UNIVERZA V LJUBLJANI

FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA GUŠTIN

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2009

UNIVERZA V LJUBLJANI

FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA GUŠTIN

VREDNOTENJE TERAPEVTSKIH IZIDOV ZAVIRALCEV ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

EVALUATION OF THERAPEUTIC OUTCOMES WITH BETA-ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKERS

Magistrska naloga

Ljubljana, 2009

Magistrsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom prof. dr. Jožeta Drinovca. Razvoj matematičnega modela sem opravljala na Fakulteti za elektrotehniko s pomočjo doc. dr. Maje Atanasijević-Kunc.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju prof. dr. Alešu Mrharju in somentorju prof. dr. Jožetu Drinovcu za vso pomoč in koristne nasvete med nastajanjem tega dela. Iskreno se zahvaljujem tudi doc. dr. Maji Atanasijević-Kunc za vso njeno pomoč pri izdelavi matematičnega modela.

Še posebno sem hvaležna svojim najbližjim in prijateljem, ki so mi med nastajanjem tega dela stali ob strani in verjeli vame.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom prof. dr. Jožeta Drinovca.

Barbara Guštin

Predsednik komisije: prof. dr. Slavko Pečar

Članica komisije: doc. dr. Maja Atanasijević-Kunc

Ljubljana, januar 2009

»Beta-blockers continue to surprise us.«

Cruickshank JM.

Eur Heart J. 2000; 21: 354-64.

VSEBINA

POVZETEK 1
SEZNAM OKRAJŠAV 2
1 UVOD 3
1.1 Vloga adrenergičnega nevrohumoralnega sistema v organizmu in pri srčno-žilnih boleznih 3
1.1.1 Klasifikacija in porazdelitev adrenergičnih receptorjev 5
1.1.2 Zmanjšana občutljivost adrenergičnih receptorjev β 6
1.1.3 Povečana občutljivost adrenergičnih receptorjev β 7
1.2 Antagonisti adrenergičnih receptorjev β (antagonisti beta) 8
1.2.1 Uporaba antagonistov beta 9
1.2.2 Varnost antagonistov beta 12
1.2.3 Kontraindikacije antagonistov beta 12
1.3 Metaanaliza 12
1.4 Farmakoepidemiologija 14
1.5 Matematično modeliranje in računalniška simulacija 16
1.5.1 Model in modeliranje 16
1.5.2 Simulacija 17
1.6 Farmakoekonomika 18
1.6.1 Vrste farmakoekonomskih analiz 19
1.6.2 Vidiki in viri podatkov farmakoekonomske analize 19
2 NAMEN DELA 21
3 MATERIALI IN METODE 22
3.1 Opredelitev učinkovitosti antagonistov beta 22
3.2 Opredelitev porabe antagonistov beta 24
3.3 Opredelitev farmakoekonomske učinkovitosti antagonistov beta 24
3.3.1 Razvoj matematičnega modela 24
3.3.2 Opredelitev stroškov zdravljenja 25
4 REZULTATI 30
4.1 Učinkovitost antagonistov beta 30
4.1.1 Učinkovitost antagonistov beta pri hipertenziji 30
4.1.2 Učinkovitost antagonistov beta po miokardnem infarktu 31
4.1.3 Učinkovitost antagonistov beta pri srčnem popuščanju 32
4.1.4 Razlika v učinkovitosti klasičnih (vazokonstriktornih) in novejših (vazodilatatornih) antagonistov beta 35
4.2 Poraba antagonistov beta 38
4.2.1 Uporaba antagonistov beta po posameznih državah pri zdravljenju hipertenzije 39
4.2.2 Uporaba antagonistov beta po posameznih državah pri zdravljenju miokardnega infarkta 40
4.2.3 Uporaba antagonistov beta po posameznih državah pri zdravljenju angine pektoris 41
4.2.4 Uporaba antagonistov beta po posameznih državah pri zdravljenju srčnega popuščanja 41
4.3 Opredelitev stroškov zdravljenja 42
4.3.1 Opredelitev stroškov zdravil 42
4.3.2 Opredelitev stroškov bolnišničnega zdravljenja posameznih zapletov 43
4.4 Razvoj matematičnega modela in modeliranje 44
4.4.1 Modeliranje razmer pri hipertenziji 45
4.4.2 Modeliranje razmer pri srčnem popuščanju 50
4.4.3 Modeliranje razmer pri miokardnem infarktu 57
4.4.4 Modeliranje razmer pri možganski kapi 63

4.4.5 Učinkovitost antihipertenzivnega zdravljenja 67
5 RAZPRAVA 69
5.1 Razprava o učinkovitosti antagonistov beta 69
5.2 Razprava o uporabi antagonistov beta v različnih državah in po različnih indikacijah 72
5.3 Razprava glede ovrednotenja enoletnih stroškov zdravljenja po državah 74
5.4 Rezultati modeliranja po posameznih indikacijah z oceno učinkovitosti in stroškov optimalnega zdravljenja z antagonisti beta 75
6 ZAKLJUČKI 78
7 PRILOGA 79
8 LITERATURA 85

POVZETEK

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (antagonisti beta) so dobro poznana zdravila, ki predstavljajo temelj zdravljenja nekaterih najpogostejših srčno-žilnih bolezni: hipertenzije, angine pektoris, srčnega popuščanja in stanja po miokardnem infarktu.

Pripravili smo celosten pregled antagonistov beta s kliničnega, farmakoepidemiološkega in farmakoekonomskega vidika v njihovih uradnih indikacijah. S kliničnega vidika smo antagoniste beta ovrednotili z vidika zmanjšanja obolevnosti in umrljivosti pri zdravljenju hipertenzije, miokardnega infarkta in srčnega popuščanja. Opredeliti smo želeli porabo antagonistov beta v Sloveniji in jo primerjati s podatki nekaterih drugih evropskih držav. Primerjali smo porabo antagonistov beta v celoti in po posameznih indikacijah. Z izdelavo matematičnega modela smo izračunali koristi optimalnega zdravljenja hipertenzije, miokardnega infarkta in srčnega popuščanja z antagonisti beta. Z lastnim modelom smo ocenili celotne letne stroške zdravljenja (zdravljenje z antagonisti beta, zdravljenje z drugimi priporočenimi zdravili, bolnišnično zdravljenje, strošek, nastal zaradi smrti) omenjenih bolezni z vidika družbe.

V porabi antagonistov beta so bile na vodilnem mestu skandinavske države (Finska in Švedska) ter Nemčija. Poraba antagonistov beta v Sloveniji je bila polovico manjša, od tega so eno četrtino predstavljali vazodilatatorni antagonisti beta (podobno kot v Nemčiji). V primerjavi z drugimi državami se je v Sloveniji za zdravljenje hipertenzije predpisalo malo antagonistov beta. Pri zdravljenju miokardnega infarkta je bila Slovenija že bolj primerljiva s skandinavskimi državami, manj so se antagonisti beta uporabljali pri zdravljenju angine pektoris in zdravljenju srčnega popuščanja.

Antagonisti beta so glede na rezultate metaanaliz dokazano učinkoviti v preprečevanju možganske kapi in srčno-žilnih zapletov pri zdravljenju hipertenzije. Število bolnikov s hipertenzijo, ki jih moramo zdraviti (angl. number needed to treat – NNT) eno leto, da preprečimo eno možgansko kap je 1000, da preprečimo en srčno-žilni zaplet pa 700. V sekundarni preventivi miokardnega infarkta antagonisti beta zmanjšujejo umrljivost (NNT je 84 za eno leto) in reinfarkt (NNT je 107 za eno leto), pri zdravljenju srčnega popuščanja umrljivost in bolnišnično zdravljenje (NNT je 25 za eno leto). Z izvedeno metaanalizo primerjave novejših vazodilatatornih in starejših vazokonstriktorih antagonistov beta smo pokazali, da lahko vazodilatatorni antagonisti beta značilno zmanjšajo umrljivost bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem.

Glede na napovedi modela bi z optimalnim zdravljenjem vseh bolnikov s hipertenzijo v Sloveniji z antagonisti beta preprečili letno 1.253 primerov srčnega popuščanja, 1.350 primerov miokardnega infarkta in 7.874 primerov možganske kapi. Z optimalnim zdravljenjem srčnega popuščanja in miokardnega infarkta z antagonisti beta bi preprečili 6.590 bolnišničnih zdravljenj zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, 452 bolnišničnih zdravljenj zaradi reinfarkta in 1.071 smrti letno.

Letni stroški zdravljenja celotne populacije bolnikov s hipertenzijo z antagonisti beta bi v Sloveniji po napovedih modela predstavljali 0,08 % BDP-ja, optimalno zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem 0,26 % BDP-ja in optimalno zdravljenje bolnikov po miokardnem infarktu 0,13 % BDP-ja. Skupni stroški optimalnega enoletnega zdravljenja vseh bolnikov z navedenimi indikacijami v Sloveniji bi bili kot delež BDP-ja primerljivi z Nemčijo in za skoraj polovico višji kot za Veliko Britanijo. Nezdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta bi v Sloveniji lahko povečalo letne stroške bolnišničnega zdravljenja in smrti za skoraj 26 %, nezdravljenje bolnikov po miokardnem infarktu pa za 10 %.

SEZNAM OKRAJŠAV

ACE	– angiotenzin-konvertaza
ACEI	– zaviralci angiotenzin-konvertaze
ARB	– antagonisti angiotenzina II
AT II	– angiotenzin II
ATP	– adenozintrifosfat
BDP	– bruto družbeni proizvod
BREZT	– brez hipertenzije
cAMP	– ciklični adenozinmonofosfat
DDD	– definiran dnevni odmerek
EF	– iztisni delež
HDL	– lipoprotein visoke gostote
IMS	– Intercontinental Marketing Services
IZ	– interval zaupanja
NNT	– število bolnikov, ki jih moramo zdraviti, (iz angl. number needed to treat)
NYHA	– New York Heart Association
OR	– razmerje obetov (iz angl. odds ratio)
RAAS	– sistem renin-angiotenzin-aldosteron
RD	– razlika tveganj (iz angl. risk difference)
RR	– razmerje tveganj
SmPC	– povzetek temeljnih značilnosti zdravila
SP	– srčno popuščanje
VLDL	– lipoprotein zelo nizke gostote
T	– hipertenzija
TinBREZSP	– hipertenzija brez srčnega popuščanja
TinMI	– hipertenzija in miokardni infarkt
TinMK	– hipertenzija in možganska kap
TinSP	– hipertenzija in srčno popuščanje
BREZTinMI	– brezhipertenzije in brez miokardnega infarkta
BREZTinBREZMK	– brez hipertenzije in brez možganske kapi
BREZTinSP	– brez hipertenzije in srčnega popuščanja

1 UVOD

1.1 Vloga adrenergičnega nevrohumoralnega sistema v organizmu in pri srčno-žilnih boleznih

Avtonomni živčni sistem delimo na adrenergični (simpatični) in holinergični (parasimpatični) živčni sistem. Oba oživčujeta notranje organe in ponavadi v organu povzročata tudi nasprotujoče si učinke.

V normalnih okoliščinah je telo pod nadzorom holinergičnega živčnega sistema. V stresnih situacijah (npr. situacija boja in bega), pri jezi ali telesni obremenitvi se aktivira adrenergični živčni sistem. Pri tem se iz posinaptičnih živčnih končičev adrenergičnega živčnega sistema začne sproščati noradrenalin. Izločanje noradrenalina v sinaptično špranjo preko povratne zveze zavira aktivacija adrenergičnih receptorjev α_2 in stimulira aktivacija adrenergičnih receptorjev β_2. Hkrati se lahko poveča tudi delovanje sredice nadledvične žleze, ki je adrenergični ganglij in žleza z notranjim izločanjem. Tu se električni živčni impulzi pretvorijo v humoralni oz. hormonalni signal, ki ga predstavljata kateholamina noradrenalin in adrenalin [1].

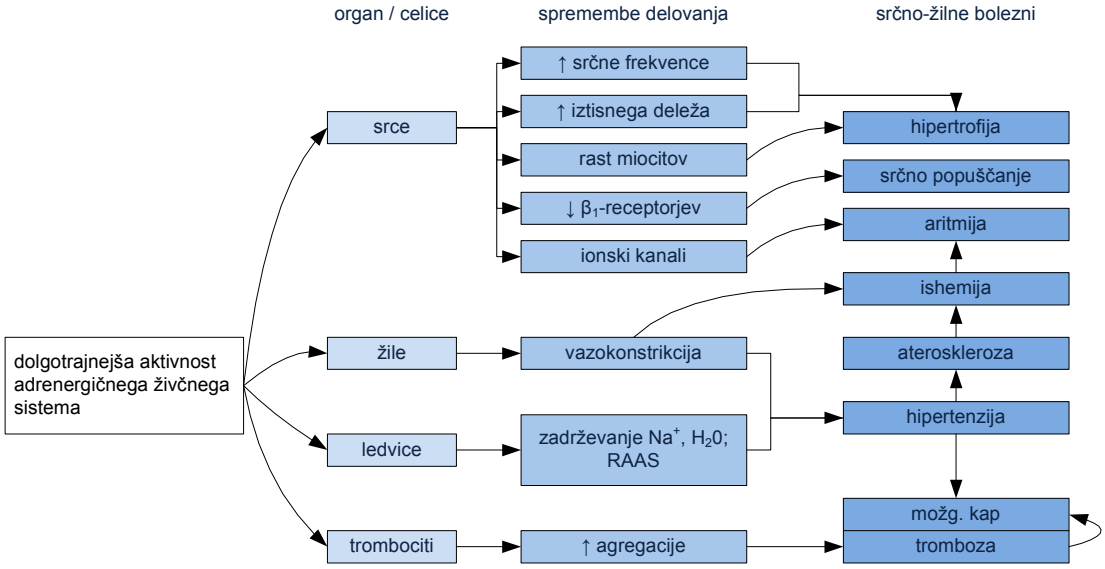
Kateholamini v telesu skrbijo za zagotavljanje dodatne energije za mišično delo z mobilizacijo rezervne energije (preko lipolize in glikogenolize) in s pospeševanjem vstopa glukoze v celico. V skeletni mišici povzročajo razgradnjo glikogena in tvorbo laktata. Zvišujejo arterijski krvi tlak in srčno frekvenco ter utripni in s tem tudi minutni volumen srca. Z vazoregulacijo preusmerjajo tok krvi v skeletno mišičje, v bronhialnem sistemu pa povzročajo dilatacijo [1].

Adrenergični živčni sistem je izredno pomemben za preživetje v kritičnih situacijah. Vendar pa lahko dolgotrajnejša stimulacija tega sistema vodi v negative učinke na srčno-žilni sistem. Tako bi lahko podaljšana stimulacija adrenergičnega živčnega sistema preko povečane srčne frekvence, povečanega srčnega iztisa, povečanega perifernega upora in toksičnih učinkov na miocite vodila do hipertrofije srca in hipertenzije. Ker adrenergični živčni sistem vpliva na kalcijeve kanale, ki se nahajajo tudi v celicah sinoatrialnega in atrioventrikularnega vozla, bi lahko prekomerna stimulacija znižala prag za proženje električnega signala, kar lahko privede do fibrilacije. V ledvicah bi lahko prišlo do zadrževanja vode in natrijevih ionov ter do aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) preko stimulacije adrenergičnih receptorjev β_1 in produkcije renina, kar bi lahko vplivalo na razvoj hipertenzije [2].

Dolgotrajnejša aktivacija adrenergičnega živčnega sistema bi lahko pripeljala preko aktivacije adrenergičnih receptorjev α_1 v trombocitih do agregacije trombocitov in posledičnih tromboz [2].

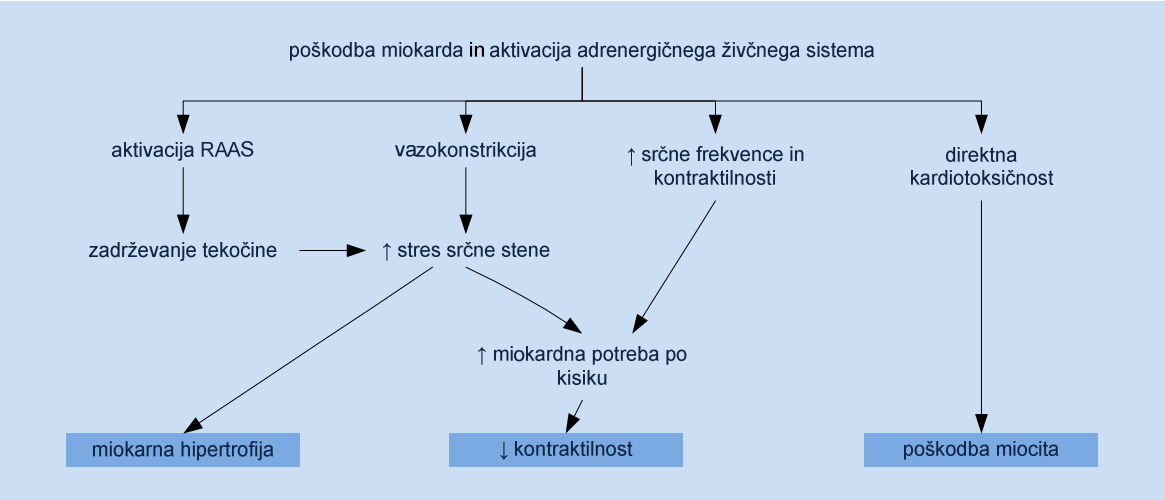
Nekatere raziskave so pokazale, da je prekomerna aktivnost adrenergičnega živčnega sistema povezana z nastankom in napredovanjem ateroskleroze. Deloma bi bili lahko aterosklerotični učinki kateholaminov povezani s povečanjem krvnega tlaka in z učinki na presnovo glukoze in lipidov. Kateholamini stimulirajo glikogenolizo in glukoneogenezo v jetrih, inhibirajo sproščanje insulina iz pankreatičnih celic in privzem glukoze v mišične celice. To vodi v nastanek inzulinske rezistence. Posledično se lahko poveča razgradnja v adipoznem tkivu shranjenih trigliceridov in pride do sproščanja prostih maščobnih kislin v kri. Poveča se sinteza trigliceridov v jetrih in tvorba holesterola VLDL, kar še dodatno stimulira lipolizo v adipoznem tkivu. Dodatno lahko kateholamini zavirajo lipoprotein-lipazo

v krvi in s tem povečujejo koncentracijo holesterola VLDL, kar posledično lahko zmanjšuje koncentracijo holesterola HDL. Možne posledice dolgotrajnejše aktivnosti adrenergičnega živčnega sistema so prikazane na sliki 1 [2].



Slika 1: Možne posledice dolgotrajnejše aktivnosti adrenergičnega živčnega sistema (prirejeno po 2)

Pri kroničnem srčnem popuščanju je okvarjeno delovanje levega prekata (npr. zaradi poškodbe miokarda), kar vodi v zmanjšan srčni iztis in posledično aktivacijo več nevrohormonalnih kompenzatornih mehanizmov (RAAS, adrenergičnega živčnega sistema). Aktivacija obeh sistemov poskuša vzdrževati srčni iztis s povečevanjem srčne frekvence, kontraktilnosti miokarda, periferne vazokonstrikcije (preko aktivacije adrenergičnega živčnega sistema) in dodatne vazokonstrikcije in zadrževanja vode in elektrolitov (preko aktivacije RAAS). Čeprav je tak obrambni mehanizem v normalnih okoliščinah kratkoročno učinkovit, pri popuščajočem srcu žal dolgoročno vodi v napredovanje bolezni. Posledice dolgoročne adrenergične aktivacije pri srčnem popuščanju so prikazane na sliki 2 [3].



Slika 2: Posledice aktivacije adrenergičnega živčnega sistema pri kroničnem srčnem popuščanju (prirejeno po 3)

Raziskave so pokazale, da je raven noradrenalina povečana pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, pri čemer je preživetje bolnikov v obratnem sorazmerju s koncentracijo noradrenalina v plazmi. Pri nezdravljenih bolnikih s hudim srčnim popuščanjem je raven noradrenalina, ki se sprosti iz popuščajočega srca v mirovanju, tudi do 50-krat povišana. To je približno primerljivo koncentraciji, ki jo ima zdrava oseba pri skoraj maksimalni telesni obremenitvi. Visoke koncentracije noradrenalina v srcu so neposredno toksične za miocite, kar vodi v poškodbe miokarda [4]. Učinki noradrenalina v srcu se lahko izražajo preko različnih adrenergičnih receptorjev, katerih razmerje je pri popuščajočem srcu drugačno kot pri zdravi osebi (glej tudi 1.1.1.2). Preglednica I prikazuje vlogo posameznih adrenergičnih receptorjev v srcu [5].

Preglednica I: Prikaz izražanja različnih bioloških odgovorov preko adrenergičnih receptorjev (prirejeno po 5)

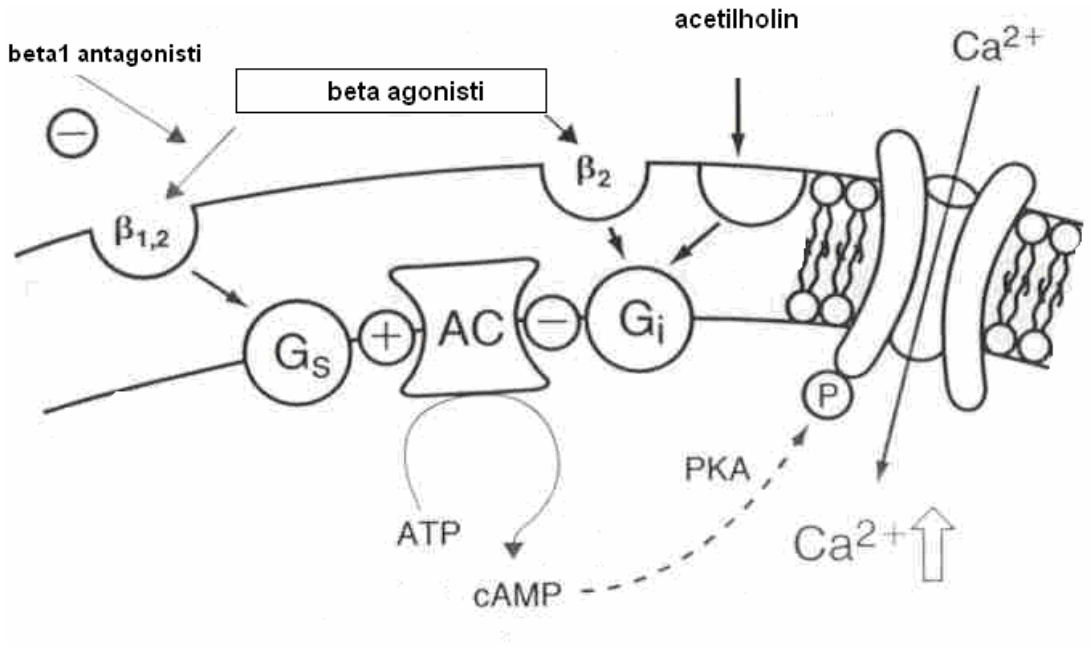
biološki odgovor	adrenergični receptor
rast miocita	β_1, β_2, α_1
pozitivni inotropni odgovor	β_1, β_2, (α_1)
pozitivni kronotropni odgovor	β_1, β_2
toksičnost za miocit	β_1, β_2
apoptoza miocita	β_1, ? β_2

1.1.1 Klasifikacija in porazdelitev adrenergičnih receptorjev

Adrenergične receptorje delimo glede na občutljivost za tri glavne agoniste adrenergičnega sistema v dve skupini: adrenergične receptorje α in β. Adrenergični receptorji α so bolj občutljivi na noradrenalin. Adrenergični receptorji β so bolj občutljivi na izoproterenol, ki v fizioloških pogojih ni prisoten. Adrenalin ima vmesni položaj [1, 6].

Adrenergične receptorje α delimo v dve podskupini: α_1 in α_2. Vezava agonista na adrenergični receptor α_1 povzroči aktiviranje fosfolipaze C preko kompleksa G in posledično povečanje koncentracije znotrajceličnih kalcijevih ionov. V večini gladkih mišičnih celic povečana koncentracija znotrajceličnih kalcijevih ionov izzove kontrakcijo, v gladkih mišičnih celicah prebavnega trakta pa izzove relaksacijo. Stimulacija adrenergičnih receptorjev α_1 lahko vodi tudi do stimulacije fosfolipaze D ali fosfolipaze A_2 in s tem do tvorbe drugih sekundarnih prenašalcev znotraj celice [1, 6]. Vezava agonista na adrenergične receptorje α_2 preko inhibitornega kompleksa G zmanjša delovanje adenilat-ciklaze [1, 6].

Adrenergične receptorje β lahko razdelimo na tri podskupine: β_1, β_2 in β_3. Vsi preko kompleksa G aktivirajo adenilat-ciklazo, ki pretvarja adenozintrifosfat (ATP) v ciklični adenozinmonofosfat (cAMP). Le-ta aktivira protein-kinazo, ki lahko s fosforilacijo aktivira različne celične proteine. V mišični celici lahko fosforilira kalcijeve kanale na celični membrani in s tem omogoči vstop kalcijevih ionov v celico. V primeru srca ima to za posledico pozitivne inotropne, kronotropne in dromotropne učinke (slika 3). Adrenergični receptorji β_2 lahko preko inhibitornega kompleksa G tudi inhibirajo adenilat-ciklazo. Hipotetično s tem preprečijo negativne učinke prekomerne kateholaminske stimulacije preko adrenergičnih receptorjev β_1 [7].



Gs – stimulatorni kompleks G, AC – adenilat-ciklaza, Gi – inhibitorni kompleks G, PKA – protein-kinaza, ATP – adenozintrifosfat, cAMP – ciklični adenozinmonofosfat

Slika 3: Mehanizem delovanja adrenergičnih receptorjev β (prirejeno po 7)

Adrenergični receptorji β_3 se nahajajo predvsem v adipoznem tkivu in so vpleteni v regulacijo lipolize in termogeneze. Njihova prisotnost in vloga v srcu še ni povsem jasna in sprejeta. Nekateri menijo, da stimulacija teh receptorjev v srcu vodi do negativnih inotropnih učinkov pri srčnem popuščanju [7].

Adrenergične receptorje najdemo v različnih delih telesa, njihova stimulacija lahko sproži različne učinke (preglednica II). V splošnem adrenergični receptorji β_1 prevladujejo v srčni mišici in ledvicah, medtem ko adrenergični receptorji β_2 prevladujejo v bronhialnih in žilnih gladkih mišicah. V številnih organih (tudi srčno-žilnem sistemu) najdemo obe podskupini receptorjev β [6].

1.1.2 Zmanjšana občutljivost adrenergičnih receptorjev β

Prekomerna in dolgotrajnejša adrenergična stimulacija vodi do zmanjšane občutljivosti (angl. down regulation) adrenegičnih receptorjev β_1 in predstavlja samoobrambni mehanizem organizma. V tem procesu pride do fosforilacije receptorjev β_1 in odklopa receptorja iz stimulatornega kompleksa G. Fosforilirani receptor β_1 vstopi v celico, kjer se lahko tudi razgradi. Posledično se zmanjšata število in gostota receptorjev β_1 na celični membrani [7].

