IF (oseba=LAG(oseba) & ATC_nova1=LAG(ATC_nova1)) KOMED=0.  
EXECUTE .
```

```
SELECT IF KOMED=1.  
EXECUTE .
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=ATC_nova1  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SAVE OUTFILE = "C:/SPSS/antilipemiki/dbkomed2008_skrka.sav".
```

Postopek 18

Število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo po terapevtskih podskupinah.

```
GET FILE="C:/SPSS/antilipemiki/dbkomed2008_1.sav".
```

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

```
STRING ATC_nova (A3).  
EXECUTE .
```

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

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

```
COMPUTE KOMED=1.  
IF (oseba=LAG(oseba) & ATC_nova=LAG(ATC_nova)) KOMED=0.  
EXECUTE .  
SELECT IF KOMED=1.  
EXECUTE .
```

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

```
SAVE OUTFILE = "C:/SPSS/antilipemiki/dbkomed2008_SK.sav".
```

Postopek 19

Število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno drugo zdravilno učinkovino.

GET FILE:"C:/SPSS/antilipemiki/dbkomed2008_1.sav".

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

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

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

FREQUENCIES VARIABLES=ATCaktual
/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE = "C:/SPSS/antilipemiki/dbkomed2008_ZU.sav".

Postopek 20

Število potencialnih interakcij antilipemikov s tistimi zdravilnimi učinkovinami, pri katerih lahko ob sočasni uporabi pride do interakcij

SORT CASES BY V9(A) V12(A).

MATCH FILES/FILE=*/BY V9 V12
/FIRST=prvi
/LAST=zadnji.
EXECUTE .

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

SELECT IF zadnji=1.
EXECUTE .

ANALIZA KOMEDIKACIJE – PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

V preglednicah so zbrani celotni rezultati števila oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo po anatomskih glavnih skupinah ter terapevtskih podskupinah ATC klasifikacije. Prav tako so podani obsežnejši rezultati analize števila oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno drugo zdravilno učinkovino.

Preglednica 1: Število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo glede na anatomske glavne skupine ter terapevtske podskupine po ATC klasifikaciji

ATC	ANATOMSKA GLAVNA SKUPINA	OSEBE		ATC	TERAPEVTSKA PODSKUPINA	OSEBE	
		Število	Delež [%]			Število	Delež [%]
C	zdravila za bolezni srca in ožilja *	147261	81,47	C09	zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem	126879	70,20
				C07	zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	67500	37,35
				C03	diuretiki	48578	26,88
				C08	zaviralci kalcijevih kanalčkov	43009	23,80
				C01	zdravila za bolezni srca	29997	16,60
				C02	antihipertenzivi	12721	7,04
				C05	vazoprotektivi	4113	2,28
				C04	periferni vazodilatatorji	3597	1,99
N	zdravila z delovanjem na živčevje	100203	55,44	N02	analgetiki	62085	34,35
				N05	psiholetiki	55623	30,77
				N06	psihoanaleptiki	25927	14,34
				N03	antiepileptiki	7675	4,25
				N07	druga zdravila z delovanjem na živčevje	6206	3,43
				N04	antiparkinsoniki	2590	1,43
				N01	anestetiki	441	0,24
A	zdravila za bolezni prebavil in presnove	99269	54,92	A02	zdravila za kislinsko pogojene bolezni	57694	31,92
				A10	zdravila za zdravljenje diabetesa	42827	23,69
				A11	vitamini	14490	8,02
				A12	minerali	11906	6,59
				A06	odvajala	6697	3,71
				A03	zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj	4909	2,72
				A01	zdravila v zobozdravstvu	2265	1,25
				A07	antidiaroiiki, protivnetna in protimikrobna zdravila	2004	1,11
				A09	digestivi, vključno z encimi	732	0,40

				A04	antiemetiki in zdravila proti slabosti	298	0,16
				A08	zaviralci apetita, brez dietnih pripravkov	227	0,13
				A05	zdravila za bolezni žolča in jeter	150	0,08
B	zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	94459	52,26	B01	antitrombotiki	92535	51,20
				B03	zdravila za zdravljenje slabokrvnosti	5390	2,98