Do zmanjšane občutljivosti adrenergičnih receptorjev β_1 pride v primeru kroničnega srčnega popuščanja. Zmanjšano število receptorjev β_1 spremeni razmerje deležev med receptorji β_1 in β_2 v srcu. Običajno razmerje adrenergičnih receptorjev β_1 : β_2 je 80 % : 20 %, pri srčnem popuščanju je to razmerje 60 % : 40 %. Do zmanjšane občutljivosti adrenergičnih receptorjev β_1 pride tudi pri kronični uporabi beta agonistov [1, 7].

Preglednica II: Nahajanje različnih adrenergičnih receptorjev in odgovor na njihovo stimulacijo

adrenergični receptor	tkivo	odgovor na stimulacijo
α_1	gladke mišice žilja, gladke mišice urogenitalnega trakta	kontrakcija
	jetra	glikogenoliza, glukoneogeneza
	koronarne arteriole	kontrakcija
α_2	pankreatični otočki	zmanjšana sekrecija inzulina
	trombociti	agregacija
	živčni končiči	zmanjšana sekrecija noradrenalina
	gladke mišice žilja	kontrakcija
β_1	srce (gladke mišice)	povečana moč in hitrost kontrakcije
	jukstaglomerularne celice	povečana sekrecija renina
β_2	gladke mišične celice (žilja, bronhov, gastrointestinalnega in genitourinarnega trakta)	relaksacija
	skeletne mišice	povečana kontraktilnost
	jetra	glikogenoliza, glukoneogeneza
$\beta_2 > \beta_1$	adipozno tkivo	lipoliza

1.1.3 Povečana občutljivost adrenergičnih receptorjev β

Kronična blokada adrenergičnih receptorjev β privede do povečanja njihovega števila in posledično njihove gostote. Do povečane občutljivosti adrenergičnih receptorjev β (angl. up regulation) pride pri dolgotrajnem zdravljenju z antagonisti beta. To bi lahko razložilo ugoden učinek dolgotrajnega zdravljenja srčnega popuščanja z antagonisti beta in izboljšanje srčne funkcije kljub njihovemu kratkoročnemu negativnemu inotropnemu učinku. Obenem moramo to upoštevati pri ukinjanju zdravljenja z antagonisti beta. Nenadna ukinitev lahko poslabša angino pektoris in včasih privede tudi do miokardnega infarkta [1, 7].

1.2 Antagonisti adrenergičnih receptorjev β (antagonisti beta)

Antagonisti beta so učinkovine, ki se selektivno vežejo na adrenergične receptorje β in preprečijo vezavo noradrenalina. Glede na lastnosti jih delimo v tri osnovne skupine:

- kardioselektivni/neselektivni antagonisti beta,
- antagonisti beta z intrinzično simpatomimetično aktivnostjo ali brez nje,
- lipofilni/hidrofilni antagonisti beta.

Kardioselektivni antagonisti beta se v večji meri vežejo na receptorje β_1 kot receptorje β_2. Pri tem so bolj izraženi učinki blokade receptorjev β_1 v srcu (bradikardija, zmanjšana kontraktilnost srca), medtem ko so v manjši meri izraženi neželeni učinki, povzročeni preko blokade receptorjev β_2 (manj bronhokonstrikcije in manj presnovnih in perifernih učinkov). Žal se kardioselektivnost izgublja s povečevanjem odmerka. Neselektivni antagonisti beta imajo podobno afiniteto do receptorjev β_1 in β_2 [7].

Antagonist beta z intrinzično simpatomimetično aktivnostjo do neke mere tudi stimulira receptor β (a bistveno manj kot agonist). Na ta način se deloma zmanjšajo neželeni učinki antagonistov beta, ker lahko pride preko stimulacije receptorjev β_2 do relaksacije arteriol. V današnji praksi jih uporabljamo redkeje, saj so njihove koristi dokazano zmanjšane pri bolnikih po miokardnem infarktu [17].

Hidrofilni antagonisti beta lahko zaradi nezmožnosti prehoda skozi hematoencefalno bariero povzročajo manj neželenih učinkov na centralni živčni sistem kot lipofilni [7].

Antagoniste beta lahko delimo glede na razvojno pot v tri generacije [7]:

1. generacija (tipični predstavnik je propranolol) so neselektivni antagonisti beta. Njihova pomanjkljivost je negativni učinek na dihala in zmanjšanje perifernega krvnega pretoka (oboje povezano z blokado receptorjev β_2). Zato se je razvoj usmeril v iskanje selektivnih antagonistov beta.

2. generacija (atenolol, metoprolol, acebutolol, bisoprolol) so kardioselektivni antagonisti beta.

3. generacija so vazodilatatorni antagonisti beta. Delujejo po treh različnih mehanizmih vazodilatacije: direktna vazodilatacija preko endotelnega dušikovega oksida (pri nebivololu); dodatni antagonizem receptorjev α_1 (pri labetalolu, karvedilolu); dodatni agonizem receptorjev β_2 (pri celiprololu).

Nekatere farmakološke lastnosti antagonistov beta so zbrane v preglednici III [7].

Preglednica III. Farmakološke lastnosti pogosteje uporabljanih antagonistov beta

generično ime	dodatni mehanizem	razpolovni čas v plazmi (h)	topnost v lipidih	učinek prvega prehod	način izločanja	vezava na plazemske proteine (%)
kardioneselektivni						
propranolol	-	1−6	+++	++	jetra	90
nadolol	-	20−24	0	0	ledvice	20−30
timolol	-	4−5	+	+	ledvice, jetra	60
kardioselektivni						
acebutolol	ISA++	8−13	0	++	ledvice, jetra	15
atenolol	-	6−7	0	0	ledvice	10
betaksolol	-	14−22	++	++	jetra, nato ledvice	50
bisoprolol	-	9−12	+	0	jetra, ledvice	30
metoprolol	-	3−7	+	++	jetra	12
neselektivni vazodilatatorni						
labetalol	α_1 antagonist	6−8	+++	++	jetra,delno ledvice	90
karvedilol	α_1 antagonist	6	+	++	jetra	95
selektivni vazodilatatorni						
nebivolol	NO vazodilacija	10	+++	+++	jetra, ledvice	98

ISA – intrinzična simpatomimetična aktivnost, NO – dušikov oksid

Antagonisti beta so heterogena skupina učinkovin, ki se razlikujejo po farmakoloških lastnostih. Le-te lahko vplivajo na razlike v prenašanju, na hemodinamske in presnovne razlike. Razlike v farmakoloških lastnostih so lahko osnova za izbiro posameznega antagonista beta pri sočasnih obolenjih, kot so nekatera obolenja dihal, periferna arterijska bolezen in sladkorna bolezen.

1.2.1 Uporaba antagonistov beta

Kot zdravila so se antagonisti beta prvič pojavili v petdesetih letih prejšnjega stoletja in so v naslednjih desetletjih pridobili številne indikacije tako pri zdravljenju srčno-žilnih bolezni kot tudi širše (preglednica IV) [8].

Preglednica IV: Indikacije različnih antagonistov beta

srčno-žilne indikacije antagonistov beta	ostale indikacije antagonistov beta
hipertenzija	preventiva migrene
angina pektoris	esencialni tremor
aritmije	situacijska anksioznost
sekundarna preventiva miokardnega infarkta	delirium tremens pri prenehanju uživanja alkohola
srčno popuščanje	tirotoksikoza
	hiperparatiroidizem
	glavkom
	portalna hipertenzija in gastrointestinalne krvavitve

1.2.1.1 Antagonisti beta in hipertenzija

Natančen mehanizem, po katerem antagonisti beta znižujejo krvni tlak še ni poznan, pri tem so opisani naslednji možni mehanizmi:

- zmanjšanje minutnega volumna srca,
- inhibicija presinaptičnih receptorjev β in posledično zmanjšano sproščanje noradrenalina,
- učinek na centralni živčni sistem, ki zmanjša adrenergični izliv,
- zmanjšana aktivnost RAAS z zmanjšanjem sproščanja renina (regulirano preko receptorjev β) [7].

Evropske smernice priporočajo antagoniste beta kot eno izmed skupin antihipertenzivov za uvedbo in vzdrževanje antihipertenzivnega zdravljenja, kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji. Antagoniste beta priporočajo tudi pri bolnikih s sočasnimi boleznimi, kot so predhodni miokardni infarkt, angina pektoris, srčno popuščanje, tahiaritmije, glavkom in nosečnost (nosečnicam priporočajo labetalol). Ne priporočajo jih (posebej v kombinaciji z diuretiki) pri bolnikih s presnovnim sindromom in pri tistih, ki imajo visoko tveganje za razvoj sladkorne bolezni. Hkrati smernice tudi omenjajo, da to verjetno ni problematično pri vazodilatatornih antagonistih beta (kot sta karvedilol in nebivolol), ker nimajo negativnega presnovnega vpliva [9].

1.2.1.2 Antagonisti beta in angina pektoris

Pri ishemičnem miokardu imajo antagonisti beta ugoden učinek na ravnovesje med oskrbo in porabo kisika. Povečana oskrba kisika je pri zdravljenju z antagonisti beta povezana s povečano diastolično perfuzijo ob zmanjšani srčni frekvenci, z redistribucijo toka krvi v ishemično območje in s povečanjem kolateralnega obtoka krvi. Poraba kisika je zmanjšana zaradi zmanjšane srčne frekvence in miokardne kontraktilnosti in znižanega krvnega tlaka. Zaradi teh učinkov so antagonisti beta učinkoviti pri zdravljenju angine pektoris. Odmerek antagonistov beta prilagajamo tako, da zagotavljamo 55 do 60 srčnih utripov na minuto v mirovanju (lahko tudi do 50 utripov na minuto). S tem poskušamo doseči omejeno povečanje srčne frekvence med telesno aktivnostjo, ki naj ne bi presegla 100 utripov na minuto [7]. Antagonisti beta so učinkoviti pri kontroli angine pektoris, ki jo

izzove telesna aktivnost. Izboljšajo kapaciteto pri telesni obremenitvi in zmanjšajo ali zavrejo simptomatske in asimptomatske ishemične epizode [10]. Pri zdravljenju angine pektoris antagoniste beta pogosto kombiniramo tudi z drugimi zdravili (npr. nitrati ali antagonisti kalcijevih kanalov) [7].

1.2.1.3 Antagonisti beta in miokardni infarkt

Evropske smernice priporočajo peroralne antagoniste beta v akutni fazi miokardnega infarkta z elevacijo ST-segmenta pri vseh bolnikih brez kontraindikacij. Korist rutinske intravenske uporabe antagonistov beta je manj jasno dokazana. Zelo jasno so dokazane koristi antagonistov beta v sekundarni preventivi po miokadnem infarktu, kjer zmanjšujejo umrljivost, nenadne srčne smrti in reinfarkte [11, 12]. Tudi pri miokardnem infarktu brez elevacije ST-segmenta smernice priporočajo zgodnje zdravljenje z antagonisti beta z namenom kontrole ishemije in preventive pred reinfarkti. V okviru sekundarne preventive bi morali vse bolnike dolgotrajno zdraviti z antagonisti beta [13].

1.2.1.4 Antagonisti beta in kronično srčno popuščanje

Čeprav je v preteklosti kronično srčno popuščanje predstavljalo kontraindikacijo za zdravljenje z antagonisti beta, je danes ta skupina zdravil del standardnega zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja. Antagonisti beta pri srčnem popuščanju izboljšajo strukturo in delovanje levega prekata (zmanjšajo velikost in izboljšajo iztisni delež levega prekata). Več velikih raziskav je potrdilo zmanjšanje umrljivosti in zmanjšanje bolnišničnega zdravljenja ob zdravljenju z antagonisti beta [10].

Možni mehanizmi delovanja in učinki antagonistov beta pri kroničnem srčnem popuščanju so:

- povečanje števila receptorjev β,
- neposredni varovalni učinki, ki varujejo miokard pred toksičnimi učinki kateholaminov,
- zmanjšana stimulacija drugih vazokonstriktornih nevrohormonskih sistemov (RAAS, vazopresin, endotelin),
- antiaritmični učinki,
- povečanje koronarnega pretoka krvi preko koronarne vazodilatacije,
- antianginozni ali antiishemični učinki,
- izboljšanje koronarnega pretoka zaradi podaljšanja diastole,
- preprečitev hipertrofije miocitov,
- antioksidativni učinki,
- zamenjava presnove prostih maščobnih kislin s presnovo ogljikovih hidratov [14].

Evropske smernice za zdravljenje srčnega popuščanja priporočajo uporabo antagonistov beta vsem bolnikom s simptomatskim srčnim popuščanjem (NYHA II−IV) in z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata kot tudi asimptomatskim bolnikom (NYHA I) z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata po miokardnem infarktu [15, 16].

Antagonist beta uvedemo bolnikom s srčnim popuščanjem počasi, v nižjem odmerku, ki ga postopno povečujemo. Uvajajmo ga hemodinamično stabilnim bolnikom s srčnim popuščanjem, ki imajo navadno že uveden zaviralec ACE in po potrebi tudi diuretik. Uvajanje antagonistov beta lahko na začetku poslabša srčno popuščanje, zato mora biti ustrezno nadzorovano. Za zdravljenje uporabljamo le antagoniste beta, za katere so dokazane koristi zdravljenja (karvedilol, bisoprolol, metoprolol sukcinat in nebivolol). Zdravljenja z antagonisti beta ne smemo nenadno prekiniti [16].

1.2.2 Varnost antagonistov beta

Čeprav so antagonisti beta že dolgo znana in uporabljana skupina zdravil, lahko ravno vprašanje njihove varnosti omejuje njihovo uporabo [17]. Neželeni učinki antagonistov beta so povezani z njihovimi farmakološkimi lastnostmi. Ker lahko blokirajo receptorje β_2, s tem povzročajo kontrakcijo gladkih mišičnih celic v bronhih (bronhospazem) in v perifernem žilju (hladne okončine). Z blokado receptorjev β_1 lahko pride do bradikardije, srčnega bloka in prekomernega negativnega inotropnega učinka. Lipofilnost antagonistov beta je lahko povezana z neželenimi učinki na centralnem živčevju (nespečnostjo, depresijo). Antagonistom beta pripisujejo tudi težave s potenco pri starejših moških [7, 10]. Vendar je sistemski pregled 15 raziskav z več kot 35.000 bolniki pokazal, da antagonisti beta v primerjavi s placebom niso značilno povečali tveganja za depresijo in so le malo povečali tveganje za utrujenost in motnje spolne funkcije [18].

Pomembno je omeniti, da je razvoj novih generacij antagonistov beta (druge, predvsem pa tretje generacije) izboljšal varnostni profil antagonistov beta, kar je razširilo njihovo uporabo pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo, sladkorno boleznijo, pri starejših in ob previdnosti tudi pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo.

1.2.3 Kontraindikacije antagonistov beta

Absolutne kontraindikacije antagonistov beta so huda bradikardija, srčni blok višje stopnje, sindrom bolnega sinusa, hudo dekompenzirano srčno popuščanje, huda astma, hud bronhospazem, aktivna periferna arterijska bolezen z gangreno, nekrozo kože, s hudo klavdikacijo ali z bolečinami v mirovanju [7].

1.3 *Metaanaliza* [19, 20]

V današnjem času se količina podatkov, ki jih mora posamezen strokovnjak pregledati, kritično ovrednotiti in z njimi nadgraditi lastno znanje, konstantno povečuje. Poleg tega različne raziskave uporabljajo različne metode, njihova kakovost je različna, dajejo lahko tudi nasprotujoče si rezultate. Tudi če bi izvajali raziskave povsem na enak način na isti populaciji ljudi, bi lahko zaradi razlik pri ponavljanju vzorčenja dobili različne učinke zdravljenja. Ta variabilnost je večja pri manjših raziskavah. Ker v splošnem ne moremo vedno izvajati velikih kliničnih raziskav, ki bi vključile veliko število bolnikov, obstaja tudi možnost, da raziskava ne bo zaznala oz. potrdila zmernih, a pomembnih razlik v učinkih dveh zdravljenj.

Zato so pregledi v smislu sistematičnih pregledov in metaanaliz zelo dobrodošli. Metaanaliza pomeni kvantitativno združitev rezultatov več kot ene raziskave. Ta pristop je postal popularen v medicini sredi osemdesetih let prejšnjega stoletja. Postopek izdelave metaanalize vključuje naslednje korake:

- *definiranje vprašanja, na katerega naj metaanaliza odgovori*,
- *definiranje vključitvenih in izključitvenih kriterijev* (udeleženci, izidi zdravljenja, načrt raziskav, način zdravljenja …),
- *iskanje raziskav* (po biomedicinskih podatkovnih bazah, z ročnimi pregledi revij, po preglednih člankih in smernicah …),
- *izbira raziskav in ocena kakovosti* (priporoča se pregled s strani dveh oseb),
- *analiza in predstavitev rezultatov*,
- *interpretacija rezultatov*.

Rezultate metaanalize podajamo na različne načine. V primeru nezveznih spremenljivk jih predstavimo kot skupno razmerje obetov (angl. odds ratio ali OR) ali kot razmerje tveganj (angl. relative risk, rate ratio, relative rate ali RR). Oba načina podajanja sta si podobna, kadar imamo opravka z izidi, ki niso pogosti (npr. v manj kot 20 %). Z večanjem pogostosti izida se veča tudi razlika med obema načinoma podajanja rezultatov.

Za izračun razmerja obetov ali razmerja tveganj posamezne raziskave pripravimo rezultate za posamezno spremenljivko v preglednici 2×2 (primer preglednica V).

Preglednica V: Prikaz rezultatov raziskave v preglednici 2×2

	neuspeh	uspeh
novo zdravljenje	a	b
kontrola	c	d

Izračune lahko naredimo po naslednjih enačbah:

razmerje obetov = (a/b)/(c/d) *(enačba 1)*

razmerje tveganj = (a/(a+b))/(c/(c+d)) *(enačba 2)*

Ko apliciramo rezultate v realno klinično prakso, nam je lahko v pomoč podajanje rezultatov v absolutni obliki, kot sta razlika tveganj (angl. absolute risk reduction, risk difference ali RD) in število bolnikov, ki jih moramo zdraviti (angl. number needed to treat ali NNT). Pri tem moramo biti pozorni, saj se izračun razlike tveganj nanaša le na bolnike, ki imajo podobno tveganje, kot je bilo tveganje pri tipičnih bolnikih v kontrolni skupini. Izračun obeh oblik podajanja rezultatov za posamezno raziskavo prikazujeta spodnji enačbi:

razlika tveganj = (a/(a+b))-(c/(c+d)) *(enačba 3)*

NNT = 1/razlika tveganj *(enačba 4)*

Če je spremenljivka zvezna, lahko rezultate metaanalize izrazimo kot povprečno spremembo zvezne spremenljivke (ang. mean difference) med zdravljeno in kontrolno skupino.

Ugotavljanje heterogenosti med raziskavami

Pri vsaki metaanalizi so razlike v velikosti učinka med raziskavami. To lahko pričakujemo delno zaradi razlik ponovljivosti zajemanja vzorcev. Ko so razlike med raziskavami le posledica tega (resnični učinek je v tem primeru pri vseh raziskavah isti), govorimo o homogenih raziskavah. Torej, če bi bile vse raziskave dovolj neskončno velike, bi dale iste rezultate.

V primeru, ko obstajajo resnične razlike v velikosti učinka med raziskavami, govorimo o heterogenih raziskavah. V tem primeru moramo poskušati poiskati vzroke heterogenosti. Heterogenost raziskav lahko ocenjujemo statistično ali grafično. Najpogosteje uporabljamo test hi kvadrat. Dodatno je zelo koristna ocena grafične predstavitve rezultatov, posebej zato, ker nam lahko hitro pokažejo vire največje heterogenosti. Kljub temu je vzroke heterogenosti včasih težko odkriti.

Izbira modela za združevanje rezultatov raziskav v metaanalizi

Pri izvajanju metaanaliz najpogosteje uporabljamo dve vrsti modelov:

- model stalnih učinkov (angl. fixed effect model),
- model naključnih učinkov (angl. random effect model).

Model stalnih učinkov temelji na predpostavki, da raziskave, ki so vključene v metaanalizo, ocenjujejo isti učinek (homogene raziskave). Tako model upošteva le variabilnost znotraj posameznih raziskav. Pri tem modelu lahko uporabimo različne metode združevanja učinkov: Mantel-Haenszelovo metodo, Petovo metodo in splošno metodo, ki temelji na varianci.

Model naključnih učinkov poleg variabilnosti znotraj vsake raziskave upošteva tudi variabilnost med raziskavami. Pri tem modelu lahko uporabimo DerSimonian-Lardovo metodo kot metodo združevanja učinkov.

1.4 Farmakoepidemiologija

Farmakoepidemiologija je definirana kot analiza uporabe in učinkov zdravil na veliki skupini ljudi in kot taka predstavlja most med epidemiologijo in klinično farmakologijo [21].

Glavni namen raziskovanja porabe zdravil je olajšanje racionalne uporabe zdravil v družbi. To pomeni, da zdravnik posameznemu bolniku predpiše zdravilo z dokazanimi učinki v optimalnem odmerku skupaj s uporabno informacijo o zdravilu in tudi s ceno, ki je sprejemljiva za bolnika. Svetovna zdravstvena organizacija definira raziskovanje porabe zdravil kot trženje, distribucijo, predpisovanje in uporabo zdravil v družbi s posebnim poudarkom na medicinskih, ekonomskih in socialnih posledicah uporabe zdravil [22]. Poraba zdravil v družbi zanima več strani: zdravstvene inštitucije, raziskovalce in zdravstvene zavarovalnice [23].

Raziskovanje porabe zdravil v družbi se je začelo sredi šestdesetih let prejšnjega stoletja v Veliki Britaniji in severni Evropi [22]. Opredelimo jo lahko na različne načine; analiziramo

lahko stroške za zdravila, količino predpisanih receptov ali določimo definirane dnevne odmerke za posamezno zdravilo oz. skupino zdravil. Podatki, potrebni za analizo stroškov za zdravila, so relativno lahko dostopni. Dober primer je podatkovna baza IMS, kjer lahko dobimo podatke o porabi posameznega zdravila in skupine zdravil za svet, kot tudi za posamezne države. Pomanjkljivost tega načina je ta, da lahko z uporabo podatkov, ki temeljijo na ceni zdravila, naredimo določeno napako. Le-ta je posledica različnih cen glede na distribucijske kanale, nabavljene količine zdravil, uvozne dajatve, različna tečajna razmerja v različnih državah in glede na regulatorno politiko, ki vpliva na oblikovanje cen. Drugi način je analiza predpisanih ali izdanih receptov. Glavni vir teh podatkov so računalniško vodeni sistemi v lekarnah ter podatkovne baze zavarovalnic in sorodnih organizacij. Določanje porabe zdravil na osnovi analize predpisanih receptov je bolj zanesljiv način ugotavljanja resnične porabe zdravil. V začetku osemdesetih let prejšnjega stoletja se je na tem področju pojavila nova enota analize porabe zdravil, imenovana definirani dnevni odmerek (DDD). DDD temelji na povprečnem dnevnem odmerku učinkovine, ki jo uporabljamo pri odraslih za glavno indikacijo. Vrednosti porabe zdravil navadno predstavljamo kot število DDD na 1000 prebivalcev na dan. DDD/1000 prebivalcev/dan je tehnična enota za merjenje in primerjanje, ki daje grobo oceno o deležu bolnikov znotraj skupnosti, ki so zdravljeni s to učinkovino. Izračunamo jo po naslednji enačbi:

*DDD/1000 ljudi/dan = (količina učinkovine (mg) prodane v enem letu*1000)/ (DDD v mg x 365 dni x populacija)* *(enačba 5)*

Omejitve metode so v tem, da veliko učinkovin uporabljamo za druge, tudi neuradne indikacije, kjer se odmerjanje lahko razlikuje od odmerjanja za glavno indikacijo. Vsekakor lahko ta metoda služi kot dragocen prvi korak v merjenju porabe zdravil [23]. Podrobnejši pregled prednosti in omejitev te metode je podan v preglednici VI [24].

Preglednica VI: Prednosti in pomanjkljivosti izračunavanja števila DDD na 1000 prebivalcev na dan [20]

prednosti	pomanjkljivosti
možnost primerjave med regijami/državami in med časovnimi obdobji	določene učinkovine imajo lahko več DDD
DDD vzdrževani in letno posodobljeni s strani mednarodne organizacije	DDD se lahko spreminjajo skozi čas, kar je potrebno upoštevati pri dolgotrajnih časovnih obdobjih spremljanja
uporabna za različne statistične podatke, dostopne na različnih nivojih zdravstva	DDD predstavlja povprečni odmerek pri najpogosteje uporabljani indikaciji, zato ni vedno odraz dejanskih predpisovalnih navad (potrebna interpretacija)
relativno enostavna in poceni uporaba	ne govori o učinkovitosti in ne daje možnosti primerjave cen
možnost primerjave znotraj skupine učinkovin in med skupinami učinkovin ne glede na pakiranje (št. tablet v pakiranju) ali št. predpisanih receptov	ni primerna za vse farmakoekonomske analize
zelo primerna v analizi zmanjševanja stroškov, kjer so izidi zdravljenja primerljivi	

Viri podatkov za določanje uporabe zdravil so lahko:

- velike podatkovne baze prodanih zdravil, izdanih receptov in podobno,
- podatki zavarovalnic in podobnih organizacij,
- podatki zdravstvenih ustanov (bolnišnic, ambulant),
- podatki iz farmakoepidemioloških raziskav (raziskave o uporabi zdravil in njihovih učinkih na velikem številu ljudi) [24].

1.5 Matematično modeliranje in računalniška simulacija

V literaturi lahko najdemo različne definicije modeliranja in simulacije. Teoretično bi sicer lahko med obema procesoma postavili ločnico, vendar se v praksi oba tesno prepletata.

Optimalno bi bilo, če bi lahko vedno eksperimentirali na realnem sistemu. Žal je mnogo situacij, ko je to drago, nevarno, dolgotrajno ali celo nemogoče. V nekaterih primerih lahko z izdelavo prototipa dobimo zadovoljive odgovore glede obnašanja realnega sistema. Vendar pa se pogosto zgodi, da sistem ne omogoča izdelave prototipa. Poleg tega nas lahko zanimajo tudi odgovori na vprašanja iz preteklosti ali prihodnosti. V vseh teh primerih nam je v pomoč izgradnja modela (govorimo o modeliranju) in eksperimentiranje na modelu (govorimo o simulaciji) [25].

1.5.1 Model in modeliranje [26]

Model gradimo s pomočjo iskanja povezave med modelom in realnim sistemom. Model je poenostavljena predstavitev realnega sistema. Modele v grobem razdelimo v tri skupine:

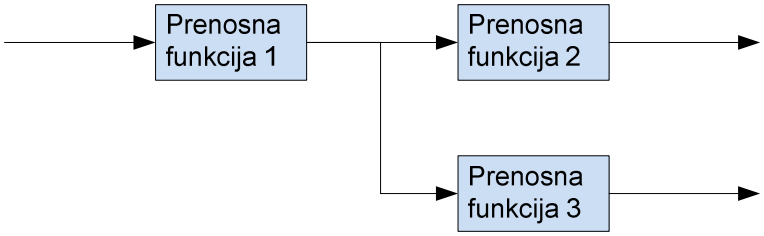
- *fizični modeli* (fizična predstavitev sistema ali v obliki prototipa ali z uporabo analogov, npr. v medicini – uporaba živali kot zamenjava za človeka),
- *mentalni modeli* (subjektivna slika realnosti v človeškem spominu posameznika, npr. pridobljene človeške izkušnje, ki služijo kot model in pomagajo pri planiranju in bodočih odločitvah),
- *simbolični modeli.*

Simbolične modele razdelimo na:

- *matematične modele* (preslikava relacij med fizičnimi spremenljivkami sistema v matematične strukture – enačbe),
- *nematematične modele* (grafični ali shematični),
- *logične modele.*

Matematični modeli so lahko statični ali dinamični. Statične opisujemo z algebraičnimi enačbami, dinamične pa z diferencialnimi. Nadalje so lahko matematični modeli linearni ali nelinearni; časovno spremenljivi ali nespremenljivi; zvezni ali nezvezni.

Grafično lahko model prikažemo z bločnimi diagrami (slika 4). Blok pomeni zvezo med njegovim vhodom in izhodom. Prednost grafičnega prikaza je strukturna jasnost in možnost učinkovitega poenostavljanja in preoblikovanja kompleksnih povezav.



Slika 4: Osnovni prikaz modela z blokočnim diagramom

Matematično modeliranje delimo na teoretično, eksperimentalno in kombinirano. Teoretično modeliranje zajema razčlenitev obravnavanega procesa na čim bolj enostavne podsisteme in določanje njihovih povezav na osnovi ravnotežnih enačb in zakonov ustreznega področja. Pogoj za dobro teoretično modeliranje je zelo poglobljeno in podrobno poznavanje modeliranega procesa. Pogosto pri tem sodeluje interdisciplinarna skupina in prav njeno sodelovanje je ključnega pomena za dobro matematično modeliranje. Eksperimentalno modeliranje zajema določitev matematične strukture in parametrov tako, da so teoretični odzivi modela čim bližje realnim izmerjenim vrednostim, pridobljenim na osnovi eksperimentiranja in merjenja signalov v realnem sistemu. V tem primeru nas zanimajo le vhodni in izhodni podatki, ne pa tudi mehanizmi, ki jih povzročajo. Kombinirano matematično modeliranje uporablja oba pristopa in s tem dobre lastnosti obeh pristopov. Ta vrsta modeliranja je v praksi najpogostejša.

1.5.2 Simulacija

Simulacija je metoda, ki omogoča študij obnašanja sistema s pomočjo eksperimentiranja na ustreznem (računalniškem, matematičnem) modelu [25]. Posnema lahko obnašanje sistema v realnem, skrčenem ali raztegnjenem času. S simulacijo skušamo napovedati možno obnašanje realnega sistema ali situacije, ki jo proučujemo, in s tem bistveno zmanjšamo tveganja v primerjavi z eksperimentiranjem na realnem sistemu. Zelo plastičen primer zmanjšanega tveganja je primer v letalstvu, kjer simulacija leta služi kot element učenja bodočih pilotov. S tem je celoten učni proces brez realnega tveganja za učenca ali okolico [26].

Simulacije so lahko zvezne, diskretne ali kombinirane in so odvisne od modela in orodja, na katerem poteka. Zvezne modele opišemo z linearnimi ali nelinearnimi navadnimi ali parcialnimi diferencialnimi enačbami s konstantnimi ali spremenljivimi koeficienti. Spremenljivke stanj in njeni odvodi so zvezni preko celotnega simulacijskega teka. Pri diskretni simulaciji se stanja sistema spreminjajo v t. i. diskretnih trenutkih (govorimo o diskretnih dogodkih). Kombinirana simulacija pa nastopi v primeru, ko obravnavamo tako zvezne kot diskretne pojave hkrati [25].

Postopek modeliranja in simulacije delimo v več korakov [25, 26]:

- *postavitev problema oz. definicija namena modeliranja*,
- *razvoj modela*,
- *vrednotenje modela* (pridobljene podatke ob eksperimentiranju na modelu primerjano s podatki iz realnega sistema in ugotavljamo njihovo ujemanje),
- *reševanje problema s pomočjo postavljenega modela*,
- *preizkušanje in preverjanje rešitve*,
- *interpretacija rešitve*.

Določene korake lahko večkrat ponovimo z namenom izboljšanja modela [26].

Za uspešno modeliranje in simulacijo so ključni naslednji koraki:

- dobro definiran končni cilj,
- dobro sestavljena ekipa, pri čemer je ključno predvsem znanje in podatki o realnem sistemu,
- ustrezna raven podrobnosti (upoštevanje le tistih značilnosti, ki so pomembne in vplivajo na rezultat),
- tesno sodelovanje in komuniciranje vseh članov ekipe [25].

Hiter računalniški razvoj strojne in programske opreme je modeliranje in simulacijo postavil v ospredje in v široko uporabo reševanja problemov. Prisotno je na vseh področjih, ki temeljijo na sistemskem obravnavanju procesov: od vodenja sistemov, fizike, robotike, biologije, kemije, medicine, farmacije do ekonomije, socialnih in političnih ved [25].

1.6 Farmakoekonomika

Farmakoekonomika identificira, meri in primerja stroške različnih zdravljenj z zdravili v povezavi s kliničnimi (humanističnimi) izidi. Je del ekonomike zdravstvenih sistemov in ima pomembno vlogo pri sprejemanju odločitev pri razvoju in uvajanju zdravila, pri pripravi terapevtskih in diagnostičnih strategij in pri optimalni uporabi omejenih sredstev v zdravstvu. Za izvedbo farmakoekonomske analize obstaja več metodologij, vendar pa imajo vse enako strukturo. Vse analize merijo stroške in jih primerjajo z rezultati zdravljenja. Stroški zdravljenja ne predstavljajo le nabavne cene zdravila, ampak zajemajo vse implikacije zdravljenja vključno s časom odsotnosti z dela in neugodjem, ki ga zdravljenje povzroča. Zato so stroški razdeljeni v več razredov:

- *neposredni stroški*, ki bremenijo plačnike zdravstvenih storitev. Te stroške delimo še naprej na neposredne medicinske stroške (stroški zdravila, bolnišnično zdravljenje …) in na neposredne nemedicinske stroške (stroški prevoza do bolnišnice, pripomočke za nego doma …),
- *posredni stroški*, ki jih občuti bolnik (ali družina ali prijatelji) ali družba in prestavljajo stroške, povezane z zmanjšano produktivnostjo bolnikov in skrbnikov, stroške prezgodnje umrljivosti …
- *neotipljivi stroški*, kot so nadomestila za bolečino, trpljenje in ostala nelagodja, ki jih občuti bolnik in jih zelo težko merimo v monetarnih enotah [27, 28]

Tako kot je merjenje stroškov obširno, naj bi tudi pri merjenju rezultatov zdravljenja vključili vse posledice, ki jih ima zdravljenje na bolnikovo življenje. Tako lahko izide zdravljenja izražamo v:

- *naravnih enotah* (število preprečenih miokardnih infarktov, število rešenih življenj, znižanje krvnega pritiska …),
- v letih podaljšanega kakovostnega življenja, s katerimi merimo vpliv na bolnikovo zadovoljstvo ali počutje. Te enote se pogosto izražajo kot kakovost bolnikovega življenja (tako fizična dimenzija kot tudi psiho-socialna dimenzija) [27, 28].

Pri obravnavi izidov zdravljenja ne moremo prezreti ostalih dodatnih ekonomskih koristi, povezanih z zdravljenjem. To so na primer ekonomske koristi, ki jih občuti družba in so posledica izboljšanja bolnikovega zdravja v taki meri, da se bolnik lahko vrne na delo [27, 28].

1.6.1 Vrste farmakoekonomskih analiz

Poznamo štiri osnovne vrste farmakoekonomskih analiz [27, 28]:

Analiza zmanjševanja stroškov (angl. cost minimisation analysis – CMA) se osredotoča le na stroške in jo zato uporabljamo le pri primerjavi dveh ali več alternativnih zdravljenj, ki imajo primerljive rezultate zdravljenja.

Analiza stroškovne učinkovitosti (angl. cost effectiveness analysis – CEA) primerja dve ali več alternativnih zdravljenj, ki se med seboj razlikujejo po rezultatih zdravljenja. Stroške merimo v monetarnih enotah, izide zdravljenja pa v naravnih enotah. Ker rezultate zdravljenja alternativnih zdravljenj izražamo v enotah kliničnega izida, lahko to analizo uporabljamo le za primerjave zdravljenj s podobnimi izidi zdravljenja, a morda z različnimi učinkovitostmi zdravljenja.

Analiza stroškovne koristnosti (angl. cost benefit analysis – CBA) primerja dve ali več alternativnih zdravljenj, ki se med seboj razlikujejo po rezultatih zdravljenja. Vendar pa tako stroške kot tudi izide zdravljenja izražamo v monetarnih enotah. To lahko predstavlja problem, saj mnoge izide zdravljenja težko prevedemo v monetarne enote. Vendar po drugi strani takšna analiza omogoča primerjavo zdravljenj iz različnih področij.

Analiza stroškovne uporabnosti (angl. cost utility analysis – CUA) je podobna analizi stroškovne učinkovitosti, pri čemer rezultate zdravljenja izražamo z leti podaljšanega kakovostnega življenja. Ker te enote niso specifične za posamezno bolezen, lahko v teoriji s to analizo primerjamo zdravljenja iz zelo različnih zdravstvenih področij.

Poleg zgoraj naštetih osnovnih vrst farmakoekonomskih analiz poznamo tudi **stroškovno analizo** (angl. cost analysis). Pri tej vrsti analize proučujemo stroške zagotavljanja izdelkov in storitev zdravstvenega varstva ne glede na klinične oz. humanistične izide. Primer takšne analize je izračun stroškov bolezni (angl. cost of illness) in izračun stroškovnega bremena bolezni (angl. burden of illness). Pri obeh analizah gre za izračun stroškov za družbo, ki jih določena bolezen povzroči (npr. stroški zdravljenja, strošek zaradi izgube produktivnosti, strošek prezgodnje smrti …). Razlika med analizama je le v tem, da je pri izračunu stroškovnega bremena bolezni večji poudarek na otipljivih stroških (neposredni medicinski stroški) [29].

1.6.2 Vidiki in viri podatkov farmakoekonomske analize [28, 30]

Pri pripravi farmakoekonomske analize je potrebno določiti tudi njen vidik. Ta korak je pomemben, saj vidik narekuje namen analize, vrsto podatkov in vrste stroškov, ki jih bomo uporabili. Poznamo družben, bolnikov in plačnikov vidik.

Farmakoekomske analize delimo tudi glede na vire podatkov na:

- prospektivne raziskave,
- retrospektivne raziskave,
- modelne raziskave.

Prospektivne raziskave so eksperimentalne. Delimo jih na klasične klinične raziskave, ki poleg ocenjevanja učinkovitosti, varnosti in kakovosti zdravila vsebujejo še vrednotenje stroškov zdravljenja, in na raziskave, ki jih izvajamo izključno zaradi ekonomskega vrednotenja. Retrospektivne raziskave zajemajo analizo podatkov že izvedenih kliničnih raziskav. Modelne raziskave izvajamo z modeliranjem in lahko temeljijo na epidemioloških podatkih ali na podatkih retrospektivnih raziskav, lahko pa simulirajo tudi prospektivne raziskave, kjer je z uporabo modela mogoče načrtovati obliko raziskave.

2 NAMEN DELA

Z nalogo želimo pripraviti celosten pregled antagonistov beta kot skupine zdravil za zdravljenje srčno-žilnih bolezni, in sicer s kliničnega, farmakoepidemiološkega in farmakoekonomskega vidika v njihovih uradnih indikacijah.

V kliničnem vidiku bomo antagoniste beta ovrednotili z vidika zmanjšanja obolevnosti in umrljivosti pri zdravljenju hipertenzije, miokardnega infarkta in srčnega popuščanja z antagonisti beta. V ta namen bomo poiskali ali pripravili metaanalize. Poskušali bomo ugotoviti, ali obstajajo razlike med novejšimi, vazodilatatornimi in klasičnimi, vazokonstriktornimi antagonisti beta v njihovi učinkovitosti preprečevanja srčno-žilnih zapletov.

Z vidika družbe je poleg učinkovitosti pomemben tudi vidik farmakoepidemiologije. V okviru naloge bomo primerjali porabo antagonistov beta v Sloveniji z nekaterimi drugimi evropskimi državami (Nemčijo, Veliko Britanijo, s skandinavskimi državami) in Združenimi državami Amerike. Pogledali in primerjali bomo porabo antagonistov beta v celoti, razlike v porabi med vazokonstriktornimi in vazodilatatornimi antagonisti beta in uporabo antagonistov beta po posameznih indikacijah. Poskušali bomo opredeliti vzroke za razlike med idealno in realno porabo antagonistov beta za posamezne indikacije (arterijsko hipertenzijo, miokardni infarkt, stabilno angino pektoris in kronično srčno popuščanje).

Z izdelavo matematičnega modela za štiri bolezni (hipertenzijo, miokardni infarkt, kronično srčno popuščanje in možgansko kap) bomo za tri države (Slovenijo, Nemčijo in Veliko Britanijo) opredelili zaplete pri optimalnem zdravljenju z antagonisti beta in ob nezdravljenju.

Pri tem bomo definirali zaplete hipertenzije kot miokardni infarkt, možgansko kap in srčno popuščanje. Pri populaciji bolnikov z miokardnim infarktom bomo opazovali bolnišnično zdravljenje zaradi reinfarkta in smrti. V populaciji bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem bomo opazovali bolnišnično zdravljenje zaradi poslabšanja srčnega popuščanja in smrti.

Z izdelanim modelom bomo ocenili celotne stroške optimalnega letnega zdravljenja hipertenzije, miokardnega infarkta in srčnega popuščanja z vidika družbe. Zanimalo nas bo tudi, za koliko bi se povečali stroški obravnave zapletov pri srčnem popuščanju in miokardnem infarktu, če bolnikov ne bi zdravili z antagonisti beta.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Opredelitev učinkovitosti antagonistov beta

S pregledom objav na Medline, s pregledom podatkovne baze Cochrane in pregledom smernic ter različnih preglednih člankov smo iskali metaanalize, ki so opredelile učinkovitost antagonistov beta kot:

- zmanjšanje srčno-žilnih zapletov pri hipertenziji,
- zmanjšanje umrljivosti in ponovnih infarktov (reinfarktov) po miokardnem infarktu,
- zmanjšanje umrljivosti in bolnišničnega zdravljenja pri srčnem popuščanju.

Iskali smo tudi podatke o učinkovitosti pri četrti pomembni indikaciji antagonistov beta – angini pektoris, vendar nismo našli raziskav, ki bi ovrednotile njihovo učinkovitost v smislu preprečevanja srčno-žilnih zapletov oz. zmanjšanja umrljivosti. Raziskave, ki so obravnavale zdravljenje bolnikov z angino pektoris z antagonisti beta, so spremljale t. i. »mehke« zaplete: število anginalnih napadov, čas do nastopa napadov pri telesni obremenitvi, porabo nitroglicerina in podobno.

Oceno učinka antagonistov beta smo podali v obliki razmerja tveganj in z NNT. V kolikor metaanaliza ni podala rezultata v obliki NNT, smo ga dodatno izračunali. To smo naredili z vnosom podatkov iz metaanalize v program RevMan 5 [31] in izračunali skupno razliko tveganj. NNT smo nato izračunali po enačbi *4*. V določenih primerih smo nekatere metaanalize nadgradili z novejšimi, še ne vključenimi raziskavami. Tudi tu smo uporabili program RevMan 5. Če je test heterogenosti potrdil heterogenost raziskave, smo uporabili model naključnih učinkov, v nasprotnem primeru pa model stalnih učinkov.

Želeli smo odgovoriti na vprašanje, ali obstajajo razlike v zmanjševanju obolevnosti in umrljivosti med vazodilatatornimi in vazokonstriktornimi antagonisti beta, saj v literaturi take metaanalize nismo našli. Zato smo pripravili protokol, po katerem bi iskali raziskave za vključitev v metaanalizo pri dveh indikacijah, po miokardnem infarktu in pri srčnem popuščanju.

Protokol metaanalize za primerjavo klasičnih, vazokonstriktornih in novejših, vazodilatatornih antagonistov beta pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja

Definiranje vprašanja

Za zdravljenje srčnega popuščanja uporabljamo različne antagoniste beta, ki se med sabo razlikujejo po farmakoloških lastnostih. Z metaanalizo smo želeli ugotoviti, ali obstaja med klasičnimi (vazokonstriktornimi) in novejšimi (vazodilatatornimi) antagonisti beta pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem razlika v učinkovitosti pri:

- zmanjševanju skupne umrljivosti,
- zmanjševanju bolnišničnega zdravljenja zaradi srčnega popuščanja.

Kriteriji za uvrstitev raziskav v metaanalizo:

- randomizirana raziskava, ki je primerjala vazokonstriktorne in vazodilatatorne antagonist beta,
- vključeni bolniki so bili moški in nenoseče ženske, stari 18 let ali več, z indikacijo kroničnega srčnega popuščanja (NYHA razred I, II, III, ali IV),
- raziskava je morala vključevati podatke o primerih smrti in/ali primerih zdravljenja zaradi poslabšanja srčnega popuščanja,
- raziskava je morala trajati vsaj 6 mesecev.

Metode iskanja

Ustrezne klinične raziskave smo iskali po podatkovni bazi PubMed. Iskali smo članke, ki so bili objavljeni do julija 2008 po ključnih besedah »adrenergic beta-antagonists«, »beta blockers« v kombinaciji s »chronic heart failure«, z omejitvijo na »clinical trials« in »comparative trials«. Pregledali smo tudi Cochranovo podatkovno bazo kliničnih raziskav.

Izvedba

Metaanalizo smo izvedli z uporabo programa RevMan 5 [31]. Rezultate smo izrazili kot relativne razlike tveganja s 95-odstotnim intervalom zaupanja. Če je test heterogenosti potrdil heterogenost raziskave, smo uporabili model naključnih učinkov, v nasprotnem primeru pa model stalnih učinkov.

Protokol metaanalize za primerjavo klasičnih, vazokonstriktornih in novejših, vazodilatatornih antagonistov beta pri zdravljenju bolnikov po miokardnem infarktu

Definiranje vprašanja

Cilj metaanalize je bil ugotoviti, ali obstaja razlika v učinkovitosti med klasičnimi (vazokonstriktornimi) in novejšimi (vazodilatatornimi) antagonisti beta pri zdravljenju bolnikov po miokardnem infarktu pri:

- zmanjševanju skupne umrljivosti,
- zmanjševanju reinfarktov.

Kriteriji za uvrstitev raziskav v metaanalizo:

- randomizirana raziskava, ki je primerjala vazokonstriktorni in vazodilatatorni antagonist beta,
- vključeni bolniki so bili moški in nenoseče ženske, stari 18 let ali več, s prebolelim miokardnim infarktom,
- raziskava je morala vključevati podatke o primerih smrti in/ali primerih reinfarkta,
- raziskave je morala trajati vsaj 6 mesecev.

Metode iskanja

Ustrezne klinične raziskave smo iskali po podatkovni bazi PubMed. Iskali smo članke, ki so bili objavljeni do julija 2008 po ključnih besedah »adrenergic beta-antagonists«, »beta

blockers« v kombinaciji z »myocardial infarction«, z omejitvijo na »clinical trials« in »comparative trials«. Pregledali smo tudi Cochranovo podatkovno bazo kliničnih raziskav.

3.2 Opredelitev porabe antagonistov beta

Za opredelitev porabe antagonistov beta v posameznih državah smo za merilo uporabili število DDD na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 prebivalcev/dan). Podatke smo pridobili s pregledom literature [32, 33, 34], internetnih strani nacionalnih inštitutov za zdravila posameznih držav [35, 36], ali pa smo jih izračunali iz podatkov, pridobljenih iz baz prodaje zdravil po enačbi 5 [37, 38, 39]. Vrednosti definiranih dnevih odmerkov smo dobili na internetni strani svetovne zdravstvene organizacije [40].

Za določitev obsega uporabe antagonistov beta po posameznih ključnih srčno-žilnih indikacijah smo pregledali literaturo po podatkovni bazi Medline. Literaturo smo dodatno iskali tudi s pregledom literature, citirane v posameznih člankih.

3.3 Opredelitev farmakoekonomske učinkovitosti antagonistov beta

3.3.1 Razvoj matematičnega modela

Izdelali smo matematični model, s katerim smo opazovali razmere pri štirih boleznih:

- hipertenziji,
- kroničnem srčnem popuščanju,
- miokardnem infarktu,
- možganski kapi.

Modeliranje smo razdelili v štiri različne faze.

Prva faza modeliranja

Model smo gradili na osnovi prevalenčnih podatkov za posamezne bolezni po starostnih skupinah. Vse štiri bolezni smo obravnavali celovito v povezavi s celotno populacijo posamezne države. Kronično srčno popuščanje, možgansko kap in miokardni infarkt smo obravnavali tudi v povezavi s hipertenzijo, zato smo znotraj teh bolezni populacijo bolnikov razdelili na tiste s sočasno hipertenzijo in brez nje. Vse tri bolezni namreč predstavljajo tudi resen zdravstveni zaplet hipertenzije. S pregledom literature smo poiskali kakovostne prevalenčne podatke za hipertenzijo, miokardni infarkt, kronično srčno popuščanje in možgansko kap [119, 124, 132].

Druga faza modeliranja

Ocenili smo številčnost bolnikov pri posameznih bolezni v opazovanih državah. V ta namen smo v model dodatno uvedli podatke o številčnosti populacij posamezne izbrane države v odvisnosti od starosti. Opredelitev prebivalstva po starostnih skupinah po državah smo poiskali na internetnih straneh statističnih uradov [41, 42]. Model smo

ovrednotili na osnovi pridobljenih literaturnih podatkov o številu primerov posamezne bolezni v izbranih državah.

Tretja faza modeliranja

Zanimalo nas je, koliko zapletov bi lahko preprečili pri posamezni indikaciji, če bi optimalno zdravili bolnike z antagonisti beta v primerjavi s situacijo, ko bolnikov z antagonisti beta ne bi zdravili. Učinkovitost zdravljenja smo opredelili iz zbranih in nadgrajenih metaanaliz.

Četrta faza modeliranja

V model smo uvedli stroške zdravil in stroške zdravljenja zapletov. S tem smo ocenili pričakovane stroške zdravljenja posamezne bolezni ob optimalnem zdravljenju z antagonisti beta. Nato smo ocenili, kakšno bi bilo povečanje stroškov, če bolnikov ne bi zdravili z antagonisti beta.

Matematični model smo razvili z uporabo programskega paketa Matlab z orodjem za simulacijo sistemov Simulink.

Uvedli smo dve osnovni predpostavki:

- Pri opazovanju posameznih starostnih skupin ljudi nismo ločili med moškimi in ženskami, ampak smo opazovali srednjo vrednost informacij, ki veljajo za obe skupini ljudi.
- V modeliranje nismo vključili neodkritih oz. nezdravljenih bolnikov.

3.3.2 Opredelitev stroškov zdravljenja

Pri obravnavi stroškov zdravljenja smo opredelili naslednje stroške:

- stroške zdravljenja z antagonisti beta,
- stroške zdravljenja z drugimi zdravili, ki jih priporočajo smernice,
- stroške bolnišničnega zdravljenja (možganske kapi, miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja),
- stroške, ki nastanejo zaradi smrti.

Stroške zdravljenja z zdravili za posamezne države smo preračunali iz uradno objavljenih virov cen zdravil za leto 2007. Za Slovenijo smo upoštevali cene, objavljene v Receptu (december 2006 in junij 2007) [43, 44]. Recept je Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, ki ga izdaja Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Izhaja dvakrat letno (praviloma decembra in junija). Za Veliko Britanijo smo upoštevali cene, objavljene v British National Formulary (marec 2007 in september 2007) [45, 46]. Osvežen je dvakrat letno. Za Nemčijo smo opredelili stroške zdravil na snovi Rote liste 2007 [47].

Ob izračunu stroškov zdravil smo upoštevali naslednje predpostavke:

- Za Slovenijo smo predpostavili, da bolnike zdravimo z zdravilom, ki je brez doplačila (iz seznama medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo), ali z najnižjim doplačilom za bolnika.
- Za Veliko Britanijo smo upoštevali ceno originatorjevega zdravila in generičnega zdravila, pri čemer smo upoštevali razmerje, preračunano iz izračuna predpisanih tablet za leto 2006 [39]. S tem smo hoteli zajeti dejanske predpisovalne navade zdravnikov znotraj posamezne skupine zdravil. Preračun iz GBP v EUR je bil narejen na osnovi povprečne letne menjave 1 GBP/EUR = 0,68434 [48].
- Za Nemčijo smo upoštevali ceno originatorja in povprečno ceno treh najpogosteje predpisanih generičnih zdravil znotraj vsake učinkovine. Razmerje smo preračunali iz izračuna predpisanih tablet za leto 2007 [38]. S tem smo hoteli zajeti dejanske predpisovalne navade zdravnikov znotraj posamezne skupine zdravil.
- Odmerki posameznih učinkovin so bili opredeljeni glede na SmPC-je ali smernice.
- Predpostavili smo optimalno jemanje zdravil (brez delitve tablet). Kjer so bile možnosti, smo upoštevali ceno večjega pakiranja.

3.3.2.1 Stroški zdravljenja z antagonisti beta

Ob izračunavanju stroškov zdravljenja z antagonisti beta smo predpostavili uporabo naslednjih učinkovin: atenolola, metoprolola, bisoprolola in karvedilola. Ker so smernice za zdravljenje srčnega popuščanja [15] priporočale samo metoprolol sukcinat smo to upoštevali pri državah, ki so to obliko metoprolola imele na tržišču. V izračun nismo zajeli nebivolola, saj gre za novejši antagonist beta, ki so ga šele nedavno začeli uporabljati v klinični praksi.

Upoštevali smo delež posameznih učinkovin, ki je prikazan v preglednici VII. Razmerje temelji na strokovni oceni slovenskih strokovnjakov o uporabi posameznih antagonistov beta pri posameznih indikacijah.

Preglednica VII. Delež posameznih učinkovin pri indikaciji hipertenzije, miokardnega infarkta in srčnega popuščanja

	hipertenzija (%)	miokardni infarkt (%)	srčno popuščanje (%)
atenolol	30	0	0
metoprolol	25	50	40
bisoprolol	25	20	20
karvedilol	20	30	40

3.3.2.2 Stroški zdravljenja z drugimi priporočenimi zdravili

Poleg antagonistov beta smernice za zdravljenje po miokardnem infarktu in smernice za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja priporočajo tudi uporabo nekaterih drugih zdravil. To smo upoštevali pri izračunu stroškov, kar smo opredelili kot stroške zdravljenja z drugimi priporočenimi zdravili.

Evropske smernice za zdravljenje po miokardnem infarktu [11, 13] priporočajo poleg antagonistov beta še dolgotrajno zdravljenje z zaviralci angiotenzin-konvertaze (ACE), acetilsalicilno kislino in s statini. Smernice priporočajo tudi krajše zdravljenje s klopidogrelom.