				B05	nadomestki krvi in perfuzijske raztopine	535	0,30
				B06	drugi krvni pripravki	122	0,07
				B02	antihemoragiki	54	0,03
M	zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	84082	46,52	M01	zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom	73241	40,52
				M05	zdravila za zdravljenje bolezni kosti	11277	6,24
				M04	zdravila za zdravljenje protina	7616	4,21
				M03	mišični relaksanti	3836	2,12
				M02	zdravila za lokalno zdravljenje mišičnih in sklepnih bolečin	1546	0,86
				M09	druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema	21	0,01
J	zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	66032	36,53	J01	zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij	64446	35,66
				J05	zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij	1954	1,08
				J02	antimikotiki za sistemsko zdravljenje	1726	0,95
				J04	učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami	87	0,05
				J06	imunski serumi in imunoglobulini	1	0,00
				J07	cepiva	1	0,00
D	zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	40540	22,43	D07	kortikosteroidi - dermatiki	23340	12,91
				D01	antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni	18050	9,99
				D06	antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji	5048	2,79
				D05	antipsoriatiki	1177	0,65
				D02	pripravki za mehčanje in varovanje kože	1048	0,58
				D04	antipruritik z antihistaminiki, anestetiki itd.	445	0,25
				D10	zdravila za zdravljenje aken	407	0,23

				D11	druga zdravila za zdravljenje bolezni kože in podkožnega tkiva	340	0,19
				D09	zdravilne obveze	167	0,09
				D03	zdravila za oskrbo ran in razjed	82	0,05
				D08	antiseptiki in dezinficienski	36	0,02
R	zdravila za bolezni dihal	38311	21,20	R06	antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	19676	10,89
				R03	zdravila za obstruktivne pljučne bolezni	16444	9,10
				R01	zdravila za zdravljenje bolezni nosne sluznice	7396	4,09
				R05	zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada	3856	2,13
				R02	zdravila z učinkom na žrelo	171	0,09
				R07	druga zdravila za zdravljenje bolezni dihal	103	0,06
G	zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	35295	19,53	G04	zdravila za bolezni sečil	25280	13,99
				G03	spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil	9086	5,03
				G01	ginekološka antimikrobna zdravila in antiseptiki	3735	2,07
				G02	druga ginekološka zdravila	186	0,10
S	zdravila za bolezni čutil	34144	18,89	S01	zdravila za očne bolezni	34085	18,86
				S03	zdravila za očne in ušesne bolezni	147	0,08
H	hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje - razen spolnih hormonov	13314	7,37	H03	zdravila za bolezni ščitnice	9775	5,41
				H02	kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje	3463	1,92
				H05	zdravila za uravnavanje homeostaze kalcija	287	0,16
				H04	pankreasni hormoni	268	0,15
				H01	hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine	95	0,05
L	zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	3509	1,94	L02	endokrino zdravljenje	1830	1,01
				L01	zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)	994	0,55
				L04	imunosupresivi (zaviralci imunske odzivnosti)	674	0,37
				L03	imunostimulanti (spodbujevalci imunske odzivnosti)	136	0,08
P	antiparazitiki, insekticidi in	3225	1,78	P01	antiprotozoiki	2971	1,64
				P02	antihelmintiki	268	0,15

	repelenti						
V	razna zdravila	514	0,28	V03	druga nerazvrščena zdravila za zdravljenje raznih bolezni	506	0,28
				V01	alergijo sprožajoče snovi (alergeni)	5	0,00
				V06	osnovna hranila	2	0,00
				V07	drugi neterapevtski pripravki	1	0,00

LEGENDA: **Število:** število oseb, ki je prejelo vsaj en antilipemik in vsaj eno zdravilo glede na glavne skupine ter terapevtske podskupine; **Delež:** delež oseb glede na vse osebe, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik; *: brez terapevtske podskupine C10 (zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov).