Pri izračunu stroškov zdravljenja z drugimi priporočenimi zdravili pri bolnikih po miokardnem infarktu smo upoštevali naslednje predpostavke:

- Izbrali smo tiste zaviralce ACE, ki so imeli dolgotrajne raziskave pri bolnikih po miokardnem infarktu in so jih priporočale tudi smernice. Tako smo v analizo stroškov vključili ramipril, perindopril, trandolapril in lizinopril.
- Pri klopidogrelu smo predpostavili enoletno zdravljenje.
- Pri statinih smo pri analizi stroškov upoštevali vse statine, ki so na tržišču. V izračun smo vključili cene statina v ekvipotentnem odmerku s simvastatinom 40 mg. Če to ni bilo mogoče, smo upoštevali maksimalni odmerek statina.

Evropske smernice za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja priporočajo poleg antagonistov beta tudi druga zdravila glede na funkcionalni razred, v katerem se nahaja bolnik s srčnim popuščanjem (zbrano v preglednici VIII) [15].

Preglednica VIII: Zdravila, ki jih priporočajo smernice Evropskega združenja za kardiologijo za zdravljenje srčnega popuščanja z disfunkcijo levega prekata [15]

funkcionalni razred	zaviralec ACE	antagonist beta	antagonisti AT II	antagonist aldosterona	diuretik
NYHA I	da	da po miokardnem infarktu	da ob neprenašanju zaviralcev ACE	da po miokardnem infarktu	
NYHA II	da	da	da brez ali z zaviralcem ACE*	da po miokardnem infarktu	da, če simptomi
NYHA III	da	da	da brez ali z zaviralcem ACE*	da	da
NYHA IV	da	da	da brez ali z zaviralcem ACE*	da	da

NYHA – New York Heart Association, AT – angiotenzin II, * ni priporočena sočasna uporaba kombinacije zaviralca ACE, antagonista AT II in antagonista aldosterona (ni priporočena trojna blokada sistema RAAS)

Predpostavke izračuna stroškov zdravljenja z drugimi zdravili pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem so bile naslednje:

- Izbrali smo tiste zaviralce ACE, ki so imeli dolgotrajne raziskave z dokazanim zmanjšanjem umrljivosti in obolevnosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem in so jih priporočale smernice. V stroškovno analizo smo vključili ramipril, enalapril, trandolapril in lizinopril.
- Izbrali smo tiste antagoniste AT II, ki so imeli dolgotrajne raziskave z dokazanim zmanjšanjem umrljivosti in obolevnosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem in so jih priporočale tudi smernice. V stroškovno analizo smo vključili kandesartan in valsartan.

- Pri bolnikih v funkcionalnima razredoma NYHA I in II smo predpostavili, da 10 % bolnikov ne prenaša zaviralcev ACE. Pri teh smo upoštevali ceno antagonista AT II.
- Pri zdravljenju z diuretiki smo predpostavili, da se bolniki zdravijo s tiazidnim diuretikom hidroklorotiazidom (razen v Sloveniji z Moduretikom, ker hidroklorotiazida ni na trgu v samostojni tableti) ali z diuretikom Henlejeve zanke – s furosemidom. Upoštevali smo razmerje furosemid : hidroklorotiazid = 80 : 20. Ta ocena je temeljila na različnih literaturnih podatkih, ki so kazali večjo uporabo furosemida pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem [49, 50, 51].
- Predpostavili smo, da se pri NYHA II zdravi z diuretiki 50 % bolnikov, pri III in IV pa 100 %. Oceno smo naredili na osnovi literaturnih podatkov [52].
- Predpostavili smo, da se bolniki ne zdravijo s kombinacijami diuretikov.
- Zdravljenje s spironolaktonom lahko povzroča boleče ginekomastije, zato smo predpostavili, da v takem primeru bolnike zdravimo z eplerenonom. To smo upoštevali pri 10 % bolnikov.
- Odločili smo se, da bolnike v funkcionalnem razredu NYHA III in IV zdravimo z zaviralci ACE in antagonistom aldosterona. V primeru neprenašanja (pri 10 % bolnikov) pa zaviralec ACE zamenjamo z antagonistom AT II.
- Za opredelitev stroškov smo predpostavili, da je imelo 40 % bolnikov v funkcionalnih razredih NYHA I in II tudi miokardni infarkt. Predpostavka temelji na literaturnem podatku, ki navaja, da ima 40 % bolnikov po miokardnem infarktu tudi zmanjšan iztisni delež levega prekata [53].

3.3.2.3 Stroški bolnišničnega zdravljenja posameznih zapletov

Pri opredelitvi stroškov zdravljenja posameznih zapletov smo izhajali iz objavljenih kakovostnih farmakoekonomskih analiz. Uporabljene farmakoekonomske analize niso bile starejše od leta 1999.

Pri preračunavanju stroškov posameznih zapletov smo morali stroške prevesti na leto 2007. Pri tem smo upoštevali stopnjo inflacije po posameznih letih od objave cene zapleta do leta 2007 [54]. Ker so bili nekateri stroški objavljeni v nacionalni valuti, smo te stroške pretvorili v EUR na osnovi menjalnega tečaja Centralne evropske banke [54, 55, 56].

3.3.2.4 Strošek, ki nastane zaradi smrti

Pri vrednotenju stroškov, ki nastanejo zaradi smrti, smo predpostavili, da k tej skupini stroškov prispevajo samo tisti, ki bi bili glede na svojo starost še aktivni (ne bi bili upokojeni), pri čemer smo upoštevali tudi stopnjo brezposelnosti v posameznih opazovanih državah.

Za opazovane države smo upoštevali naslednje srednje vrednosti za starostno mejo za upokojitev:

- Slovenija: 59 let (60 let za moške, 57 let za ženske) [60],
- Nemčija: 65 let (enotno za moške in ženske) [preračunano iz 61],
- Velika Britanija: 63 let (65 let za moške, 60 let za ženske) [preračunano iz 57].

Stopnja brezposelnosti je definirana kot odstotni delež brezposelnih oseb med aktivnim prebivalstvom. Na osnovi definicije smo stopnjo brezposelnosti za posamezne države izračunali iz podatkov o brezposelnih in aktivnem prebivalstvu po starostnih skupinah, ki smo ga dobili na LABORSTA [58]. To je mednarodna podatkovna baza o zaposlitveni statistiki, ki jo ureja International Labour Office Bureau of Statistics.

Stopnja aktivnosti je definirana kot odstotni delež aktivnega prebivalstva med delovno sposobnim prebivalstvom (vse osebe, stare 15 let in več). Podatke o stopnji aktivnosti smo za posamezne države po starostnih skupinah pridobili na LABORSTA [58].

Izračune stroškov, ki nastanejo zaradi smrti smo delali po naslednji enačbi iz literature [59]:

Izračun 1 = število smrti × povprečen zaslužek v 2007 × stopnja delovne aktivnosti × (1-stopnja brezposelnosti) × faktorx

Pri tem smo upoštevali naslednje:

- število smrti smo izračunali iz matematičnega modela,
- povprečen zaslužek v letu 2007:
    - za Slovenijo je bil 1.284 EUR [60],
    - za Nemčijo je bil 2.981 EUR [61],
    - za Veliko Britanijo je bil 3.203 EUR [57],
- faktorx = 1, če gre za bolnika v aktivni dobi, sicer je 0.

Ta izračun je predstavljal zgornjo oceno stroškov, če delavec ne bi bil nadomeščen na svojem delovnem mestu. Vendar pa v realnem svetu delodajalec manjkajočega delavca navadno nadomesti z drugim. Zato smo pripravili še izračun 2, kjer smo zgornjo enačbo pomnožili s faktorjem 0,3879, ki smo ga dobili iz literature [59].

4 REZULTATI

4.1 Učinkovitost antagonistov beta

4.1.1 Učinkovitost antagonistov beta pri hipertenziji

V obdobju več desetletne prisotnosti antagonistov beta pri zdravljenju hipertenzije so se pojavljale različne metaanalize, ki so potrjevale njihovo učinkovitost v zmanjšanju srčno-žilnih zapletov. Nekatere izmed novejših metaanaliz, ki so primerjale učinkovitost antagonistov beta v primerjavi s placebom ali z nezdravljenjem hipertenzije, smo zbrali v preglednici IX.

Preglednica IX: Učinkovitost antagonistov beta pri zdravljenju hipertenzije v primerjavi s placebom in z nezdravljenjem. Rezultati različnih metaanaliz so podani v obliki razmerja tveganj (RR) in 95-odstotnega intervala zaupanja (95 % IZ).

	št. vključ. raziskav	št. vključ. bolnikov	umljivost RR (95 % IZ)	srčno-žilna umrljivost RR (95 % IZ)	koronarni zaplet* RR (95 % IZ)	srčno-žilni zaplet RR (95 % IZ)	srčno popuščanje RR (95 % IZ)	možganska kap** RR (95 % IZ)
Cochrane, 2007 [62]	4	23.631	0,99 (0,88–1,11)	0,93 (0,80-1,09)	0,93 (0,81–1,07)	0,88 (0,79–0,97)		0,80 (0,66–0,96)
Khan, 2006 - mlajši [63]	2	19.414	0,94 (0,79–1,10)		0,85 (0,71–1,03)#	0,86 (0,74–0,99)	1,05 (0,72–1,54)	0,84 (0,65–1,10)
Khan, 2006 - starejši [63]	5	8.019	0,91 (0,74–1,12)		0,98 (0,83–1,16)#	0,89 (0,75–1,05)	0,54 (0,37–0,81)	0,78 (0,63–0,98)
Lindholm, 2005 [64]	8	27.433	0,95 (0,86–1,04)		0,93 (0,83–1,05)#			0,81 (0,71–0,93)
Psaty, 1997 [65]	4	18.883	0,95 (0,84–1,07)	0,89 (0,76–1,05)	0,93 (0,80–1,09)		0,58 (0,40–0,84)	0,71 (0,59–0,86)

* koronarni zaplet zajema miokardni infarkt in nenadno srčno smrt, ** usodna ali neusodna možganska kap, # miokardni infarkt

Če pogledamo metaanalize skupaj, lahko ugotovimo, da so antagonisti beta statistično značilno zmanjšali možganske kapi in skupne srčno-žilne zaplete. Pri ostalih zapletih je bil trend pozitiven, a ni bila dosežena statistična značilnost.

Metaanaliza iz leta 2007 je raziskovala tudi varnost antagonistov beta, ki jo je definirala s stopnjo prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Stopnja prekinitev zdravljenja je bila primerljiva med bolniki, ki so bili zdravljeni z antagonisti beta, in tistimi, ki so prejemali placebo (RR = 2,34; 95 % IZ = 0,84−6,25). Večje tveganje za prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bilo pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z atenololom ali s propranolom. V pojavljanju depresij, utrujenosti in motenj spolne funkcije ni bilo pomembnih razlik med antagonisti beta in placebom [62].

Ta metaanaliza je podala rezultate tudi v obliki NNT. Da bi preprečili eno možgansko kap, bi morali 5 let zdraviti 200 bolnikov s hipertenzijo (NNT = 200 za 5 let). Da bi preprečili en srčno-žilni zaplet (usodno ali neusodno koronarno bolezen ali možgansko kap), bi morali 5 let zdraviti 140 bolnikov s hipertenzijo (NNT = 140 za 5 let) [62].

Poleg tega je metaanaliza primerjala antagoniste beta z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil. Antagonisti beta se po vplivu na skupno umrljivost niso razlikovali od diuretikov in zaviralcev RAAS. Skupna umrljivost je bila statistično značilno višja pri antagonistih beta v primerjavi z antagonisti kalcijevih kanalov (RR = 1,07; 95 % IZ = 1,00−1,14). Pri vplivu na koronarne zaplete se antagonisti beta niso razlikovali od drugih antihipertenzivnih zdravil. Učinek antagonistov beta na zmanjševanje možganske kapi je bil podoben kot pri diuretikih. Učinek atenolola na zmanjševanje možganske kapi je bil statistično značilno manjši v primerjavi z antagonisti kalcijevih kanalov (RR = 1,24; 95 % IZ = 1,11−1,40) ali z zaviralci RAAS (RR = 1,30; 95 % IZ = 1,11−1,53). Vpliv antagonistov beta na srčno–žilne zaplete je bil primerljiv z diuretiki in zaviralci RAAS. V primerjavi z antagonisti kalcijevih kanalov je bil učinek antagonistov beta manjši (RR = 1,18; 95 % IZ = 1,08−1,29) [62].

4.1.2 Učinkovitost antagonistov beta po miokardnem infarktu

Učinkovitost antagonistov beta pri bolnikih po miokardnem infarktu je bila dobro dokumentirana v metaanalizi, objavljeni leta 1999. Zajela je 31 raziskav s 24.974 bolniki po miokardnem infarktu, zdravljenih z antagonisti beta ali s placebom. Cilj metaanalize je bil ugotoviti, ali antagonisti beta vplivajo na skupno umrljivost in neusodne reinfarkte [66].

Antagonisti beta so zmanjšali tveganje za smrt za 23 % (skupno razmerje obetov 0,77; 95 % IZ = 0,70−0,84). Metaanaliza je podala tudi NNT. Da bi preprečili eno smrt, bi morali eno leto zdraviti 84 bolnikov po miokardnem infarktu (NNT = 84 za 1 leto). Da bi preprečili en neusodni reinfarkt, bi morali eno leto zdraviti 107 bolnikov po miokardnem infarktu (NNT = 107 za 1 leto) [66].

V članku ni bilo podatka za skupno razmerje obetov za neusodne reinfarkte. Za naslednji del naloge (modeliranje) smo potrebovali tudi relativni podatek o skupnem razmerju tveganj za neusodne reinfarkte. Poleg tega smo imeli v drugih metaanalizah rezultat podan kot skupno razmerje tveganj. Ker lahko pride do razlik med razmerjem obetov in razmerjem tveganj, smo iz podatkov, ki so bili objavljeni v članku, pripravili metaanalizo, kjer smo rezultat predstavili kot skupno razmerje tveganj za oba izida.

Test za heterogenost raziskav, vključenih v analizo vpliva antagonistov beta na umrljivost, je pokazal, da med raziskavami ni večje heterogenosti. Z uporabo modela stalnih učinkov smo izračunali skupno razmerje tveganj za smrt. Zdravljenje bolnikov po miokardnem infarktu z antagonisti beta je statistično značilno zmanjšalo tveganje za smrt v primerjavi s placebom (RR = 0,79; 95 % IZ = 0,74−0,86).

Test za heterogenost raziskav, vključenih v analizo vpliva antagonistov beta na neusodne reinfarkte, je pokazal, da med raziskavami ni večje heterogenosti. Z uporabo modela stalnih učinkov smo izračunali skupno razmerje tveganj za neusodne reinfarke. Zdravljenje bolnikov po miokardnem infarktu z antagonisti beta je statistično značilno zmanjšalo tveganje za neusodne reinfarkte v primerjavi s placebom (RR = 0,73; 95 % IZ = 0,66−0,82).

Metaanaliza je poskušala ovrednotiti tudi varnost antagonistov beta pri zdravljenju bolnikov po miokardnem infarktu. Prekinitev zdravljenj je bilo več pri antagonistih beta kot pri placebu z letno stopnjo prekinitev zdravljenja 1,16 na 100 zdravljenih bolnikov [66].

4.1.3 Učinkovitost antagonistov beta pri srčnem popuščanju

Učinkovitost antagonistov beta pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja je bila dobro dokumentirana v metaanalizah. Za naše izhodišče smo vzeli metaanalizo, ki jo je pripravila A. Bouzsmondo s sodelavci. Cilj metaanalize je bil ugotoviti učinek zdravljenja z antagonisti beta na umrljivost in bolnišnično zdravljenje zaradi poslabšanja srčnega popuščanja v primerjavi s placebom [67]. Tu je potrebno poudariti, da je bil antagonist beta (ali placebo) dodan t. i. standardnemu zdravljenju srčnega popuščanja (diuretikom, zaviralcem ACE, antagonistom aldosterona).

Omenjena metaanaliza ni vključila rezultatov dveh večjih raziskav: raziskave CAPRICORN s karvedilolom [148] in raziskave SENIORS z nebivololom [68]. Zato smo se odločili, da bomo z njima metaanalizo nadgradili. Pri tem smo zamenjali še raziskavo avtorja W. S. Collucija s sodelavci z raziskavo US Carvedilol Heart Failure [69], ker je prva zajemala le del bolnikov te raziskave. Osnovne značilnosti vseh v metaanalizo vključenih raziskav so predstavljene v preglednici X.

Preglednica X: Osnovne značilnosti raziskav, vključenih v metaanalizo o učinkovitosti antagonistov beta pri zdravljenju bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem [67, 68, 69, 148]

raziskava (prvi avtor ali ime raziskave)	leto objave	antagonist beta	število random. bolnikov (antagonist beta/ placebo)	povpr. trajanje raziskave v mesecih	razred NYHA	vstopni kriterij za EF (povprečje)	spol m/ž (%)	povpr. starost	dodatno zdravljenje
ANZ	1997	karvedilol	207/208	19	II−III	< 45 % (29 %)	80/ 20	62	digitalis 38 %, diuretik 76 %, ACEI/ARB 86 %
BEST	2001	bucindolol	1.354/ 1.354	24	II−III	≤ 35 % (23 %)	78/ 22	60	digitalis 93 %, diuretik 94 %, ACEI/ARB 98 %, spironolakton 4 %
Bristow 1996	1996	karvedilol	261/84	6	II−IV	< 35 % (23 %)	76/ 24	63	digitalis 94 %, diuretik 99 %, ACEI 94 %
Bristow 94	1994	bucindolol	105/34	3	I−IV	< 40 % (24 %)	61/ 39	55	digitalis 76 %, diuretik 94 %, ACEI 88 %
CAPRI-CORN	2001	karvedilol	975/984	15,6	LVD po MI	≤ 40 % (33 %)	74/ 26	63	ACEI 98 %
CIBIS	1994	bisoprolol	320/321	23	III−IV	< 40 % (25 %)	83/ 17	60	digitalis 56 %, diuretik 100 %, ACEI 90 %
CIBIS II	1999	bisoprolol	1.327/ 1.320	15	III−IV	< 35 % (ni podatka)	80/ 20	61	digitalis 55 %, diuretik 99 %, ACEI/ARB 96 %
Cohn 97	1997	karvedilol	70/35	8	II−IV	< 35 % (23 %)	60/ 40	58	digitalis 90 %, diuretik 95 %, ACEI 95 %

raziskava (prvi avtor ali ime raziskave)	leto objave	antagonist beta	število random. bolnikov (antagonist beta/ placebo)	povpr. trajanje raziskave v mesecih	razred NYHA	vstopni kriterij za EF (povprečje)	spol m/ž (%)	povpr. starost	dodatno zdravljenje
COPERNI-CUS	2001	karvedilol	1.156/ 1.133	10,4	IV	< 25 % (19,9 %)	79,5/ 20,5	63,3	digitalis 66 %, ACEI/ARB 97 %, diuretik 99 %, spironolakton 19,5 %
Engelmeier 85	1985	metoprolol	9/16	12	II−IV	< 49 % (17 %)	64/ 36	50	
Fisher 94	1994	metoprolol	25/25	6	II−IV	< 40 % (23 %)	96/4	63	digitalis 96 %, diuretik 100 %, ACEI 94 %
Krum 95	1995	karvedilol	33/16	4	II−IV	< 35 % (16 %)	78/ 22	55	ACEI 92 %
MDC	1993	metoprolol	194/198	18	II−IV	< 40 % (22 %)	72/ 28		digitalis 75 %, diuretik 74 %, ACEI 80 %
MERIT-HF	1999	metoprolol	1.990/ 2.001	12	II−IV	< 40 % (28 %)	77/ 23	64	digitalis: 64 %, diurtiki 98 %, ACEI/ARB 96 %
PRECISE	1996	karvedilol	133/145	6	II−IV	< 35 % (23 %)	73/ 27	60	digitalis 89 %, diuretik 99 %, ACEI 97 %
RESOLVD	2000	metoprolol	214/212	6	II−IV	< 40 % (28 %)	82/ 18	62	digitalis 67 %, ACI/ARB 100 %, diuretik 83 %
SENIORS	2005	nebivolol	1.067/ 1.061	21	I−IV	bolniš. zdravljenje zaradi SP ali ≤ 35 % (36 %)	63/ 37	76,1	digitalis 39,4 %, ACEI 82,2 %, ARB 6,7 %, diuretik 85,7 % antagonist aldosterona 27,6 %
US trial	1996	karvedilol	696/398	6,5	II-IV	≤ 35% (22,5%)	77/ 23	58	digitalis 90,5 %, ACEI 95 %, diuretik 95 %

EF – iztisni delež, SP – srčno popuščanje, ACEI – zaviralec ACE, ARB – antagonist AT II

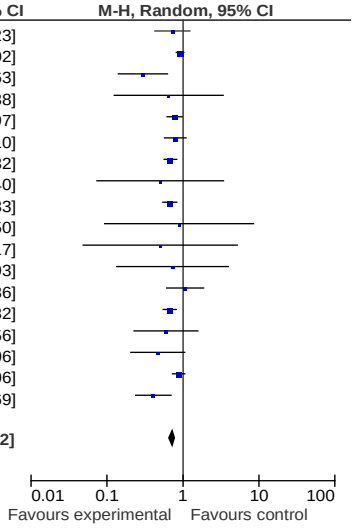
Vpliv antagonistov beta na umrljivost pri zdravljenju srčnega popuščanja

Test za heterogenost raziskav, vključenih v analizo vpliva antagonistov beta na umrljivost, je pokazal, da obstaja heterogenost med raziskavami. Skupno razmerje tveganj za smrt smo izračunali z uporabo modela naključnih učinkov. Zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta je statistično značilno zmanjšalo tveganje za smrt v primerjavi s placebom (RR = 0,73; 95 % IZ = 0,65−0,82). Rezultat je prikazan na sliki 5.

Ugotovili smo, da je imela raziskava z bucindololom (raziskava BEST) zelo velik vpliv na heterogenost raziskav.

Study or Subgroup	Experimental-beta blocker Events	Total	Control-placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ANZ	21	207	29	208	3.9%	0.73 [0.43, 1.23]
BEST	411	1354	449	1354	15.4%	0.92 [0.82, 1.02]
Bristow 1996	12	261	13	84	2.2%	0.30 [0.14, 0.63]
Bristow 94	4	105	2	34	0.5%	0.65 [0.12, 3.38]
CAPRICORN	116	975	151	984	10.8%	0.78 [0.62, 0.97]
CIBIS	53	320	67	321	7.5%	0.79 [0.57, 1.10]
CIBIS II	156	1327	228	1320	12.2%	0.68 [0.56, 0.82]
Cohn 97	2	70	2	35	0.4%	0.50 [0.07, 3.40]
COPERNICUS	130	1156	190	1133	11.5%	0.67 [0.54, 0.83]
Engelmeier 85	1	9	2	16	0.3%	0.89 [0.09, 8.50]
Fisher 94	1	25	2	25	0.3%	0.50 [0.05, 5.17]
Krum 95	3	33	2	16	0.5%	0.73 [0.13, 3.93]
MDC	23	194	21	189	3.6%	1.07 [0.61, 1.86]
MERIT	145	1990	217	2001	11.7%	0.67 [0.55, 0.82]
PRECISE	6	133	11	145	1.4%	0.59 [0.23, 1.56]
RESOLVD	8	214	17	212	1.9%	0.47 [0.21, 1.06]
SENIORS	169	1067	192	1061	12.2%	0.88 [0.72, 1.06]
US trial	22	696	31	398	3.8%	0.41 [0.24, 0.69]
Total (95% CI)		**10136**		**9536**	**100.0%**	**0.73 [0.65, 0.82]**
Total events	1283		1626			

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 31.63, df = 17 (P = 0.02); I² = 46%
Test for overall effect: Z = 5.25 (P < 0.00001)



Slika 5: Razmerje tveganj in skupno razmerje tveganj za smrt pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta v primerjavi s placebom (povzeto po programu RevMan 5)

Izračunali smo tudi NNT. Da bi preprečili eno smrt, bi morali zdraviti 25 bolnikov približno eno leto (povprečno trajanje raziskav je bilo 11,97 mesecev).

Vpliv antagonistov beta na bolnišnično zdravljenje pri zdravljenju srčnega popuščanja

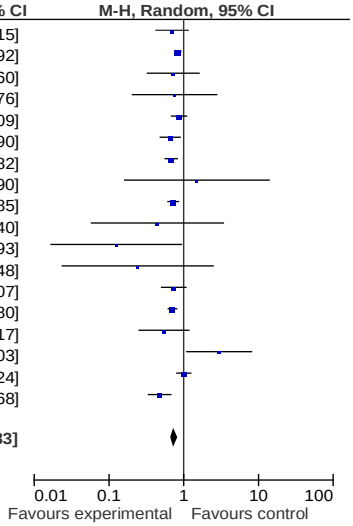
Test za heterogenost raziskav, vključenih v analizo vpliva antagonistov beta na bolnišnično zdravljenje, je pokazal, da obstaja heterogenost med raziskavami. Z uporabo modela naključnih učinkov smo izračunali skupno razmerje tveganj za bolnišnično zdravljenje zaradi poslabšanje srčnega popuščanja. Zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta je statistično značilno zmanjšalo tveganje za bolnišnično zdravljenje zaradi poslabšanja srčnega popuščanja v primerjavi s placebom (RR = 0,75; 95 % IZ = 0,67−0,83). Rezultat je prikazan na sliki 6.

Ugotovili smo, da je imela raziskava z nebivololom (raziskava SENIORS) zelo velik vpliv na heterogenost raziskav.

Izračunali smo tudi NNT. Da bi preprečili bolnišnično zdravljenje pri enem bolniku, bi morali eno leto zdraviti 25 bolnikov (NNT = 25 za eno leto).

Study or Subgroup	Experimental-blokator bet Events	Total	Control- placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ANZ	23	207	33	208	3.7%	0.70 [0.43, 1.15]
BEST	474	1354	569	1354	14.9%	0.83 [0.76, 0.92]
Bristow 1996	18	261	8	84	1.7%	0.72 [0.33, 1.60]
Bristow 94	7	105	3	34	0.7%	0.76 [0.21, 2.76]
CAPRICORN	118	975	138	984	9.6%	0.86 [0.69, 1.09]
CIBIS	54	320	82	321	7.1%	0.66 [0.49, 0.90]
CIBIS II	159	1327	232	1320	11.2%	0.68 [0.57, 0.82]
Cohn 97	3	70	1	35	0.2%	1.50 [0.16, 13.90]
COPERNICUS	198	1156	268	1133	12.1%	0.72 [0.61, 0.85]
Engelmeier 85	1	9	4	16	0.3%	0.44 [0.06, 3.40]
Fisher 94	1	25	8	25	0.3%	0.13 [0.02, 0.93]
Krum 95	1	33	2	16	0.2%	0.24 [0.02, 2.48]
MDC	37	194	49	189	5.5%	0.74 [0.50, 1.07]
MERIT	317	1990	451	2001	13.5%	0.71 [0.62, 0.80]
PRECISE	9	133	18	145	1.8%	0.55 [0.25, 1.17]
RESOLVD	15	214	5	212	1.1%	2.97 [1.10, 8.03]
SENIORS	145	1067	144	1061	10.1%	1.00 [0.81, 1.24]
US trial	52	696	61	389	6.1%	0.48 [0.34, 0.68]
Total (95% CI)		**10136**		**9527**	**100.0%**	**0.75 [0.67, 0.83]**
Total events	1632		2076			

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 34.29, df = 17 (P = 0.008); I² = 50%
Test for overall effect: Z = 5.29 (P < 0.00001)



Slika 6: Razmerje tveganj in skupno razmerje tveganj za bolnišnično zdravljenje zaradi poslabšanja srčnega popuščanja pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta v primerjavi s placebom (povzeto po programu RevMan 5)

V preglednici XI so zbrane vrednosti NNT za antagoniste beta za indikacije hipertenzije, srčnega popuščanja in po miokardnem infarktu.

Preglednica XI: Izračunani NNT za zdravljenje z antagonisti beta po posameznih indikacijah

	zaplet	NNT iz metaanaliz	NNT, pretvorjen na 1 leto zdravljenja
hipertenzija	možganska kap	200 za 5 let	1000 za 1 leto
	srčno-žilni zaplet	140 za 5 let	700 za 1 leto
miokardni infarkt (sekundarna preventiva)	umrljivost	84 za 1 leto	84 za 1 leto
	neusodni reinfarkti	107 za 1 leto	107 za 1 leto
kronično srčno popuščanje	umrljivost	25 za 1 leto	25 za 1 leto
	bolnišnično zdravljenje zaradi poslabšanja srčnega popuščanja	25 na 1 leto	25 na 1 leto

4.1.4 Razlika v učinkovitosti klasičnih (vazokonstriktornih) in novejših (vazodilatatornih) antagonistov beta

Odkrili smo 15 raziskav, ki so govorile o primerjavi med vazokonstriktornimi in vazodilatatornimi antagonisti beta pri zdravljenju srčnega popuščanja. Devet raziskav smo izključili iz metaanalize: ena ni bila primerjalna raziskava [70], šest raziskav [71, 72, 73, 74, 75, 76] ni vsebovalo podatkov o opazovanih zapletih, ena raziskava [77] ni imela 6-mesečnega spremljanja in ena [78] ni imela jasno definiranega obdobja spremljanja.

Opis raziskav, ki smo jih vključili v metaanalizo, je prikazan v preglednici XII. Večina raziskav je vsebovala podatke o številu smrti, le dve raziskavi sta imeli navedeno število bolnikov, ki so bili bolnišnično zdravljeni zaradi poslabšanja srčnega popuščanja. Vazokonstriktorne antagoniste beta sta predstavljala metoprolol tartrat in betaksolol, vazodilatatorne pa karvedilol in celiprolol.

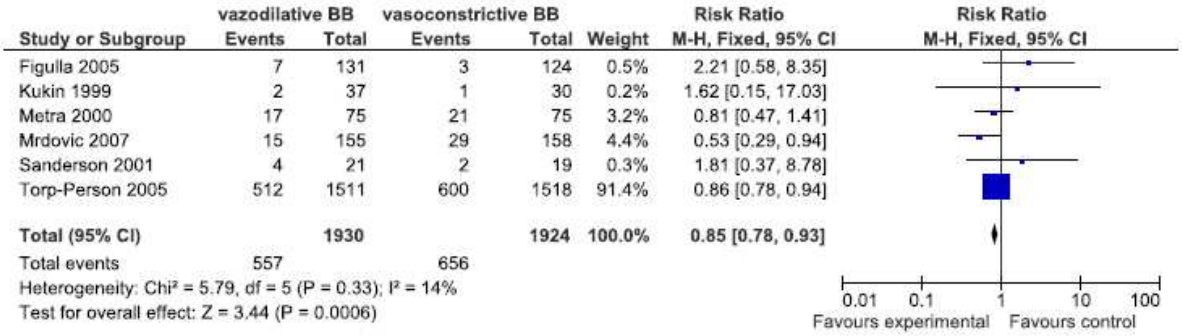
Preglednica XII: Kratek opis raziskav, vključenih v metaanalizo

raziskava	št. random. bolnikov	srednja LVEF	razred NYHA	trajanje raziskave	ciljni odmerek	smrti	bolnišnična zdravljenja zaradi poslabšanja srčnega popuščanja
Kukin, 1999 [79]	K: 37 M: 30	18/19	II, III, IV	6 mes.	K ali M, 25 mg 2× na dan; če več kot 85 kg 50 mg 2× na dan	K: 2 M: 1	
Torp-Pedersen, 2005 [80]	K: 1.511 M: 1.518	26/26	II, III, IV	58 mes.	K: 25 mg 2× na dan M: 50 mg 2× na dan	K: 512 M: 600	K: 1.005 M: 1.030
Metra, 2000 [81]	K: 75 M: 75	20/21	II, III, IV	23 mes.	K 25 mg 2× na dan, če več kot 85 kg 50 mg 2× na dan M 50 mg 2× na dan, če več kot 85 kg 100 mg 2× na dan	K: 17* M: 21*	K: 2 M: 6
Figulla, 2005 [82]	K: 131 B: 124	30,1/ 31,4	II, III	8 mes.	K: 25 mg 2× na dan B: 20 mg 1× na dan	K: 3 B: 7	
Sanderson 2001 [83]	M: 19 C: 21	26,9/ 30,2	II, III, IV	12 mes.	M: 50mg 2× na dan, C:200 mg	M: 2 C: 4	
Mrdovic, 2007 [84]	K: 155 M: 158	< 45	po STEMI	13,4 mes.	K:25 mg 2× na dan, M: 100 mg 2× na dan	K: 15 M: 29	

K – karvedilol, M – metoprolol tartrat, SP – srčno popuščanje, B – betaksolol, C – celiprolol, STEMI –-miokardni infarkt z elevacijo ST-segmenta, LVEF – iztisni delež levega prekata, * smrt ali urgentna transplantacija

Test za heterogenost raziskav, vključenih v analizo vpliva vazokonstriktornih in vazodilatatornih antagonistov beta na umrljivost pri bolnikih s srčnim popuščanjem, je pokazal, da med raziskavami ni večje heterogenosti. Z uporabo modela stalnih učinkov smo izračunali skupno razmerje tveganj za smrt. Zdravljenje z vazodilatatornimi

antagonisti beta je statistično značilno zmanjšalo umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem v primerjavi s klasičnimi antagonisti beta (RR = 0,85; 95 % IZ = 0,78−0,93). Rezultat je prikazan na sliki 7.



Slika 7: Razmerje tveganj in skupno razmerje tveganj za smrt pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem z vazodilatatornimi antagonisti beta (BB) v primerjavi s vazokonstriktornimi antagonisti beta (povzeto po programu RevMan 5)

Ker sta zgolj dve raziskavi primerjali učinek vazokonstriktornih in vazodilatatornih antagonistov beta na bolnišnično zdravljenje zaradi srčnega popuščanja in ker je bila ena izmed raziskav večja in bi imela s tem značilen vpliv na rezultat, metaanalize za ta zaplet nismo izvedli.

Našli smo le 2 raziskavi, ki sta primerjali učinek vazokonstriktornih in vazodilatatornih antagonistov beta pri bolnikih po miokardnem infarktu in sta ustrezali iskalnim kriterijem. Kratek opis raziskav je v preglednici XIII. Ker smo imeli na voljo le dve raziskavi, metaanalize nismo izvedli.

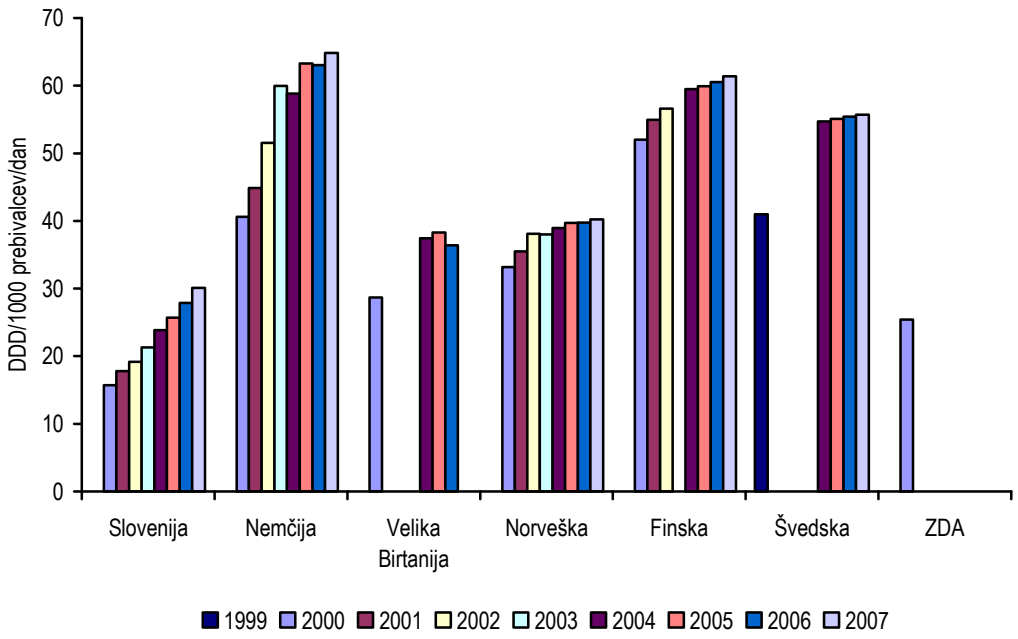
Preglednica XIII: Opis raziskav, ki sta primerjali učinek vazokonstriktornih in vazodilatatornih antagonistov beta pri bolnikih po miokardnem infarktu

raziskava	bolniki /randomizacija	trajanje raziskave	zdravljenje – ciljni odmerek	zapleti
Jonsson G, 2005 [85]	K: 118 A: 114	1,5 let	K: 25 mg 2× na dan A: 50 mg 2× na dan	resni srčno-žilni zaplet*: K: 48, A: 50
Mrdovic B, 2005 [84]	M: 158 K: 155	13,4 mesecev	M: 100 mg 2× na dan K: 35 mg 2× na dan	smrt: K: 15, M:29 reinfarkt: K:9, M:12

K – karvedilol, A – atenolol; M – metoprolol, *srčna umrljivost, neusodni miokardni infarkt, poslabšanje srčnega popuščanja brez bolnišničnega zdravljenja, pojav srčnega popuščanja brez bolnišničnega zdravljenja, bolnišnično zdravljenje zaradi srčnega popuščanja, poslabšanje ali novo odkrita angina pektoris, perkutana koronarna intervencija, koronarni žilni obvod, atrio-ventrikularni blok stopnje 2−3, huda prekatna tahikardija, prekatna fibrilacija

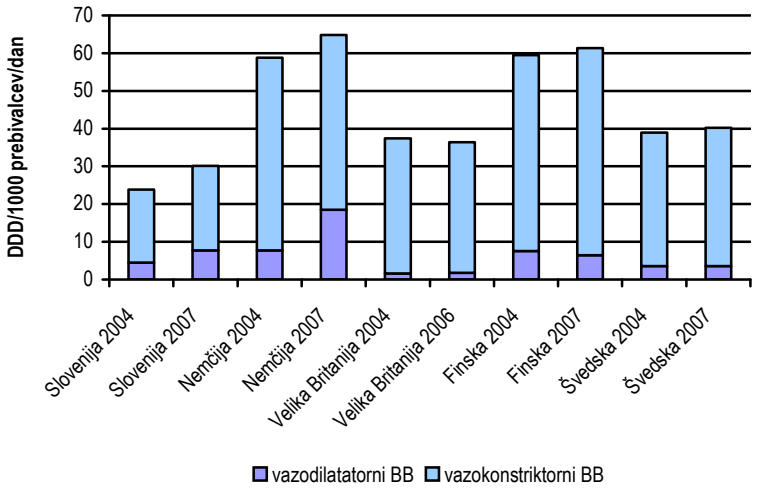
4.2 Poraba antagonistov beta

Poraba antagonistov beta se je med izbranimi državami razlikovala, kar je prikazano na sliki 8.



Slika 8. Poraba antagonistov beta v DDD/1000 prebivalcev/dan v letih 1999−2007 po posameznih državah (če podatek ni naveden, ga nismo mogli pridobiti oz. izračunati)

Zanimalo nas je tudi, če med državami obstajajo razlike v porabi med vazokonstriktornimi in vazodilatatornimi antagonisti beta. Podatki o porabi obeh skupin antagonistov beta v številu DDD/1000 prebivalcev/dan v Sloveniji, Nemčiji, Veliki Britaniji, na Finskem in Norveškem so zbrani na sliki 9.



Slika 9. Poraba vazokonstriktornih in vazodilatatornih antagonistov beta v številu DDD/1000 prebivalcev/dan v letu 2004 in 2006 ali 2007

4.2.1 Uporaba antagonistov beta po posameznih državah pri zdravljenju hipertenzije

Ker smo podatke o uporabi antagonistov beta pri zdravljenju hipertenzije črpali iz različnih raziskav, so bili rezultati podani na različne načine. Odločili smo se, da bi spremljali štiri kategorije rezultatov:

- delež bolnikov s hipertenzijo, ki so bili zdravljeni z antagonisti beta,
- delež bolnikov, ki so dobili antagonist beta kot prvo zdravilo,
- delež bolnikov, ki so bili zdravljeni z antagonisti beta znotraj skupine bolnikov, ki so prejemali samo eno antihipertenzivno zdravilo,
- delež bolnikov, ki so bili zdravljeni z antagonisti beta znotraj skupine bolnikov, ki so prejemali samo kombinacijo antihipertenzivnih zdravil.

V primeru, da želeni podatek ni bil naveden v članku, smo ga preračunali iz drugih podatkov, če je bilo to mogoče.

Podatki po posameznih državah so zbrani v preglednici XIV.

Preglednica XIV: Uporaba antagonistov beta pri zdravljenju hipertenzije po posameznih državah

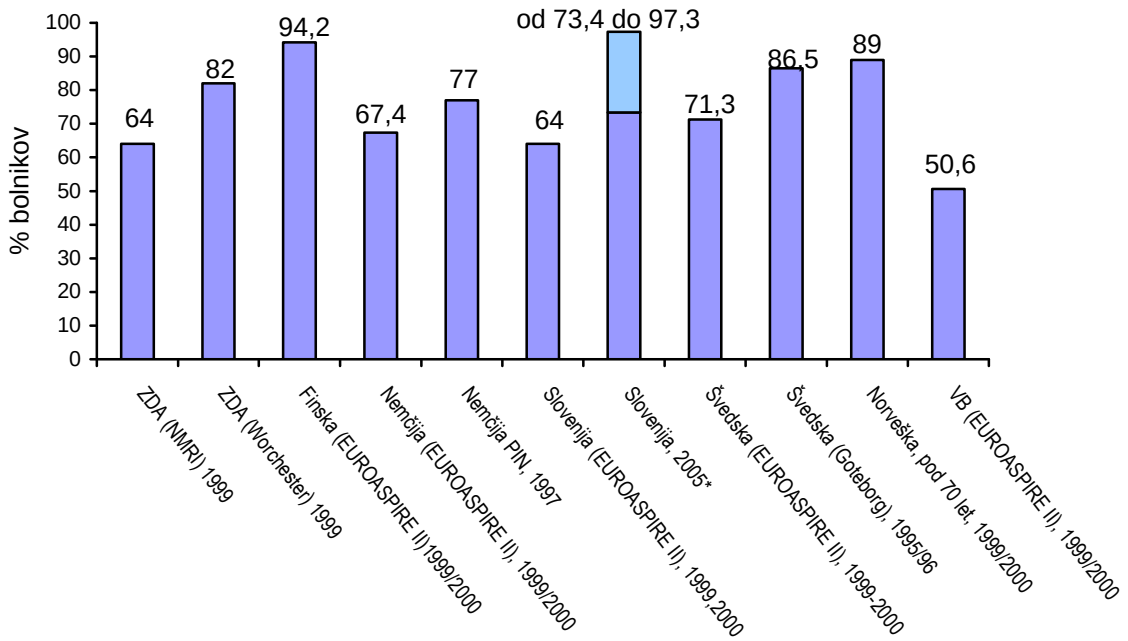
	leto izvedbe raziskave	% bolnikov s hipertenzijo, ki so bili zdravljeni z antagonisti beta	% bolnikov, ki so dobili antagonist beta kot prvo zdravilo	% bolnikov, ki so bili zdravljeni z antagonisti beta znotraj skupine bolnikov, ki so prejemali samo eno antihipertenzivno zdravilo	% bolnikov, ki so bili zdravljeni z antagonisti beta znotraj skupine bolnikov, ki so prejemali samo kombinacijo antihipertenzivnih zdravil
Slovenija [86]	1999	13		12,3	14,2
Nemčija	1994−95 [87]	50,8 % moških, 52,3 % žensk		55,3 % moških, 47,2 % žensk	45,7 % moških, 57,2 % žensk
	2001[88]	43, 0%			
Velika Britanija [89]	1993−97		22,2 %*	27,3 %*	
Finska [90]	1993	30 % predpisanih receptov za zdravljenje hipertenzije		32 %	v 61 %
Švedska [91]	1996−98		57 %	33 %	
Združene države Amerike	1995 [92]	11 % vseh antihipertenzivnih receptov			
	1997, 1998, 1999 [93]			22,6 %, 25,0 % in 27,2 %*	
	2001−04 [94]	21 % v 2001 in naslednja leta 19 % vseh antihipertenzivnih obiskov pri zdravnikih			

* vključila bolnike s prvič odkrito arterijsko hipertenzijo

4.2.2 Uporaba antagonistov beta po posameznih državah pri zdravljenju miokardnega infarkta

Za opredelitev uporabe antagonistov beta pri zdravljenju bolnikov z miokardnim infarktom smo uporabili podatke iz raziskav, izvedenih v posamezni državi, kot tudi podatke, ki so bili zbrani na osnovi mednarodnih raziskav (EUROASPIRE).

Raziskava EUROASPIRE I je potekala v 9 državah v obdobju 1995−1996. Raziskava EUROASPIRE II je potekala v 15 evropskih državah, med njimi tudi v Nemčiji, na Finskem in Švedskem, v Veliki Britaniji in Sloveniji v letih 1999 in 2000. Podatki o bolnikih so bili zbrani ob sprejemu v bolnišnico, ob odpustu iz bolnišnice in najmanj 6 mesecev po odpustu iz bolnišnice [95, 96]. V Sloveniji, Nemčiji in na Finskem se je predpisovanje antagonistov beta v času izvajanja EUROASPIRE II povečalo v primerjavi z raziskavo EUROASPIRE I. Podatki o uporabi antagonistov beta pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom iz različnih raziskav so zbrani na sliki 10.



ZDA – Združene države Amerike, VB – Velika Britanija

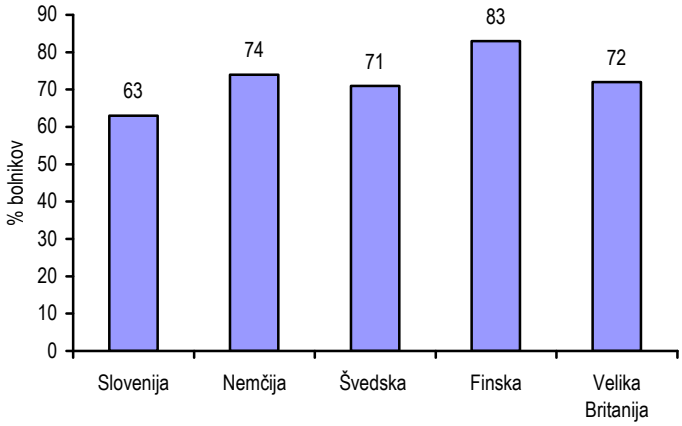
* Podatki za 5 bolnišnic v Sloveniji; podatki se razlikujejo med bolnišnicami in znašajo med 73,4 in 97,3 % [97].

Slika 10. Delež bolnikov, ki so imeli po odpustu iz bolnišnice zaradi akutnega miokardnega infarkta predpisan antagonist beta, po posameznih državah [95, 98, 99, 100, 101, 102, 97]

Podatki EUROASPIRE II so tudi pokazali, da se je od odpusta iz bolnišnice do 6 mesecev po odpustu iz bolnišnice uporaba antagonistov beta še nekoliko povečala v Sloveniji (iz 64,0 na 65,7 % bolnikov) in Nemčiji (67,4 % na 68,1 %), nekoliko pa se je znižala v Veliki Britaniji (iz 50,6 % na 43,8 %) in na Finskem (iz 94,2 % na 87,9 %) [95]. Upadanje deleža bolnikov, zdravljenih z antagonisti beta eno leto po odpustu iz bolnišnice, je bilo zaslediti tudi v drugi raziskavi v Nemčiji (iz 77 % ob odpustu na 70 % eno leto po zdravljenju) [98].

4.2.3 Uporaba antagonistov beta po posameznih državah pri zdravljenju angine pektoris

The Euro Heart Survey of Stable Angina je bila multicentrična, prospektivna opazovalna raziskava, ki je v letih 2002 in 2003 med drugim spremljala tudi uporabo antagonistov beta pri bolnikih z angino pektoris. Podatki za izbrane države so zbrani na sliki 11 [103].



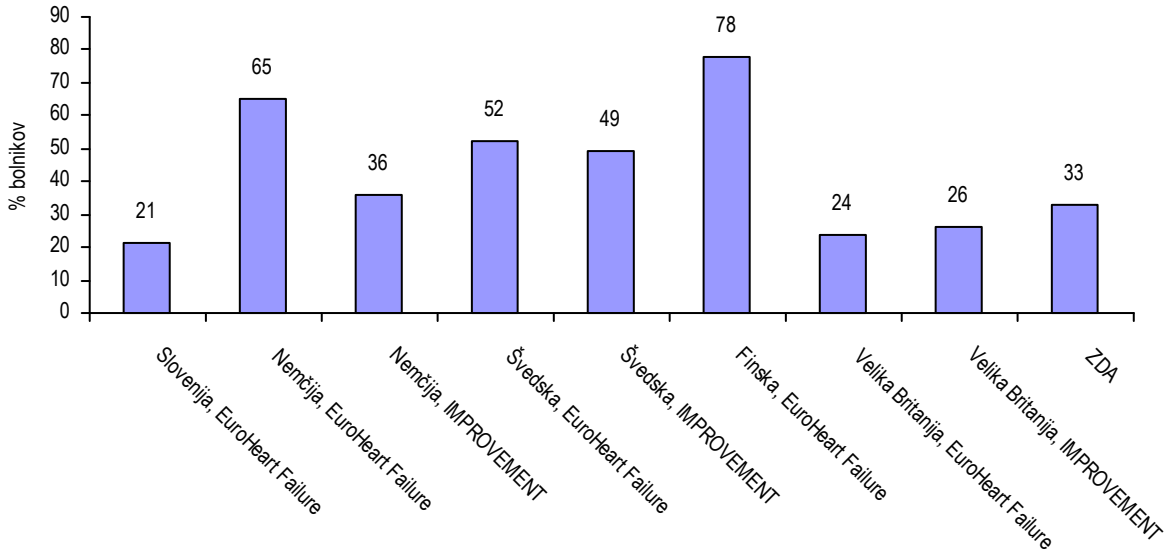
Slika 11: Delež bolnikov z angino pektoris, ki so bili po prvem posvetu s kardiologom zdravljeni z antagonisti beta

Po prvem obisku pri kardiologu velik del bolnikov ni imel izvedenega obremenitvenega EKG (67 %). To bi lahko vplivalo na odločitev glede zdravljenja (želja kardiologa, da potrdi diagnozo angine pektoris, preden uvede zdravilo). Po enem letu so bili rezultati nekoliko boljši pri tisti podskupini bolnikov, ki je imela potrjeno diagnozo (povprečni rezultat se je povečal na 79 % bolnikov) [104].

4.2.4 Uporaba antagonistov beta po posameznih državah pri zdravljenju srčnega popuščanja

Objavljeni sta bili dve raziskavi o zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem v evropskih državah. Raziskava EuroHeart Failure je zajela bolnike iz 24 držav, ki so bili zdravljeni v bolnišnici zaradi srčnega popuščanja v obdobju 6 tednov med letoma 2000 in 2001 [105, 106]. Na ravni primarnega zdravstva je bila izvedena velika epidemiološka raziskava IMPROVEMENT. Raziskava je tekla v 15 državah v obdobju 1999/2000 [50]. Raziskava v ZDA, ki je zajela 400 kardiologov v ZDA, je pokazala, da le-ti predpišejo antagoniste beta le eni tretjini svojih bolnikov. O jemanju antagonistov beta je poročalo le 22 % bolnikov s srčnim popuščanjem [107].

Uporabo antagonistov beta pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem je prikazana po posameznih državah na sliki 12.



ZDA – Združene države Amerike

Slika 12: Uporaba antagonistov beta pri zdravljenju srčnega popuščanja po posameznih državah

4.3 Opredelitev stroškov zdravljenja

4.3.1 Opredelitev stroškov zdravil

Ob upoštevanju objavljenih cen zdravil za posamezne države in ob upoštevanju predpostavk, ki so navedene v poglavju Materiali in metode, smo izračunali stroške zdravljenja z zdravili (preglednice XV, XVI, XVII, XVIII). Stroški so navedeni kot povprečen letni strošek zdravljenja enega bolnika v EUR.

Preglednica XV: Stroški enoletnega zdravljenja bolnika z antagonisti beta glede na posamezne indikacije v EUR

	Slovenija	Velika Britanija	Nemčija
hipertenzija	51,49	51,72	94,54
miokardni infarkt	80,01	98,48	152,32
srčno popuščanje	83,02	97,63	181,26

Preglednica XVI: Stroški zdravljenja z drugimi priporočenimi zdravili (brez antagonistov beta) v EUR za prvo leto zdravljenja bolnika po miokardnem infarktu

	Slovenija	Velika Britanija	Nemčija
ACEI	180,18	240,10	82,24
acetilsalicilna kislina	12,57	19,81	13,73
klopidogrel	469,81	672,61	937,94
statini	234,10	219,66	267,24
skupaj:	896,66	1152,18	1315,92

Preglednica XVII: Stroški letnega zdravljenja z drugimi priporočenimi zdravili (brez antagonistov beta) v EUR za naslednja leta za bolnika po miokardnem infarktu

	Slovenija	Velika Britanija	Nemčija
ACEI	180,18	240,10	87,01
acetilsalicilna kislina	12,57	19,81	13,73
statini	234,10	219,66	267,24
skupaj:	426,85	479,74	378,98

Preglednica XVIII: Stroški enoletnega zdravljenja z drugimi priporočenimi zdravili (brez antagonistov beta) v EUR za bolnika s kroničnim srčnim popuščanjem

	Slovenija	Velika Britanija	Nemčija
ACEI	125,51	248,46	103,67
antagonisti AT II	451,51	529,96	596,36
diuretiki	32,13	96,49	70,57
antagonist aldosterona	137,63	168,64	189,94

Ker se zdravljenje bolnika s srčnim popuščanjem razlikuje glede na funkcionalni razred NYHA, smo preračunali še enoletne stroške z drugimi priporočenimi zdravili (brez antagonistov beta) (preglednica XIV).