Preglednica 2: Število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik in vsaj eno drugo zdravilno učinkovino po ATC klasifikaciji

	ATC	UČINKOVINA	OSEBE	
			Število	Delež [%]
1.	B01AC06	acetilsalicilna kislina	74787	41,38
2.	M01AB05	diklofenak	45140	24,97
3.	N02BE01	paracetamol	39837	22,04
4.	A02BC01	omeprazol	30809	17,05
5.	C07AB07	bisoprolol	28860	15,97
6.	C09AA02	enalapril	27580	15,26
7.	C09AA05	ramipril	25405	14,06
8.	C03BA11	indapamid	25054	13,86
9.	C09AA04	perindopril	23893	13,22
10.	A10BA02	metformin	23490	13,00
11.	J01CR02	amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	21903	12,12
12.	C08CA01	amlodipin	21561	11,93
13.	N02AX52	tramadol, kombinacije	21070	11,66
14.	C07AG02	karvedilol	18996	10,51
15.	C03CA01	furosemid	18535	10,25
16.	N05CF02	zolpidem	17951	9,93
17.	C01DA02	gliceriltrinitrat	17834	9,87
18.	M01AE02	naproksen	17759	9,83
19.	N05BA08	bromazepam	16642	9,21

20.	C07AB02	metoprolol	15542	8,60
21.	N05BA12	alprazolam	15346	8,49
22.	A02BC02	pantoprazol	14755	8,16
23.	J01CA04	amoksicilin	13804	7,64
24.	J01EE01	sulfametoksazol in trimetoprim	13184	7,29
25.	J01FA10	azitromicin	12804	7,08
26.	C09BA02	enalapril in diuretiki	12480	6,90
27.	S01CA01	deksametazon in antimikrobne učinkovine	12381	6,85
28.	N02AX02	tramadol	11626	6,43
29.	B01AA03	varfarin	11608	6,42
30.	C02CA04	doksazosin	11067	6,12
31.	C08CA09	lacidipin	10346	5,72
32.	A11CC05	holekalciferol	10055	5,56
33.	S01AA12	tobramicin	9623	5,32
34.	C09CA01	losartan	9568	5,29
35.	A02BA02	ranitidin	9520	5,27
36.	H03AA01	natrijev levotiroksinat	9494	5,25
37.	D07AC13	mometazon	9467	5,24
38.	C09BA04	perindopril in diuretiki	9356	5,18
39.	A02BC05	esomeprazol	9020	4,99
40.	J01MA02	ciprofloksacin	8643	4,78
41.	A12AA04	kalcijev karbonat	8496	4,70
42.	G04CA02	tamsulozin	8451	4,68
43.	R06AX13	loratadin	8216	4,55
44.	N05BA01	diazepam	8197	4,54
45.	D01AC01	klotrimazol	7998	4,43
46.	R03AK03	fenoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	7981	4,42
47.	M01AE03	ketoprofen	7977	4,41
48.	M04AA01	alopurinol	7616	4,21
49.	C01DA14	izosorbidmononitrat	7532	4,17
50.	N06AB10	escitalopram	7187	3,98

LEGENDA: **Število:** število oseb, ki je prejelo vsaj en antilipemik in vsaj eno drugo zdravilno učinkovino; **Delež:** delež oseb glede na vse osebe, ki so v letu 2008 prejele vsaj en antilipemik.

ANALIZA INTERAKCIJ - PREDPISOVANJE ANTILIPEMIKOV

V preglednicah so zbrane potencialne interakcije po posameznih antilipemikih v letu 2008 za oba podatkovna vira.