Preglednica XIX: Stroški enoletnega zdravljenja z drugimi priporočenimi zdravili (brez antagonistov beta) v EUR za bolnika s kroničnim srčnim popuščanjem

	Slovenija	Velika Britanija	Nemčija
NYHA I	213,16	344,07	228,92
NYHA II	229,23	392,31	264,20
NYHA III	327,87	541,74	413,45
NYHA IV	327,87	541,74	413,45

4.3.2 Opredelitev stroškov bolnišničnega zdravljenja posameznih zapletov

Stroške bolnišničnega zdravljenja miokardnega infarkta, srčnega popuščanja in možganske kapi smo pridobili iz objavljenih farmakoekonomskih analiz oz. uradnih virov, kot so zdravstvene zavarovalnice.

Projekt HealthBASKET je za izračun bolnišničnih stroškov zdravljenja možganske kapi zajel 9 držav evropske unije in 50 bolnišnic, vključno z Nemčijo in Anglijo. Povprečni strošek bolnišnične obravnave možganske kapi je znašal 3.457 EUR v Nemčiji in 6.122 EUR v Angliji (podatki za leto 2005) [108]. Podatke za Anglijo smo posplošili za celo Veliko Britanijo.

Projekt HealthBASKET je za izračun bolnišničnih stroškov zdravljenja miokardnega infarkta zajel 9 držav evropske unije in 42 bolnišnic, vključno z Nemčijo in Anglijo. Povprečni strošek bolnišnične obravnave miokardnega infarkta je znašal 2.866,36 EUR v

Nemčiji in 5.013,64 EUR v Angliji (podatki za leto 2005) [109]. Podatke za Anglijo smo posplošili za celo Veliko Britanijo.

Zelo nazoren prikaz stroškov bolnišnične obravnave srčnega popuščanja v Nemčiji smo našli v farmakoekonomski analizi obravnave stroškovne učinkovitosti raziskave o koristih zdravljenja z ramiprilom. Stroški za leto 1999 so znašali 4.759 EUR [110].

Za Veliko Britanijo nismo našli ustrezne farmakoekonomske analize, ki bi obravnavala zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja. Zato smo ocenili strošek bolnišničnega zdravljenja zaradi srčnega popuščanja iz finančnega poročila Oddelka za zdravje iz Velike Britanije za obdobje 2006/07. Poprečni strošek je znašal 1.860,50 GBP [111].

Za Slovenijo smo stroške bolnišničnega zdravljenja za srčno popuščanje povzeli po diplomski nalogi [112], in sicer so v letu 2004 znašali 693.023,60 SIT. Strošek bolnišničnega zdravljenja možganske kapi smo povzeli po diplomski nalogi [113] in je bil v letu 2004 887.362,63 SIT. Oceno stroška bolnišničnega zdravljenja miokardnega infarkta smo preračunali iz stroškovne ocene obravnave iz leta 2006 [114]. Ta ocena je temeljila na predpostavki, da imajo vsi bolniki perkutano koronarno intervencijo. V literaturi, ki smo jo našli, različni avtorji navajajo, da je uporaba perkutane koronarne intervencije pri bolnikih z miokardnim infarktom od 7 do 74 % [109, 115, 116, 117, 118]. Zato smo v našem izračunu upoštevali bolj konzervativno oceno, da ima 34 % bolnikov perkutano koronarno intervencijo. Izračunano povprečno bolnišnično zdravljenje zaradi miokardnega infarkta je v letu 2006 znašalo 959.719,92 SIT.

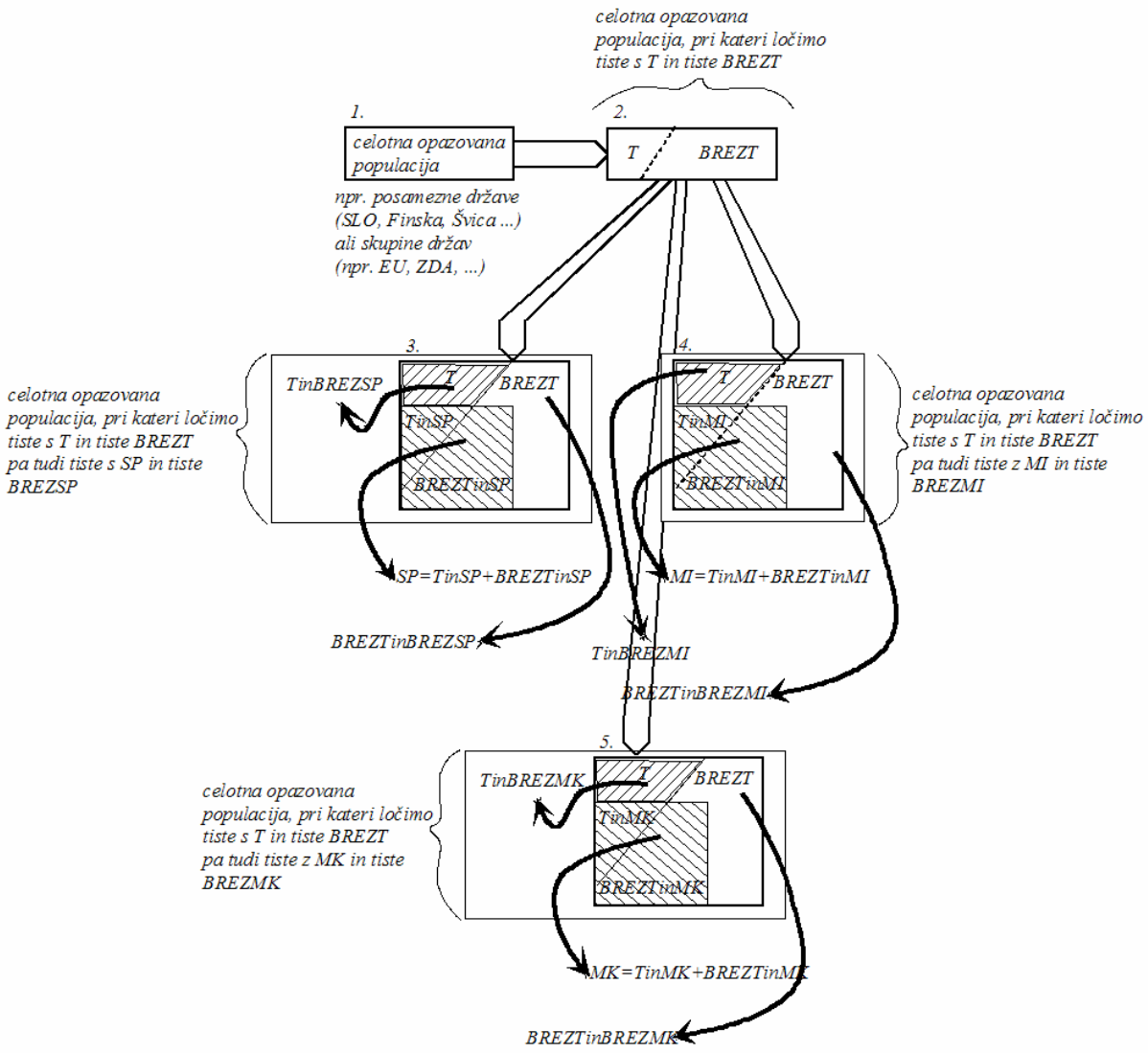
Povzetek stroškov enkratnega bolnišničnega zdravljenja posameznih zapletov po posameznih državah, pretvorjen na leto 2007, je zbran v preglednici XX.

Preglednica XX: Povzetek stroškov enkratnega bolnišničnega zdravljenja posameznih zapletov po posameznih državah v letu 2007 (upoštevajoč leto objave, inflacijo in pretvorbo na skupno valuto EUR)

	bolnišnično zdravljenje možganske kapi	bolnišnično zdravljenje miokardnega infarkta	bolnišnično zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja
Slovenija	4.038,93	4.157,79	3.154,38
Nemčija	3.600,17	2.985,07	5.386,56
Velika Britanija	6.418,36	5.246,92	2.718,68

4.4 Razvoj matematičnega modela in modeliranje

Pri razvoju matematičnega modela smo izhajali iz celotne populacije prebivalcev, ki smo jih razdelili na skupino oseb brez hipertenzije in skupino oseb s hipertenzijo. V naslednjem koraku smo obravnavali kronično srčno popuščanje. Tu smo celotno populacijo prebivalcev razdelili na štiri skupine: skupino bolnikov s srčnim popuščanjem in brez hipertenzije, skupino bolnikov s srčnim popuščanjem in hipertenzijo, skupino bolnikov s hipertenzijo brez srčnega popuščanja in skupino oseb brez srčnega popuščanja in brez hipertenzije. Podobno smo naredili tudi v naslednjih korakih pri obravnavi indikacije miokardnega infarkta in možganske kapi. Strukturo prve faze modeliranja prikazuje slika 13.



T – hipertenzija, BREZT – brez hipertenzije, TinBREZSP – hipertenzija brez srčnega popuščanja, TinSP – hipertenzija in srčno popuščanje, BREZTinSP – brez hipertenzije in srčnega popuščanja, TinMI – hipertnezija in miokardni infarkt, BREZTinMI – brez hipertenzije in brez miokardnega infarkta, TinMK – hipertenzija in možganska kap, BREZTinBREZMK – brez hipertenzije in brez možganske kapi

Slika 13: Struktura prve faze modeliranja

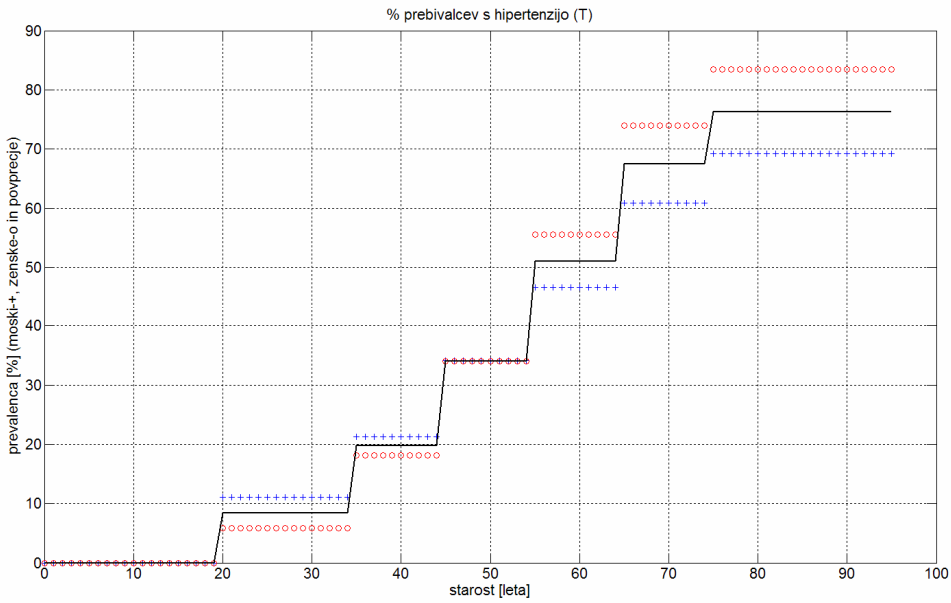
4.4.1 Modeliranje razmer pri hipertenziji

Izhodišče za modeliranje razmer pri hipertenziji predstavljajo prevalenčni podatki hipertenzije, navedeni v preglednici XXI [119]. V preglednici smo dodali izračun povprečnih vrednosti, ki smo jih uporabili pri razvoju modela.

Preglednica XXI: Prevalenca hipertenzije

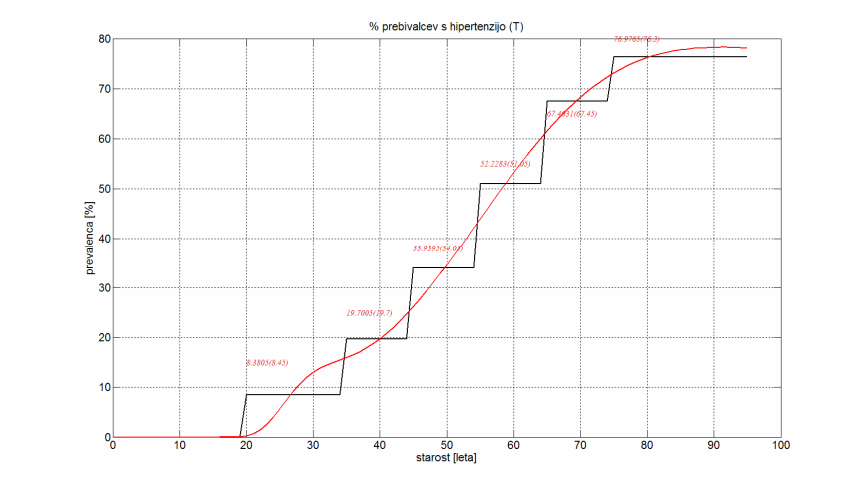
starost	moški [%]	ženske [%]	povprečje [%]
20−34	11,1	5,8	8,45
35−44	21,3	18,1	19,7
45−54	34,1	34,0	34,05
55−64	46,6	55,5	51,05
65−74	60,9	74,0	67,45
75 in več	69,2	83,4	76,3

Podatki iz preglednice XXI so grafično prikazani na sliki 14.



Slika 14: Grafični prikaz prevalenčnih podatkov za hipertenzijo

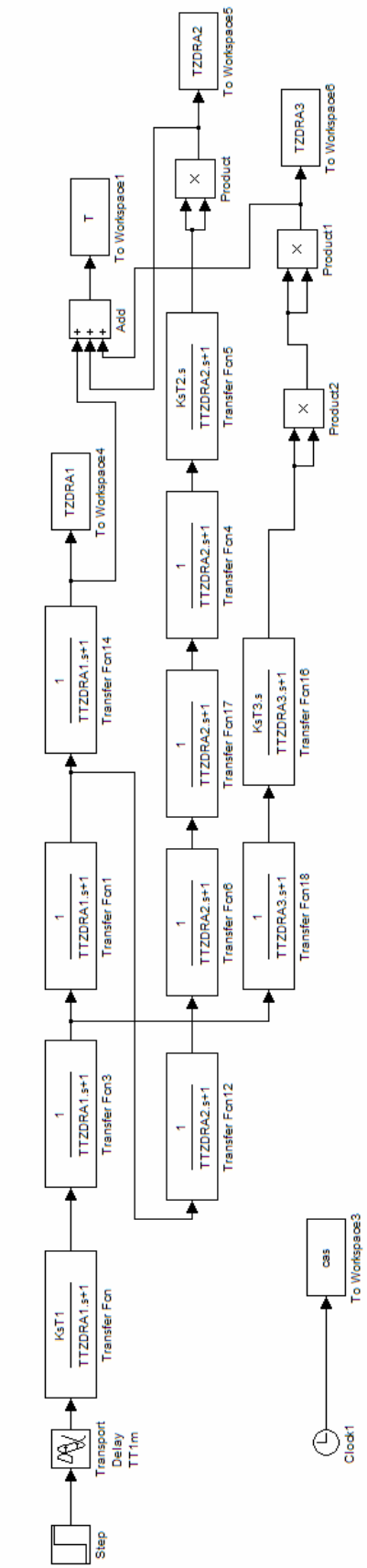
Opazovanje razmer na sliki 14 nas je pripeljalo do zaključka, da v resnici ne pričakujemo skokovitih sprememb, kot so vidne v posameznih starostnih skupinah, ampak bolezen zvezno napreduje v odvisnosti od staranja. Da bi ocenili dinamične lastnosti tovrstnih pojavov (časovnih konstant, ojačenja, linearnosti oz. nelinearnosti, časovne spremenljivosti ...) smo zgradili dinamični matematični model razvoja hipertenzije. Odziv modela je v primerjavi s prevalenčnimi podatki (srednjo izračunano vrednostjo) ilustriran na sliki 15. Razberemo lahko, da je prileganje zelo dobro, saj so v vsakem od opazovanih časovnih intervalov prikazane dosežene srednje vrednosti. Srednja vrednost napake modela v primerjavi z referenčnimi podatki je manj kot 0,35 %, kar je precej manj, kot pa znaša zanesljivost izhodiščnih informacij. Pričakujemo, da lahko takšna zvezna predstavitev tudi precej izboljša zanesljivost kvantitativnih ocen pogostosti obolevanja, saj smo v izračun vključili tudi starostni profil populacije, ki jo opazujemo.



Slika 15: Napovedi modela razvoja hipertenzije (zvezna krivulja) v primerjavi s prevalenčnimi podatki (stopničasta krivulja)

Simulacijski model razvoja hipertenzije je ilustriran na sliki 16, izbrane konstante modela pa so bile naslednje:

- TT1m = 15 [let] (mrtvi čas),
- KsT1 = 76,3 [%] (ojačenje),
- TTZDRA1 = 10,5 [let] (časovna konstanta),
- KsT2 = 2,51 [%] (ojačenje),
- TTZDRA2 = 7,7 [let] (časovna konstanta),
- KsT3 = 0,6708 [%] (ojačenje),
- TTZDRA3 = 2 [let] (časovna konstanta).



Slika 16: Simulacijski model razvoja hipertenzije v opazovani populaciji

4.4.1.1 Številčnost bolnikov s hipertenzijo in vrednotenje modela

Da bi določili številčnost bolnikov s hipertenzijo v Sloveniji, smo dodali prikazanim informacijam rezultate popisa prebivalstva, ki je bilo v Sloveniji izvedeno zadnjič leta 2003 [41]. Ker smo poznali delež bolnikov s hipertenzijo v celotnem življenjskem obdobju, poleg tega pa tudi število prebivalcev v odvisnosti od njihove starosti, smo lahko določili tudi številčni potek opazovanih bolnikov. Slikovne predstavitve številčnosti bolnikov s hipertenzijo v Sloveniji, Nemčiji in Veliki Britaniji so v dodatku (slike 1, 2, 3). Preglednica XXII prikazuje število bolnikov s hipertenzijo po posameznih državah glede na napovedi modela.

Preglednica XXII: Število bolnikov s hipertenzijo po posameznih državah glede na napovedi modela

	št. bolnikov s hipertenzijo glede na napoved modela	delež bolnikov s hipertenzijo v celotnem prebivalstvu glede na napoved modela
Slovenija	526.290	26,36 %
Nemčija	24.479.000	29,71 %
Velika Britanija	16.213.000	26,72 %

Glede na literaturne podatke so predstavljali bolniki s hipertenzijo v Nemčiji med 20,4 % [120] in 35,5 % [121] prebivalstva, v Veliki Britaniji med 22,9 % [122] in 38 % [121] prebivalstva. V Sloveniji so predstavljali bolniki s hipertenzijo 39,6 % prebivalstva v starosti med 25 in 65 let [123]. Glede na napovedi modela in podatkov iz literature smo model ocenili kot sprejemljiv, saj se napovedi nahajajo znotraj intervalov, ki jih najdemo v literaturi. To velja tudi v primeru Slovenije, čeprav ni razvidno na prvi pogled. Če v modelu upoštevamo le osebe, starejše od 30 let, dobimo rezultat, da je v tej populaciji 40 % bolnikov s hipertenzijo, kar se ujema z zgoraj navedenimi podatki.

4.4.1.2 Stroški zdravljenja bolnikov s hipertenzijo

Pri opredelitvi stroškov za zdravljenje hipertenzije so vpeljali naslednje predpostavke:

- Pri ljudeh s hipertenzijo predstavljajo stroške zdravljenja le sama zdravila, medtem ko v glavnem ni pričakovati, da bi nastopili stroški zaradi odsotnosti z dela, bolnišničnega zdravljenja, smrti ali invalidske upokojitve.
- Pri vrednotenju stroškov zdravljenja hipertenzije bomo v prvi fazi predpostavili, da so vsi bolniki s hipertenzijo zdravljeni z antagonisti beta.
- V izračunu stroškov smo zanemarili dejstvo, da so lahko med bolniki s hipertenzijo tudi bolniki s prebolelim miokardnim infarktom, srčnim popuščanjem ali z možgansko kapjo. Delež teh zapletov je v celotni populaciji bolnikov s hipertenzijo majhen in ne vpliva značilno na oceno stroškov zdravljenja.

Stroški optimalnega zdravljenja vseh bolnikov s hipertenzijo z antagonisti beta so zbrani v preglednici XXIII.

Preglednica XXIII: Ocena letnih stroškov optimalnega zdravljenja vseh bolnikov s hipertenzijo z antagonisti beta glede na napovedi modela po posameznih državah v EUR

	letni stroški zdravljenja hipertenzije z antagonisti beta	letni stroški zdravljenja hipertenzije z antagonisti beta na milijon prebivalcev (normirani stroški)
Slovenija	27.099.000	13.549.000
Nemčija	$2.314,3*10^6$	28.130.000
Velika Britanija	$838,510*10^6$	13.820.000

4.4.2 Modeliranje razmer pri srčnem popuščanju

Kot prvo izhodišče smo upoštevali prevalenco pojavljanja kroničnega srčnega popuščanja po starostnih skupinah, ki je prikazana v preglednici XXIV [124]. Podobno kot prej smo tudi sedaj dodali izračun povprečnih vrednosti, ki smo jih upoštevali neposredno pri modeliranju.

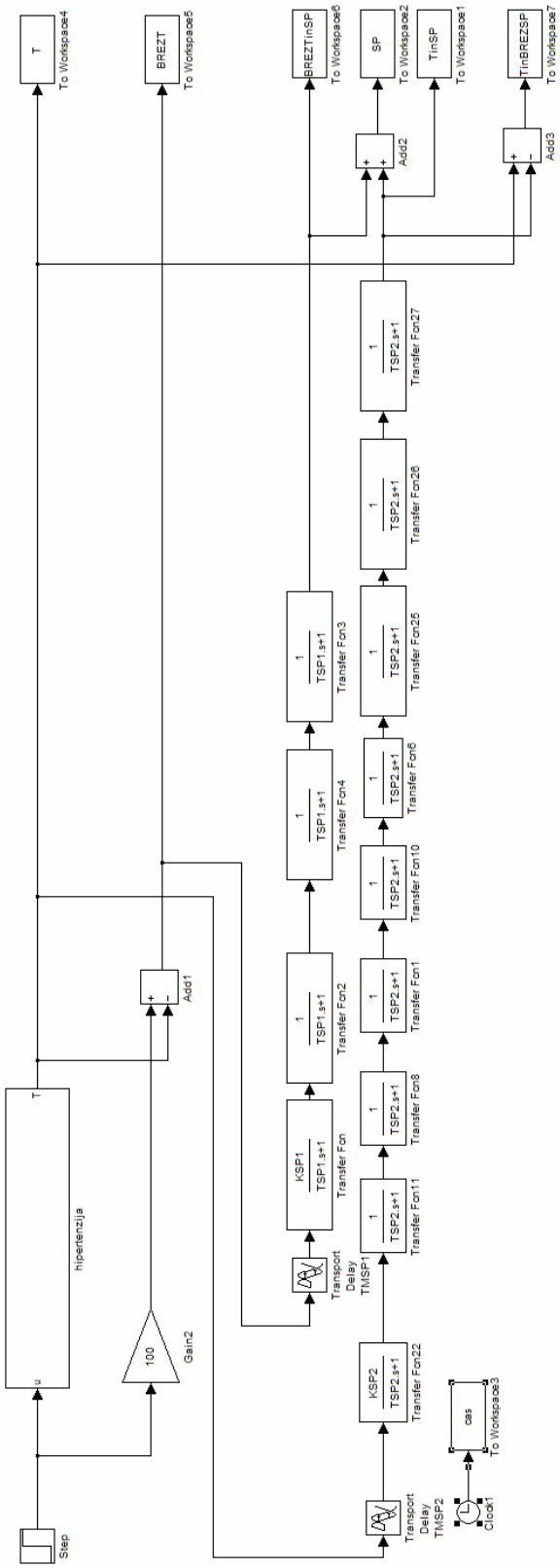
Preglednica XXIV: Prevalenca srčnega popuščanja

starost	moški (%)	ženske (%)	povprečno (%)
45−54	0,3	0,2	0,25
55−64	1,4	0,9	1,15
65−74	4,5	3,6	4,05
75−84	10,9	9,9	10,4

V model smo vključili tudi povezavo med hipertenzijo in srčnim popuščanjem. Raziskava v ZDA je pokazala, da je hipertenzija vzrok srčnega popuščanja pri 10,1 % bolnikov s srčnim popuščanjem [125].

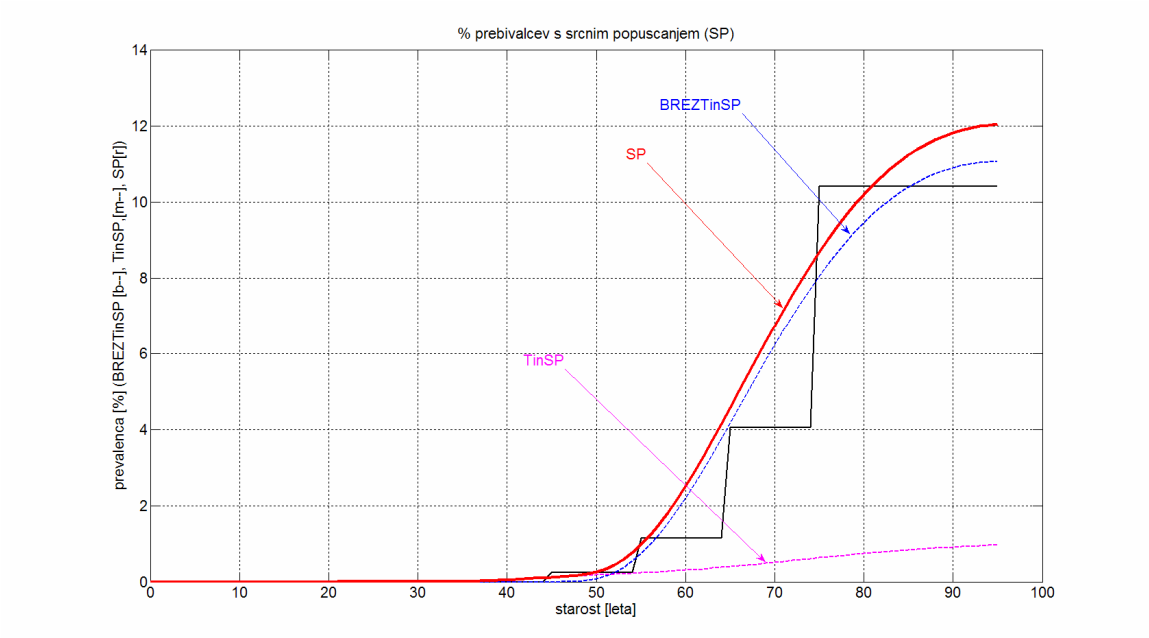
Ob upoštevanju prevalenčnih podatkov, prisotnosti hipertenzije in številčnosti bolnikov s srčnim popuščanjem smo razvili model srčnega popuščanja, ki je prikazan na sliki 17 in je bil opisan z naslednjimi konstantami modela:

- TMSP1 = 45 [let] (mrtvi čas) za tiste brez T,
- KSP1 = 0,13 [%] (ojačenje),
- TSP1 = 7 [let] (časovna konstanta),
- TMSP2 = 4 [leta] (mrtvi čas) za tiste s T,
- KSP2 = 0,013 [%] (ojačenje),
- TSP2 = 1,5 [leta] (časovna konstanta).



Slika 17: Simulacijski model razvoja srčnega popuščanja v opazovani populaciji

Grafično je rezultat modela prikazan na sliki 18.