STOCKLEY'S DRUG INTERACTIONS

Preglednica 1: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s simvastatinom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	verapamil	4.792	45,06	20,49
2.	amiodaron	1.954	18,37	8,36
3.	karbamazepin	1.372	12,90	5,87
4.	diltiazem	748	7,03	3,20
5.	risperidon	591	5,56	2,53
6.	fenofibrat	428	4,02	1,83
7.	klaritromicin	276	2,60	1,18
8.	ciklosporin	119	1,12	0,51
9.	gemfibrozil	112	1,05	0,48
	skupaj	10.392	97,72	44,43

LEGENDA: *Delež₁*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s simvastatinom po Stockley's-u; *Delež₂*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 2: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z lovastatinom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	verapamil	244	50,73	1,04
2.	diltiazem	106	22,04	0,45
3.	amiodaron	37	7,69	0,16
4.	ciklosporin	32	6,65	0,14
5.	karbamazepin	21	4,37	0,09
6.	klaritromicin	14	2,91	0,06
7.	risperidon	10	2,08	0,04

8.	fenitoin	6	1,25	0,03
	skupaj	470	97,71	2,01

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z lovastatinom po Stockley's-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 3: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s pravastatinom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	fenofibrat	89	70,63	0,38
2.	gemfibrozil	33	26,19	0,14
3.	ciklosporin	4	3,17	0,02
	skupaj	126	100,00	0,54

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s pravastatinom po Stockley's-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 4: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s fluvastatinom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	fenofibrat	374	55,74	1,60
2.	gemfibrozil	154	22,95	0,66
3.	ciklosporin	112	16,69	0,48
4.	flukonazol	22	3,28	0,09
5.	fenitoin	9	1,34	0,04
	skupaj	671	100,00	2,87

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s fluvastatinom po Stockley's-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 5: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z atorvastatinom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	verapamil	4.420	42,43	18,90

2.	amiodaron	2.085	20,01	8,92
3.	karbamazepin	1.602	15,38	6,85
4.	fenofibrat	777	7,46	3,32
5.	risperidon	669	6,42	2,86
6.	klaritromicin	327	3,14	1,40
7.	gemfibrozil	223	2,14	0,95
	skupaj	10.103	96,98	43,20

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z atorvastatinom po Stockley's-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 6: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z rosuvastatinom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	fenofibrat	461	82,32	1,97
2.	gemfibrozil	96	17,14	0,41
3.	ciklosporin	3	0,54	0,01
	skupaj	560	100,00	2,39

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z rosuvastatinom po Stockley's-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 7: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z gemfibrozilom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	ezetimib	57	98,28	0,24
2.	aluminijev hidroksid	1	1,72	0,00
	skupaj	58	100,00	0,25

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z gemfibrozilom po Stockley's-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 8: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s fenofibratom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	ezetimib	288	99,31	1,23
2.	donepezil	2	0,69	0,01
	skupaj	290	100,00	1,24

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s fenofibratom po Stockley's-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 9: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z ezetimibom, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	ciklosporin	1	100,00	0,00
	skupaj	1	100,00	0,00

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z ezetimibom po Stockley's-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 10: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s stalno kombinacijo simvastatina in ezetimiba, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	verapamil	63	43,75	0,27
2.	karbamazepin	27	18,75	0,12
3.	fenofibrat	20	13,89	0,09
4.	amiodaron	19	13,19	0,08
5.	risperidon	6	4,17	0,03
6.	klaritromicin	4	2,78	0,02
7.	diltiazem	2	1,39	0,01
8.	itrakonazol	2	1,39	0,01
	skupaj	143	99,31	0,61

LEGENDA: *Delež₁*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s stalno kombinacijo simvastatina in ezetimiba po Stockley's-u; *Delež₂*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

Preglednica 11: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s stalno kombinacijo atorvastatina in amlodipina, po Stockley's-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	amiodaron	1	33,33	0,00
2.	flukonazol	1	33,33	0,00
3.	risperidon	1	33,33	0,00
	skupaj	3	100,00	0,01

LEGENDA: *Delež₁*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s stalno kombinacijo atorvastatina in amlodipina po Stockley's-u; *Delež₂*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Stockley's-u.