Slika 18: Napovedi modela razvoja srčnega popuščanja (SP) (zvezna krivulja) v primerjavi s prevalenčnimi podatki (stopničasta krivulja); pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinSP) in tistimi s hipertenzijo (TinSP)

4.4.2.1 Številčnost bolnikov s srčnim popuščanjem in vrednotenje modela

Prikazane rezultate smo povezali s popisi prebivalcev v opazovanih treh državah in določili številčnost posameznih bolnikov s srčnim popuščanjem. Rezultati za posamezne države so prikazane v preglednici XXV.

Preglednica XXV: Številčnost bolnikov s srčnim popuščanjem (SP) po posameznih državah glede na napovedi modela

	število bolnikov s SP (in % glede na celotno opazovano populacijo)		Število bolnikov s SP, ki imajo hkrati tudi hiperzenzijo (in % glede na vse bolnike s SP)	
Slovenija	29.819	(1,49 %)	3.131,6	(10,50 %)
Nemčija	$1{,}5621\times10^{6}$	(1,90 %)	$1{,}5538\times10^{5}$	(9,95 %)
Velika Britanija	$9{,}9355\times10^{5}$	(1,64 %)	$1{,}0082\times10^{5}$	(10,15 %)

Delež bolnikov iz modela, ki imajo poleg srčnega popuščanja tudi hipertenzijo, se dobro ujema z literaturnimi podatki. Različni literaturni podatki navajajo, da je bila prevalenca srčnega popuščanja v Sloveniji med 1,5 % [126] in 2 % [127]; v Nemčiji 1,5 % [121] in v Veliki Britaniji med 1,5 % [122] in več kot 2 % [121]. Zato smo ocenili, da izdelani model dobro ocenjuje delež bolnikov s srčnim popuščanjem v celotni populaciji.

Slikovne predstavitve številčnosti bolnikov s srčnim popuščanjem v Sloveniji, Nemčiji in Veliki Britaniji so v dodatku (slike 4, 5, 6).

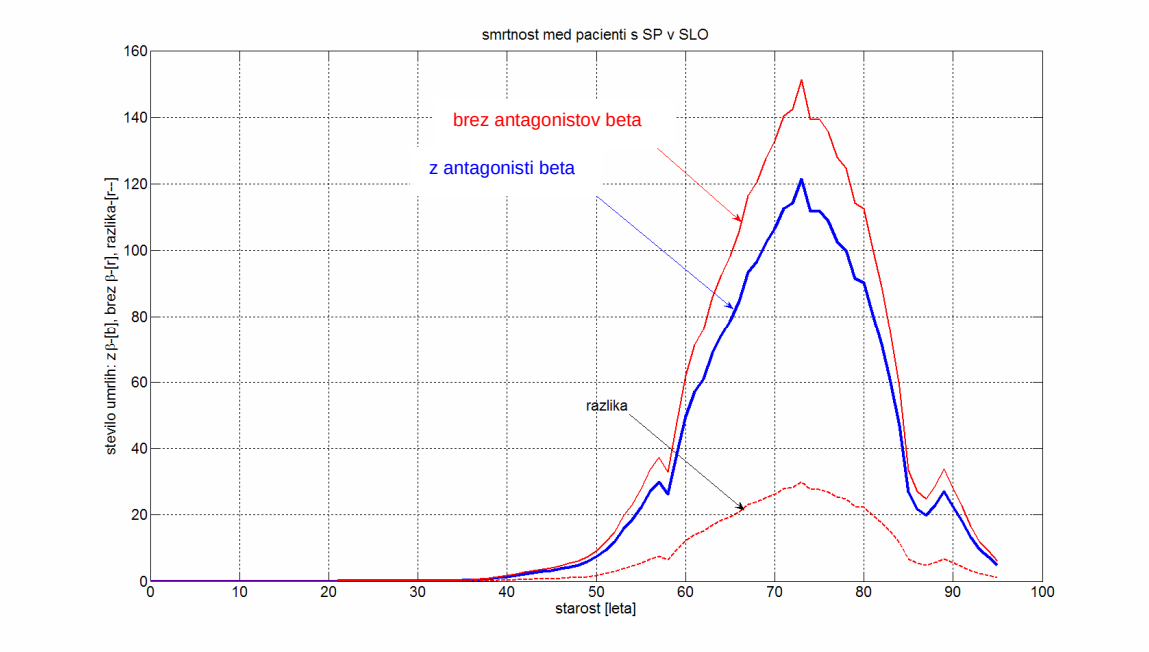
4.4.2.2 Učinkovitost antagonistov beta v preprečevanju zapletov pri bolnikih s srčnim popuščanjem glede na napovedi modela

Pri opredelitvi učinkovitosti zdravljenja smo upoštevali vpliv antagonistov beta na zmanjšanje števila bolnišničnega zdravljenja zaradi poslabšanja srčnega popuščanja in na zmanjšanje števila smrti med bolniki s srčnim popuščanjem. Model predstavlja situacijo, ko bi bili bolniki optimalno zdravljeni z antagonisti beta. Če antagonistov beta ne bi prejemali, bi se število bolnišničnih zdravljenj zaradi poslabšanja srčnega popuščanja kot tudi smrtnost povečala za 25 % (rezultati metaanalize; glej poglavje 4.1.3). Predpostavili smo, da se učinkovitost antagonistov beta pokaže pri bolnikih v funkcionalnih razredih NYHA II, III in IV. Bolnike s srčnim popuščanjem v funkcionalnim razredu NYHA I zdravimo z antagonisti beta le v primeru predhodnega miokardnega infarkta. Zato smo koristi antagonistov beta v tej skupini zanemarili.

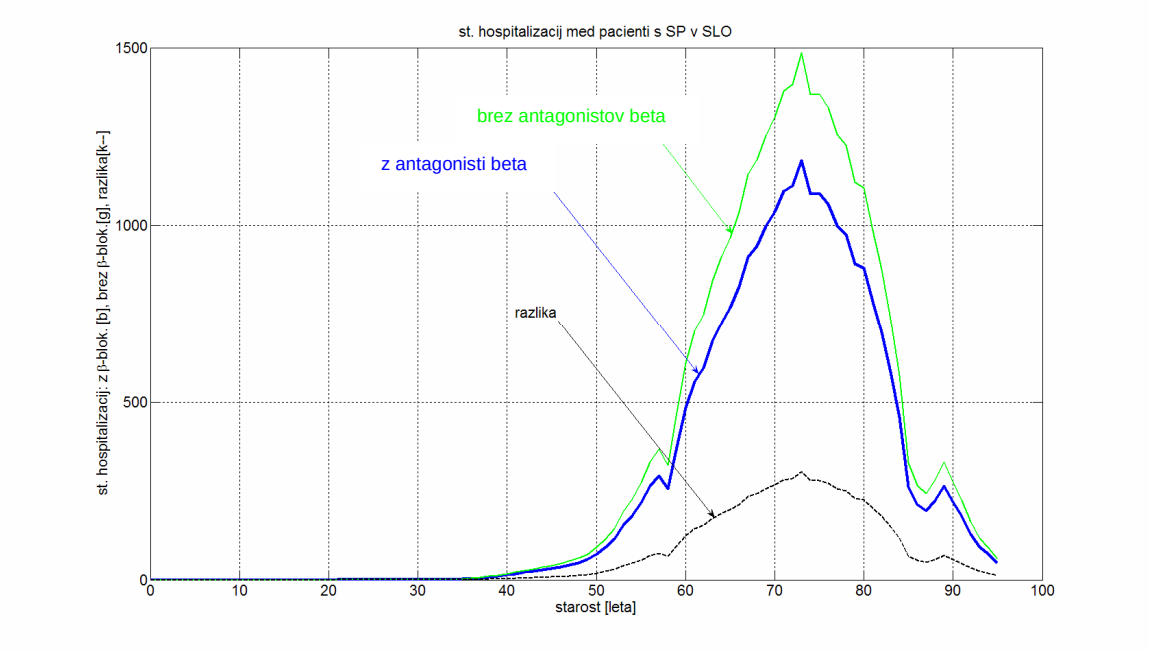
V okviru obravnave zdravljenja srčnega popuščanja smo upoštevali različno stopnjo umljivosti in bolnišničnih zdravljenj pri različnih funkcionalnih razredih srčnega popuščanja. V literaturi smo našli podatke o porazdelitvi bolnikov s srčnim popuščanjem, stopnjo smrti in bolnišničnega zdravljenja po funkcionalnih razredih, ko bolniki niso bili zdravljeni z antagonisti beta [128]. Ker smo predpostavili, da so vsi bolniki v modelu optimalno zdravljeni, vključno z uporabo antagonistov beta, smo zmanjšali tako stopnjo umljivosti kot tudi bolnišnično zdravljenje za 25 % pri funkcionalnih razredih NYHA II, III in IV, kar je odraz učinkovitosti antagonistov beta. Podrobnejši podatki, ki so bili uporabljeni pri modeliranju, so zbrani v preglednici XXVI. Grafično je učinek zdravljenja z antagonisti beta na umrljivost in število bolnišničnih zdravljenj v Sloveniji prikazan na slikah 19 in 20.

Preglednica XXVI: Zapleti v 12 mesecih pri zdravljenju z antagonisti beta ali brez zdravljenja z njimi

funkci-onalni razred po NYHA	začetna porazdelitev po NYHA (%)	smrti (%) na leto pri bolnikih, zdravljenih brez antagonistov beta	smrti (%) na leto pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti beta	bolnišnično zdravljenje (%) na leto pri bolnikih, zdravljenih brez antagonistov beta	bolnišnično zdravljenje (%) na leto pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti beta	št. bol. zdravljenj, (če so bili zdravljeni v bolnišnici) na leto
I	38	6	6	26	26	2
II	34	8	6	40	30	3
III	23	14	10,5	40	30	3
IV	5	56	42	100	75	4



Slika 19: Smrtnost bolnikov s srčnim popuščanjem (SP) v Sloveniji (SLO), če ne bi bili zdravljeni (rdeča krivulja) oz. bi bili zdravljeni z antagonisti beta (modra krivulja) ter razlika obeh potekov (črtkana krivulja) glede na napovedi modela



Slika 20: Število bolnišničnih zdravljenj med bolniki s srčnim popuščanjem (SP) v Sloveniji (SLO), če ne bi bili zdravljeni (zelena krivulja) oz. bi bili zdravljeni z antagonisti beta (modra krivulja) ter razlika obeh potekov (črtkana krivulja) glede na napovedi modela

Preglednica XXVII podaja napovedi modela glede števila bolnišničnih zdravljenj v primeru optimalnega zdravljenja bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta in v primeru nezdravljenja z antagonisti beta. Optimalno zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta bi tako lahko v Sloveniji preprečilo 6.590 primerov bolnišničnega zdravljenja zaradi poslabšanja srčnega popuščanja in 651,5 smrti letno.

Preglednica XXVII: Število bolnišničnih zdravljenj in smrti med bolniki s srčnim popuščanjem, zdravljenimi z antagonisti beta oz. brez, v enem letu po posameznih državah glede na napovedi modela

	število bolnišničnih zdravljenj ob zdravljenju z antagonisti beta	število bolnišničnih zdravljenj brez zdravljenja z antagonisti beta	število bolnišničnih zdravljenj, ki jih preprečimo, če zdravimo bolnike z antagonisti beta	število smrti ob zdravljenju z antagonisti beta	število smrti brez zdravljenja z antagonisti beta	število smrti, ki jih preprečimo, če zdravimo bolnike z antagonisti beta
Slovenija	25.622	32.252	6.590	2.635	3.286,5	651,5
Nemčija	1.344.400	1.689.630	345.230	138.010	172.142	34.132
Velika Britanija	855.050	1.074.620	219.570	87.780	109.489	21.709

4.4.2.3 Stroški zdravljenja bolnikov s srčnim popuščanjem glede na napovedi modela

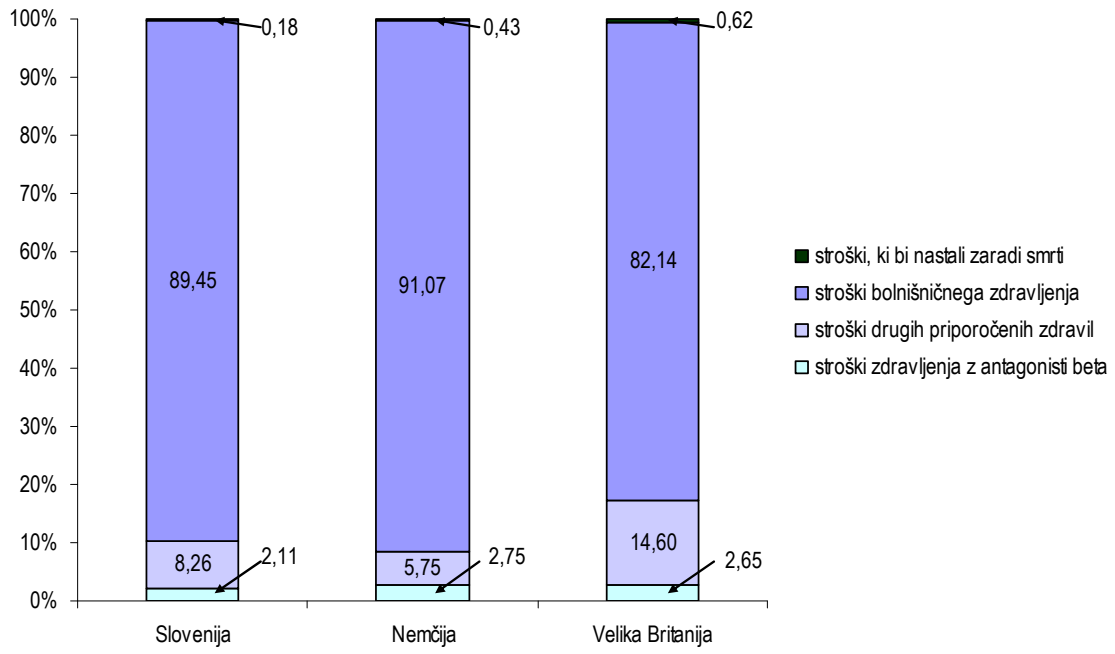
Predpostavili smo, da smo vse bolnike s srčnim popuščanjem zdravili optimalno (z antagonisti beta ali drugimi zdravili, ki jih priporočajo smernice). Pri zdravljenju z antagonisti beta smo upoštevali, da bi se v funkcionalnih razredih NYHA II, III in IV zdravili vsi bolniki, v funkcionalnem razredu I pa je 40 % bolnikov (tisti, ki so doživeli miokardni infarkt). V okviru izračuna stroškov zdravljenja srčnega popuščanja smo upoštevali, da se zdravljenje tudi z drugimi priporočenimi zdravili razlikuje glede na funkcionalni razred, v katerem se bolnik nahaja.

Ocenili smo tudi letne stroške bolnišničnega zdravljenja poslabšanja srčnega popuščanja in letne stroške zaradi smrtnosti med bolniki s srčnim popuščanjem. Podatki so zbrani v preglednici XXVIII.

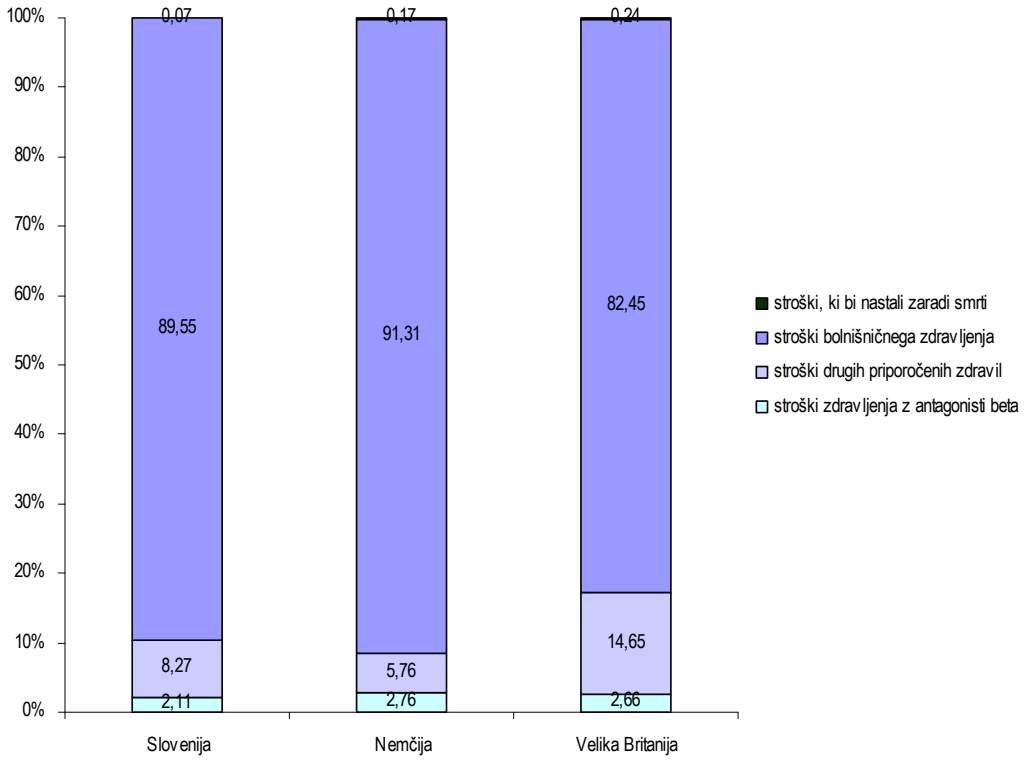
Preglednica XXVIII: Ocena letnih stroškov optimalnega zdravljenja z antagonisti beta vseh bolnikov s srčnim popuščanjem glede na napovedi modela po posameznih državah v EUR

	stroški zdravljenja z antagonisti beta	stroški zdravljenja z drugimi priporoče-nimi zdravili	stroški bolnišni-čnega zdravljenja	stroški, nastali zaradi smrti	skupni stroški	skupni stroški na milijon prebivalcev
Slove-nija	$1{,}9111\times10^{6}$	$7{,}4768\times10^{6}$	$80{,}947\times10^{6}$	162.910 (izr 1) 63.194 (izr 2)	$90{,}4978\times10^{6}$ oz. $90{,}398\times10^{6}$	$45{,}33\times10^{6}$ oz. $45{,}28\times10^{6}$
Nemčija	$218{,}59\times10^{6}$	$4{,}5705\times10^{8}$	$7{,}2414\times10^{9}$	$34{,}003\times10^{6}$ (izr 1) $13{,}19\times10^{6}$ (izr 2)	$7951{,}043\times10^{6}$ oz. $7930{,}23\times10^{6}$	$96{,}49\times10^{6}$ oz. $96{,}24\times10^{6}$
Velika Britanija	$74{,}884\times10^{6}$	$4{,}1314\times10^{8}$	$2{,}3246\times10^{9}$	$17{,}564\times10^{6}$ (izr 1) $6{,}8131\times10^{6}$ (izr 2)	$2830{,}188\times10^{6}$ oz. $2819{,}437\times10^{6}$	$46{,}57\times10^{6}$ oz. $46{,}39\times10^{6}$

Delež posameznih skupin stroškov je prikazan na slikah 21 in 22.



Slika 21: Delež posameznih skupin letnih stroškov za posamezne države v primeru, ko je bil strošek, nastal zaradi smrti, narejen po izračunu 1.



Slika 22: Delež posameznih skupin letnih stroškov za posamezne države v primeru, ko je bil strošek, nastal zaradi smrti, narejen po izračunu 2.

Če antagonistov beta ne bi uporabljali optimalno, bi se pri bolnikih s srčnim popuščanjem povečalo število smrti in bolnišničnih zdravljenj zaradi poslabšanja srčnega popuščanja. S tem bi se povečali tudi letni stroški. Povečanje letnih stroškov ob nezdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta so prikazani v preglednici XXIX.

Preglednica XXIX: Ocena povečanja letnih stroškov ob nezdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta zaradi povečanega števila bolnišničnega zdravljenja in povečanega števila smrti po državah v EUR

	letno povečanje stroškov, nastalih zaradi smrti, če bolniki ne bi bili zdravljeni z antagonisti beta	letno povečanje stroškov bolnišničnega zdravljenja, če bolniki ne bi bili zdravljeni z antagonisti beta
Slovenija	40.290	$20{,}787\times10^{6}$
Nemčija	$8{,}4092\times10^{6}$	$1{,}8596\times10^{9}$
Velika Britanija	$4{,}3438\times10^{6}$	$5{,}9695\times10^{8}$

4.4.3 Modeliranje razmer pri miokardnem infarktu

Izhodišče modeliranja te bolezni je bila prevalenca pojavljanja miokardnega infarkta po starostnih skupinah, ki je navedena v preglednici XXX [124]. Pri modeliranju smo upoštevali povprečno vrednost pojavljanja te bolezni.

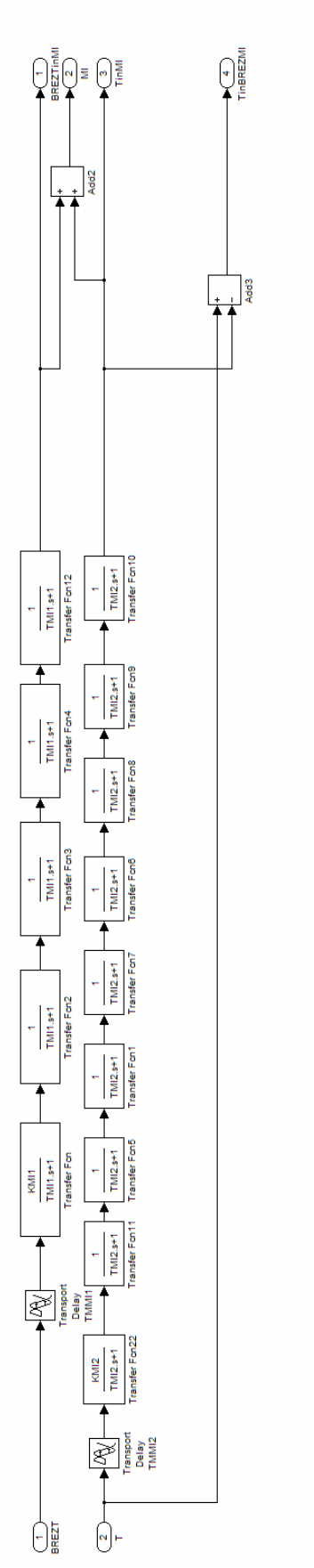
Preglednica XXX: Prevalenca miokardnega infarkta po starostnih skupinah

starost	moški (%)	ženske (%)	povprečno (%)
35−44	0,8	0,3	0,55
45−54	2,2	0,8	1,5
55−64	6,7	2,1	4,4
65−74	12,1	4,2	8,15
75 in več	15,7	8,1	11,9

V model smo vključili tudi povezavo med hipertenzijo in miokardnim infarktom. Nedavna raziskava je ocenila, da je 22 % miokardnih infarktov v zahodni Evropi in 25 % v srednji in vzhodni Evropi povezanih s hipertenzijo v medicinski anamnezi [129]. Zato smo v nadaljevanju vpeljali predpostavko, da bi lahko 23,5 % bolnikov z miokardnim infarktom imelo tudi hipertenzijo.

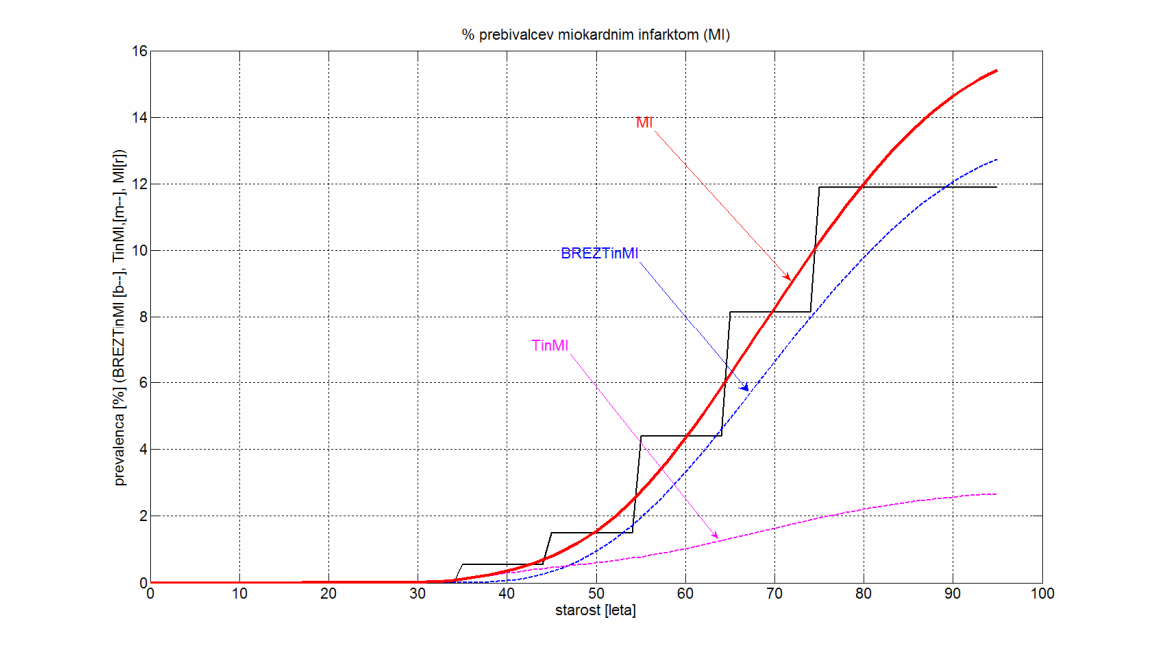
Razvili smo simulacijski model (slika 23), ki ga so opisale naslednje konstante modela:

- TMMI1 = 30,
- KMI1 = 0,18,
- TMI1 = 10,
- KMI2 = 0,035,
- TMI2 = 1,5.



Slika 23: Simulacijski model miokardnega infarkta

Grafično je rezultat modela prikazan na sliki 24.



Slika 24: Napovedi modela razvoja miokardnega infarkta (MI) (zvezna krivulja) v primerjavi s prevalenčnimi podatki (stopničasta krivulja); pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinMI) in tistimi s hipertenzijo (TinMI).

4.4.3.1 Številčnost bolnikov z miokardnim infarktom in vrednotenje modela

Prikazane rezultate smo povezali s popisi prebivalcev v opazovanih treh državah in določili številčnost bolnikov. Rezultati za posamezne države so prikazani v preglednici XXXI.

Preglednica XXXI: Številčnost bolnikov z miokardnim infarktom (MI) po posameznih državah glede na napovedi modela

	številčnost bolnikov z MI (in vrednost v % glede na celotno populacijo)		število bolnikov MI, ki imajo hkrati tudi hipertenzijo (ter % hipertonikov v skupini MI)	
Slovenija	43.531	(2,18 %)	10.383	(23,85 %)
Nemčija	$2{,}209\times10^{6}$	(2,68 %)	$5{,}0849\times10^{5}$	(23,02 %)
Velika Britanija	$1{,}4233\times10^{6}$	(2,35 %)	3.3072×10^{5}	(23,23 %)

Iz navedenih podatkov iz modela vidimo dobro ujemanje modela v napovedovanju števila bolnikov z miokardnim infarktom in hipertenzijo z literaturnimi podatki. V literaturi smo zasledili, da je prevalenca miokardnega infarkta v Veliki Britaniji 2,32 % [42, 129], kar se ujema z napovedmi iz modela. Slikovne predstavitve številčnosti bolnikov z miokardnim infarktom v Sloveniji, Nemčiji in Veliki Britaniji so v dodatku (slike 7, 8, 9).