LEXI-COMP ONLINE

Preglednica 1: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s simvastatinom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	omeprazol	14.018	29,86	8,53
2.	varfarin	6.598	14,05	4,02
3.	verapamil	4.792	10,21	2,92
4.	pantoprazol	4.616	9,83	2,81
5.	sertralin	3.112	6,63	1,89
6.	esomeprazol	3.096	6,59	1,88
7.	amiodaron	1.954	4,16	1,19
8.	klopidogrel	1.860	3,96	1,13
9.	karbamazepin	1.372	2,92	0,84
10.	lansoprazol	1.308	2,79	0,80
11.	repaglinid	1.045	2,23	0,64

12.	diltiazem	748	1,59	0,46
	skupaj	44519	94,82	27,10

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s simvastatinom po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 2: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z lovastatinom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	omeprazol	384	22,31	0,23
2.	karvedilol	257	14,93	0,16
3.	verapamil	244	14,18	0,15
4.	varfarin	157	9,12	0,10
5.	diltiazem	106	6,16	0,06
6.	pantoprazol	105	6,10	0,06
7.	esomeprazol	81	4,71	0,05
8.	sertralin	77	4,47	0,05
9.	amiodaron	37	2,15	0,02
10.	ciklosporin	32	1,86	0,02
11.	repaglinid	31	1,80	0,02
12.	propranolol	28	1,63	0,02
13.	norfloksacin	23	1,34	0,01
14.	karbamazepin	21	1,22	0,01
15.	klopidogrel	20	1,16	0,01
	skupaj	1.603	93,14	0,98

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z lovastatinom po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 3: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s pravastatinom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	omeprazol	917	24,66	0,56
2.	karvedilol	827	22,24	0,50

3.	pantoprazol	383	10,30	0,23
4.	verapamil	319	8,58	0,19
5.	varfarin	273	7,34	0,17
6.	esomeprazol	233	6,27	0,14
7.	lansoprazol	158	4,25	0,10
8.	amiodaron	146	3,93	0,09
9.	karbamazepin	94	2,53	0,06
10.	fenofibrat	89	2,39	0,05
11.	propranolol	51	1,37	0,03
12.	repaglinid	48	1,29	0,03
	skupaj	3.538	95,16	2,15

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s pravastatinom po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 4: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s fluvastatinom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	karvedilol	4.522	21,92	2,75
2.	omeprazol	3.570	17,30	2,17
3.	losartan	2.851	13,82	1,74
4.	pantoprazol	1.899	9,20	1,16
5.	varfarin	1.548	7,50	0,94
6.	esomeprazol	1.087	5,27	0,66
7.	glimepirid	1.042	5,05	0,63
8.	torasemid	1.020	4,94	0,62
9.	glipizid	612	2,97	0,37
10.	amiodaron	590	2,86	0,36
11.	fenofibrat	374	1,81	0,23
12.	lansoprazol	363	1,76	0,22
13.	sulfametoksazol	357	1,73	0,22
14.	repaglinid	300	1,45	0,18
15.	montelukast	208	1,01	0,13
	skupaj	20.343	98,60	12,38

LEGENDA: *Delež₁*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s fluvastatinom po Lexi-Comp-u; *Delež₂*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 5: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z atorvastatinom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	karvedilol	18.460	24,02	11,24
2.	omeprazol	14.195	18,47	8,64
3.	pantoprazol	6.435	8,37	3,92
4.	klopidogrel	5.771	7,51	3,51
5.	verapamil	4.420	5,75	2,69
6.	ranitidin	4.123	5,37	2,51
7.	esomeprazol	3.868	5,03	2,35
8.	sertralin	3.409	4,44	2,08
9.	amiodaron	2.085	2,71	1,27
10.	loratadin	1.690	2,20	1,03
11.	karbamazepin	1.602	2,08	0,98
12.	repaglinid	1.427	1,86	0,87
13.	lansoprazol	1.339	1,74	0,82
14.	cetirizin	852	1,11	0,52
15.	propranolol	807	1,05	0,49
16.	fenofibrat	777	1,01	0,47
	skupaj	71.260	92,74	43,38

LEGENDA: *Delež₁*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z atorvastatinom po Lexi-Comp-u; *Delež₂*: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 6: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z rosuvastatinom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	omeprazol	3.850	34,88	2,34
2.	pantoprazol	1.982	17,95	1,21
3.	varfarin	1.553	14,07	0,95
4.	esomeprazol	1.383	12,53	0,84

5.	amiodaron	657	5,95	0,40
6.	fenofibrat	461	4,18	0,28
7.	repaglinid	453	4,10	0,28
8.	lansoprazol	433	3,92	0,26
9.	acenokumarol	157	1,42	0,10
	skupaj	10.929	99,00	6,65

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z rosuvastatinom po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 7: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z gemfibrozilom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	atorvastatin	223	13,43	0,14
2.	karvedilol	214	12,89	0,13
3.	losartan	205	12,35	0,12
4.	simvastatin	112	6,75	0,07
5.	glimepirid	98	5,90	0,06
6.	rosuvastatin	96	5,78	0,06
7.	glipizid	86	5,18	0,05
8.	gliklazid	81	4,88	0,05
9.	torasemid	63	3,80	0,04
10.	ezetimib	57	3,43	0,03
11.	varfarin	56	3,37	0,03
12.	diazepam	54	3,25	0,03
13.	escitalopram	50	3,01	0,03
14.	pravastatin	33	1,99	0,02
15.	repaglinid	32	1,93	0,02
16.	citalopram	25	1,51	0,02
17.	amiodaron	24	1,45	0,01
18.	olanzapin	18	1,08	0,01
19.	sulfametoksazol	17	1,02	0,01
	skupaj	1.544	93,01	0,94

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z gemfibrozilom po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 8: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s fenofibratom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	atorvastatin	777	22,52	0,47
2.	rosuvastatin	461	13,36	0,28
3.	simvastatin	448	12,99	0,27
4.	fluvastatin	374	10,84	0,23
5.	glimepirid	285	8,26	0,17
6.	ezetimib	268	7,77	0,16
7.	glipizid	261	7,57	0,16
8.	gliklazid	254	7,36	0,15
9.	varfarin	160	4,64	0,10
10.	pravastatin	89	2,58	0,05
11.	glibenklamid	53	1,54	0,03
	skupaj	3.430	99,42	2,09

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s fenofibratom po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 9: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije z ezetimibom, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	fenofibrat	268	82,21	0,16
2.	gemfibrozil	57	17,48	0,03
3.	ciklosporin	1	0,31	0,00
	skupaj	326	100,00	0,20

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije z ezetimibom po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 10: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s stalno kombinacijo simvastatina in ezetimiba, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	omeprazol	195	23,99	0,12
2.	klopidogrel	108	13,28	0,07
3.	pantoprazol	95	11,69	0,06
4.	sertralin	69	8,49	0,04
5.	varfarin	67	8,24	0,04
6.	verapamil	63	7,75	0,04
7.	esomeprazol	60	7,38	0,04
8.	fenofibrat	40	4,92	0,02
9.	karbamazepin	27	3,32	0,02
10.	lansoprazol	22	2,71	0,01
11.	amiodaron	19	2,34	0,01
12.	repaglinid	17	2,09	0,01
	skupaj	782	96,19	0,48

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s stalno kombinacijo simvastatina in ezetimiba po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.

Preglednica 11: Zdravilne učinkovine, ki tvorijo potencialne interakcije s stalno kombinacijo atorvastatina in amlodipina, po Lexi-Comp-u

	UČINKOVINA	INTERAKCIJE		
		Število	Delež ₁ [%]	Delež ₂ [%]
1.	karvedilol	21	36,84%	0,01%
2.	omeprazol	14	24,56%	0,01%
3.	pantoprazol	5	8,77%	0,00%
4.	repaglinid	4	7,02%	0,00%
5.	cetirizin	4	7,02%	0,00%
6.	klopidogrel	2	3,51%	0,00%
	skupaj	50	87,72%	0,03%

LEGENDA: Delež₁: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije s stalno kombinacijo atorvastatina in amlodipina po Lexi-Comp-u; Delež₂: delež interakcij glede na vse potencialne interakcije po Lexi-Comp-u.