4.4.3.2 Učinkovitost antagonistov beta v preprečevanju zapletov pri bolnikih po miokardnem infarktu glede na napovedi modela

Pri učinkovitosti zdravljenja smo upoštevali vpliv antagonistov beta na zmanjšanje števila bolnišničnih zdravljenj zaradi reinfarkta in na zmanjšanje števila smrti med bolniki z miokardnim infarktom. Model je predstavljal situacijo, ko so bili bolniki optimalno zdravljeni z antagonisti beta (vsi bolniki po miokardnem infarktu so bili zdravljeni z antagonisti beta). Če antagonistov beta ne bi prejemali, bi se število reinfarktov povečalo za 27 % in smrtnost za 21 % (rezultati metaanalize; glej poglavje 4.1.2).

Celotni model izračunavanja je temeljil na časovnem obdobju enega leta. Zato smo za nadaljnje izračune potrebovali opredelitev deleža bolnikov, ki lahko v enem letu opazovanja doživijo prvi miokardni infarkt ali reinfarkt. V ta namen smo upoštevali naslednje informacije in predvidevanja:

Za Veliko Britanijo smo našli ocene, da se letno pojavi 78.000 miokardnih infarktov med moškimi in 59.000 med ženskami, kar znaša skupaj 146.000 miokardnih infarktov. Prevalenca miokardnega infarkta je bila ocenjena na 1.400.000 bolnikov [129]. Iz tega smo sklepali, da lahko znotraj prevalence miokardnega infarkta nov miokardni infarkt predstavlja 10,43 %.

Podatki za ZDA za 2005 so pokazali, da je imelo 600.000 Američanov prvi miokardni infarkt in 320.000 Američanov reinfarkt. Prevalenca je bila ocenjena na 8.100.000 bolnikov [130]. Iz tega smo sklepali, da lahko znotraj prevalence miokardnega infarkta nov miokardni infarkt predstavlja 7,41 % bolnikov, reinfarkt pa 3,95 %, skupaj je to 11,36 %.

Na osnovi zgoraj navedenih izračunov smo za modeliranje predpostavili naslednje. Znotraj napovedanega števila bolnikov z miokardnim infarktom smo predpostavili, da je imelo 11 % bolnikov miokardni infarkt v enem letu. Od tega je 7,15 % teh ljudi doživelo prvi miokardni infarkt, 3,85 % pa reinfarkt. Pri teh bolnikih smo predpostavili, da so bili enkrat bolnišnično zdravljeni.

Opredeliti je bilo potrebno tudi stopnjo umrljivosti bolnikov po miokardnem infarktu. Upoštevali smo naslednje informacije in predvidevanja. Podatki iz raziskav, kjer bolniki niso bili zdravljeni z antagonisti beta, kažejo, da lahko letno umre 5 % bolnikov po miokardnem infarktu [131]. Zato smo pri modeliranju upoštevali 4 % letno umrljivost.

Preglednica XXXII podaja napovedi modela glede števila bolnišničnih zdravljenj v primeru optimalnega zdravljenja bolnikov po miokardnem infarktu z antagonisti beta in v primeru nezdravljenja z antagonisti beta. Optimalno zdravljenje bolnikov po miokardnem infarktu z antagonisti beta bi tako lahko v Sloveniji preprečilo 452,5 primerov bolnišničnega zdravljenja reinfarkta in 366 smrti letno.

Preglednica XXXII: Število bolnišničnih zdravljenj in smrti med bolniki z miokardnim infarktom, zdravljenimi z antagonisti beta ali brez, v enem letu po posameznih državah glede na napovedi modela

	število bolnišničnih zdravljenj zaradi reinfarkta ob zdravljenju z antagonisti beta	število bolnišni-čnih zdravljenj zaradi reinfarkta brez zdravljenja z antagonisti beta	število bolnišničnih zdravljenj zaradi reinfarkta, ki jih preprečimo, če zdravimo bolnike z antagonisti beta	število smrti ob zdravljenju z antagonisti beta	število smrti brez zdravljenja z antagonisti beta	število smrti, ki jih preprečimo, če zdravimo bolnike z antagonisti beta
Slovenija	1.676	2.128,5	452,5	1.741,2	2.107,2	366
Nemčija	85.046	108.008	22.962	88.358	106.913	18.555
Velika Britanija	54.797	69.592	14 795	56.933	688.889	11.956

4.4.3.3 Stroški zdravljenja bolnikov po miokardnem infarktu glede na napovedi modela

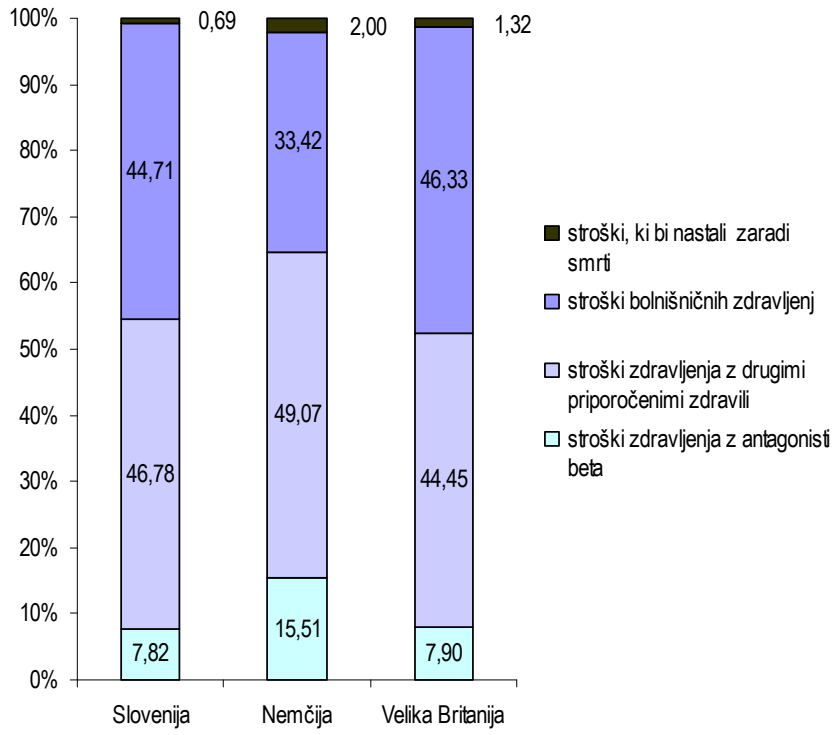
Predpostavili smo, da so vsi bolniki po miokardnem infarktu ves čas optimalno zdravljeni z antagonisti beta in tudi z drugimi zdravili, ki jih priporočajo smernice (zaviralci ACE, statini, acetilsalicilna kislina). Predpostavili smo tudi, da prvo leto po miokardnem infarktu zdravimo bolnike dodatno s klopidogrelom.

Za bolnike, ki so doživeli prvi infarkt ali reinfarkt smo predpostavili, da so bili bolnišnično zdravljeni. Ocenili smo letne stroške bolnišničnega zdravljenja miokardnega infarkta in letne stroške zaradi smrtnosti med bolniki z miokardnim infarktom. Podatki so zbrani v preglednici XXXIII.

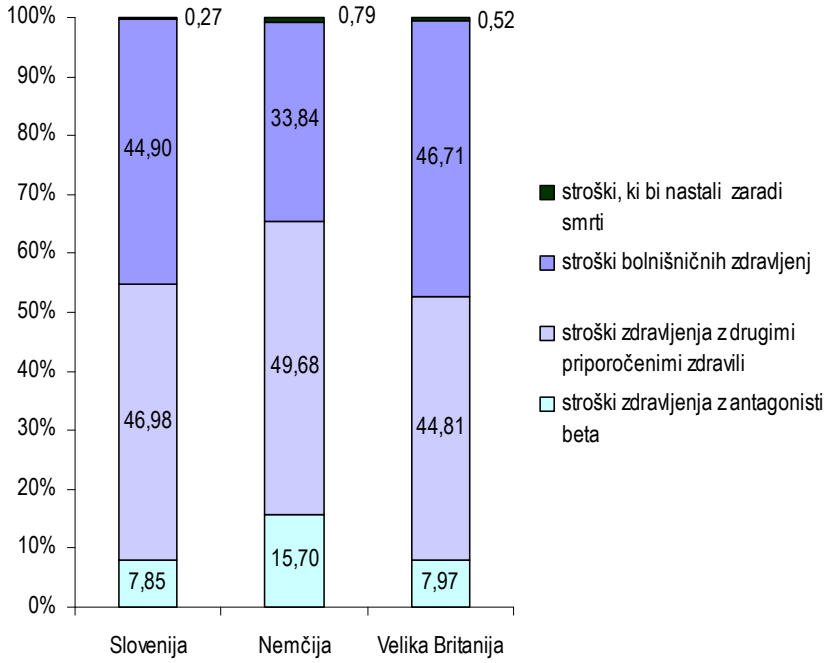
Preglednica XXXIII: Ocena letnih stroškov optimalnega zdravljenja z antagonisti beta za vse bolnike z miokardnim infarktom glede na napovedi modela po posameznih državah v EUR

	stroški zdravljenja z antagonisti beta	stroški zdravljenja z drugimi priporoče-nimi zdravili	stroški bolnišni-čnih zdravljenj	stroški, nastali zaradi smrtnosti	skupni stroški	skupni stroški na milijon prebivalcev
Sloveni-ja	$3{,}4829\times10^{6}$	$20{,}831\times10^{6}$	$19{,}909\times10^{6}$	$3{,}0675\times10^{5}$ (izr1) $1{,}1899\times10^{5}$ (izr2)	$44{,}52965\times10^{6}$ oz. $44{,}34189\times10^{6}$	$22{,}30\times10^{6}$ oz. $22{,}21\times10^{6}$
Nemčija	$3{,}3647\times10^{8}$	$1{,}0648\times10^{9}$	$7{,}2533\times10^{8}$	$4{,}3433\times10^{7}$ (izr1) $1{,}6848\times10^{7}$ (izr2)	$2170{,}033\times10^{6}$ oz. $2143{,}448\times10^{6}$	$26{,}33\times10^{6}$ oz. $26{,}01\times10^{6}$
Velika Britanija	$1{,}4017\times10^{8}$	$7{,}8811\times10^{8}$	$8{,}2149\times10^{8}$	$2{,}3446\times10^{7}$ (izr1) $9{,}0946\times10^{6}$ (izr2)	$1773{,}216\times10^{6}$ oz. $1758{,}646\times10^{6}$	$29{,}18\times10^{6}$ oz. $28{,}94\times10^{6}$

Delež posameznih skupin stroškov je prikazan na slikah 25 in 26.



Slika 25: Delež posameznih skupin letnih stroškov za posamezne države v primeru, ko smo izračunali strošek, nastal zaradi smrti, po izračunu 1.



Slika 26: Delež posameznih skupin letnih stroškov za posamezne države v primeru, ko smo izračunali strošek, nastal zaradi smrti, po izračunu 2.

Če bolniki z miokardnim infarktom ne bi bili zdravljeni z antagonisti beta, bi lahko v populaciji bolnikov z miokardnim infarktom prišlo do povečanja tako števila reinfarktov kot smrti. S tem bi se povečali tudi letni stroški. Povečanje letnih stroškov ob nezdravljenju bolnikov z miokardnim infarktom z antagonisti beta je prikazano v preglednici XXXIV.

Preglednica XXXIV: Ocena povečanja letnih stroškov ob nezdravljenju bolnikov z miokardnim infarktom z antagonisti beta zaradi povečanega števila bolnišničnih zdravljenj reinfarkta in povečanega števila smrti po državah v EUR

	letno povečanje stroškov bolnišničnega zdravljenja reinfarkta v primeru, da bolniki ne bi bili zdravljeni z antagonisti beta	letno povečanje stroškov zaradi smrti v primeru, da bolniki ne bi bili zdravljeni z antagonisti beta
Slovenija	$1{,}8814*10^6$	64.417
Nemčija	$68{,}543*10^6$	$9{,}1209*10^6$
Velika Britanija	$77{,}631*10^6$	$4{,}9236*10^6$

4.4.4 Modeliranje razmer pri možganski kapi

Osnovo modeliranju so predstavljani prevalenčni podatki pojavljanja možganske kapi po starostnih skupinah, zbrani v preglednici XXXV [132].

Preglednica XXXV: Prevalenca možganske kapi

starost	delež ljudi z možgansko kapjo [%]
20−34	0,35
35−44	0,95
45−54	1,65
55−64	3,0
65−69	6,4
70−74	6,4
75−79	12,0
80−85	12,0
85 in več	12,0

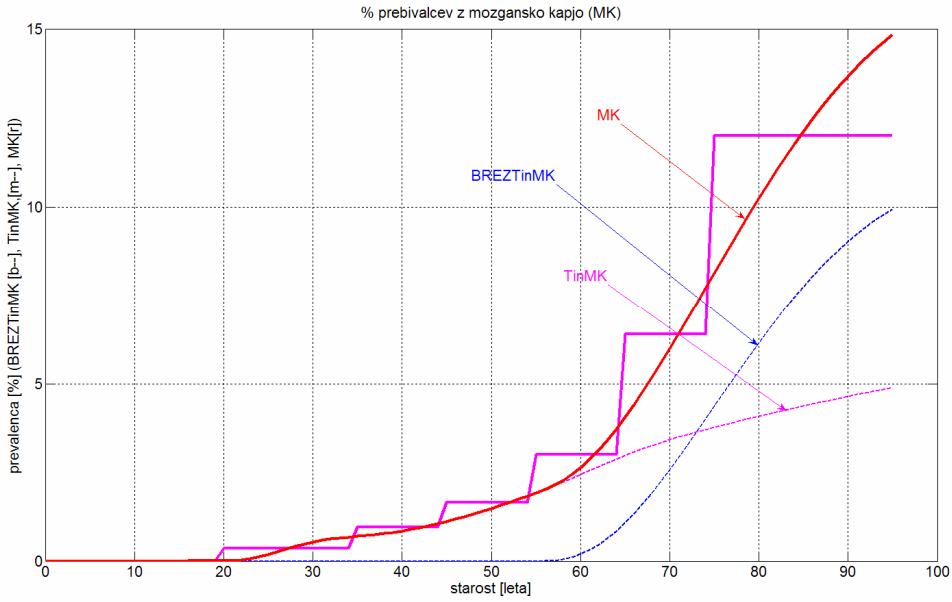
Pri nadaljnji gradnji modela smo opredelili tudi povezavo med hipertenzijo in možgansko kapjo. V člankih smo našli različne podatke o pogostosti hipertenzije pri bolnikih z možgansko kapjo (od 52 do 75 %) [133, 134]. Na osnovi tega smo se odločili, da bomo v modelu predpostavili, da se hipertenzija pojavlja pri približno 67 % bolnikov z možgansko kapjo.

Razvili smo simulacijski model (slika 27), katerega parametri so:

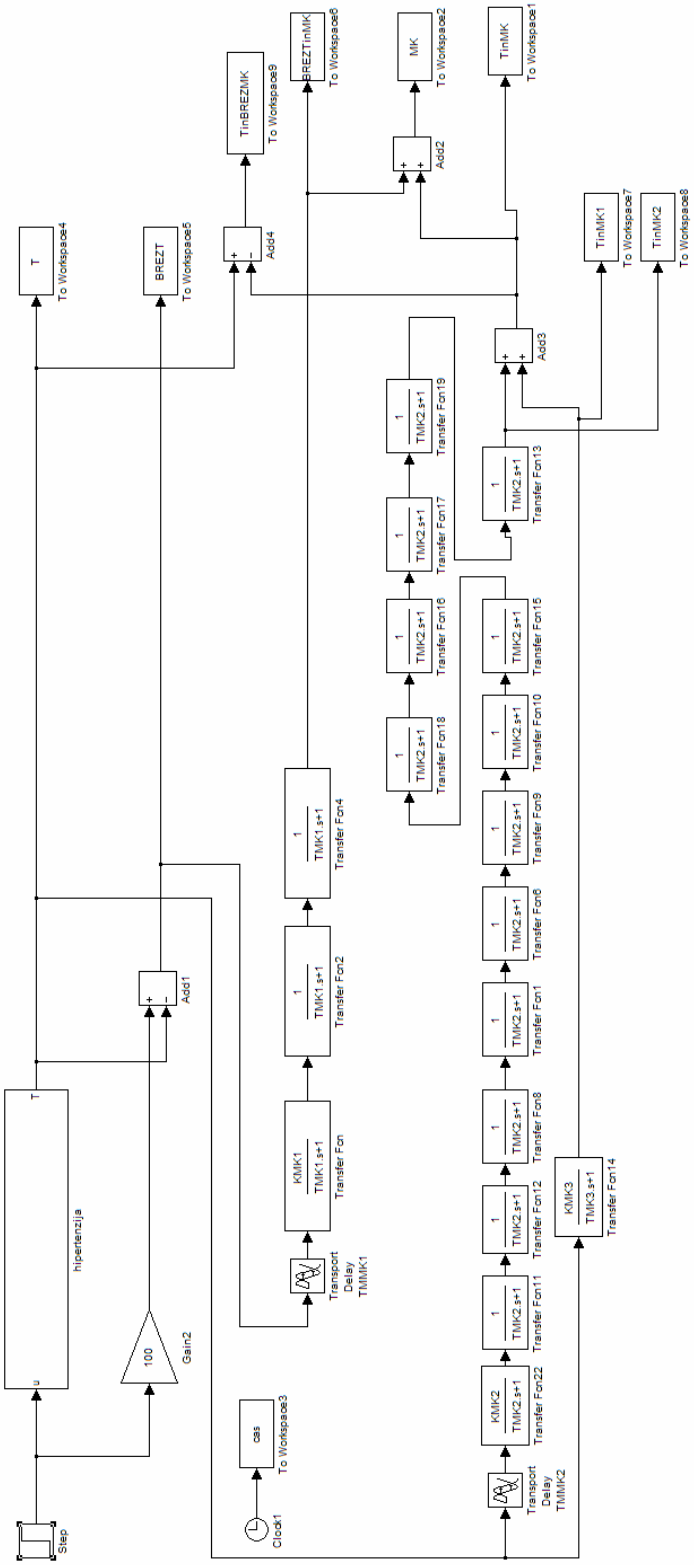
- TMMK1 = 55 [mrtvi čas],
- KMK1 = 0,135 [ojačenje],
- TMK1 = 10 [čas. konstanta],
- KMK2 = 0,0275 [ojačenje],
- KMK2 = 0,105 [ojačenje],
- TMK2 = 1,2 [čas. konstanta],

- KMK3 = 0,045 [ojačenje],
- TMK3 = 1 [čas. konstanta].

Grafično je rezultat modela prikazan na sliki 28.



Slika 28: Napovedi modela razvoja možganske kapi (MK) (zvezna krivulja) v primerjavi s prevalenčnimi podatki (stopničasta krivulja); pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinMK) in tistimi s hipertenzijo (TinMK).



Slika 27: Simulacijski model razvoja možganske kapi

4.4.4.1 Številčnost bolnikov z možgansko kapjo in vrednotenje modela

Model nam je omogočil napovedi številčnosti bolnikov z možgansko kapjo v posameznih državah (podatki so zbrani v preglednici XXXVI).

Preglednica XXXVI: Številčnost bolnikov z možgansko kapjo (MK) po posameznih državah glede na napovedi modela

	število bolnikov z MK (% glede na celotno opazovano populacijo)		število bolnikov z MK, ki imajo hkrati tudi hipertenzijo (% glede na celotno opazovano populacijo)	
Slovenija	36.801	(1,84 %)	24.607	(1,23 %)
Nemčija	$1{,}8452\times10^6$	(2,24 %)	$1{,}163\times10^6$	(1,41 %)
Velika Britanija	$1{,}2036\times10^6$	(1,98 %)	766.960	(1,26 %)

V literaturi so zasledili, da se možganska kap pojavlja pri 2,4 % moških in 2,2 % ženskah v Angliji [135], pri čemer se moramo zavedati, da je zanesljivost tega podatka nekoliko manjša. Pridobljen je iz raziskave, ki se zajemala majhen delež populacije Anglije. Ocenili smo, da se napovedi modela dobro ujemajo z drugimi literaturnimi podatki o pojavljanju možganske kapi v populaciji.

Slikovne predstavitve številčnosti bolnikov z možgansko kapjo v Sloveniji, Nemčiji in Veliki Britaniji so v dodatku (slike 10, 11, 12).

4.4.4.2 Stroški zdravljenja bolnikov z možgansko kapjo

Ker nas je zanimala možganska kap le z vidika zapleta hipertenzije smo v tem poglavju opredelili le strošek bolnišničnega zdravljenja možganske kapi kot prvega neposrednega stroška možganske kapi. Pri tem smo predpostavili, da bi bil vsak bolnik, ki je doživel možgansko kap tudi enkrat zdravljen v bolnišnici.

V celotnem modeliranju stroškov smo obravnavali enoletne stroške, ki bi lahko nastali ob optimalnem zdravljenju posameznih bolezni. V ta namen smo morali v (iz modela dobljeni) populaciji bolnikov z možgansko kapjo opredeliti delež bolnikov, ki so v povprečju letno prvič doživeli možgansko kap. Našli smo naslednje podatke:

Podatki za ZDA so kazali, da je v letu 2005 približno 600.000 ljudi doživelo prvo možgansko kap, 180.000 pa ponovno možgansko kap. Prevalenca za to leto je bila ocenjena na 5.800.000 ljudi [130]. Iz tega smo sklepali, da znotraj prevalence možganske kapi prva možgansko kap predstavlja 10,35 % bolnikov, ponovna možgansko kap pa 3,10 % (skupaj 13,45 %). Ob pregledu evropskih podatkov smo ugotovili, da je prva možganska kap predstavljala od 65 do 81 % vseh letno odkritih primerov bolnikov z možgansko kapjo [136, 137, 138].

Na osnovi teh podatkov smo za model predpostavili naslednje: med napovedanimi bolniki z možgansko kapjo iz modela je bilo 13,45 % takih, ki so možgansko kap doživeli v zadnjem letu. Med temi jih je bilo v povprečju 73 % takšnih, ki so možgansko kap doživeli prvič.

Ob upoštevanju stroškov bolnišničnega zdravljenja možganske kapi in napovedi modela glede števila bolnišničnih zdravljenj bolnikov z možgansko kapjo v enem letu smo opredelili, kakšni bi lahko bili letni stroški bolnišničnega zdravljenja možganske kapi v posamezni državi. Podatki so zbrani v preglednici XXXVII.

Preglednica XXXVII: Ocena letnih stroškov bolnišničnega zdravljenja bolnikov z možgansko kapjo po posameznih državah glede na napovedi modela v EUR

	letni stroški bolnišničnega zdravljenja možganske kapi
Slovenija	$14{,}594\times10^{6}$
Nemčija	$6{,}5225\times10^{8}$
Velika Britanija	$7{,}5852\times10^{8}$

4.4.5 Učinkovitost antihipertenzivnega zdravljenja

Razvoj modela in definiranje povezav med hipertenzijo in miokardnim infarktom, možgansko kapjo in kroničnim srčnim popuščanjem nam je omogočil, da smo lahko opredelili učinkovitost zdravljenja hipertenzije z antagonisti beta v smislu zmanjševanja števila srčno-žilnih zapletov.

Razviti model je predstavljal optimalno zdravljenje hipertenzije in drugih bolezenskih stanj z antagonisti beta. Zato smo v procesu simulacije morali opredeliti, za koliko bi se zapleti (možganska kap, miokardni infarkt ali kronično srčno popuščanje) povečali, če bolnikov ne bi zdravili zaradi hipertenzije. Izhajali smo iz predpostavke, da so antagonisti beta enako učinkoviti kot druga antihipertenzivna zdravila. Predpostavka temelji na nedavno objavljeni metaanalizi, ki ni potrdila razlik v učinkovitosti posameznih skupin antihipertenzivnih zdravil pri mlajših in starejših bolnikih s hipertenzijo [139]. Rezultati metaanalize, ki je primerjala antihipertenzivno zdravljenje s placebom (oz. z nezdravljenjem) z vidika zmanjšanja srčno-žilnih zapletov pri zdravljenju hipertenzije so povzeti v preglednici XXXVIII [140].

Preglednica XXXVIII: Skupno razmerje tveganj za razvoj koronarne bolezni, možganske kapi in srčnega popuščanja pri zdravljenju hipertenzije v primerjavi z nezdravljenjem (s placebom)

zaplet	št. raziskav, zajetih v metaanalizo	razmerje tveganj (95 % IZ)
koronarna bolezen*	24	0,87 (0,80−0,94)
možganska kap**	23	0,68 (0,61−0,76)
srčno popuščanje**	7	0,60 (0,49−0,74)

*usoden in neusoden miokardni infarkt in smrt zaradi koronarne bolezni,** usoden in neusoden zaplet

Za ocenitev števila preprečenih letnih srčno-žilnih zapletov pri zdravljenju hipertenzije smo v okviru simulacije upoštevali tisti del posameznega modela, ki je vključeval bolnike s sočasno hipertenzijo in miokardnim infarktom, sočasno hipertenzijo in možgansko kapjo ali sočasno hipertenzijo in srčnim popuščanjem. Glede na podatke v preglednici XXXIII smo lahko iz pripravljenih modelov določili število letno preprečenih srčno-žilnih zapletov

ob optimalnem zdravljenju celotne populacije hipertonikov v posameznih državah. Rezultati so zbrani v preglednici XXXIX.

Preglednica XXXIX: Napoved modela o številu preprečenih srčno-žilnih zapletov ob optimalnem zdravljenju hipertenzije po posameznih državah v enem letu

	zmanjšanje števila SP	zmanjšanje števila MI	zmanjšanje števila MK
Slovenija	1.253	1.350	7.874
Nemčija	62.152	66.104	372.160
Velika Britanija	40.328	42.994	245.430

SP – srčno popuščanje, MI – miokardni infarkt, MK – možganska kap

5 RAZPRAVA

5.1 Razprava o učinkovitosti antagonistov beta

Antagonisti beta so bili zaradi učinkovitosti pri zniževanju krvnega tlaka sorazmerno zgodaj uvrščeni med zdravila prve izbire pri zdravljenju hipertenzije. Ob pregledu različnih metaanaliz lahko zaključimo, da so antagonisti beta statistično značilno zmanjšali možganske kapi in skupne srčno-žilne zaplete.

Kljub dolgoletni prisotnosti antagonistov beta pri zdravljenju hipertenzije so le-ti znova stopili v ospredje diskusij po objavi dveh raziskav, ASCOT-BPLA in LIFE. Raziskava ASCOT-BPLA je primerjala učinkovitost zdravljenja z amplodipinom (in dodatkom perindoprila) z atenololom (in dodatkom bendroflumetiazida). Rezultati so pokazali podobno učinkovitost pri primarno opazovanih zapletih (neusodnem miokardnem infarktu in smrti zaradi srčno-žilnih zapletov). Pri skupini hipertenzivnih bolnikov, zdravljenih z amlodipinom, je bilo manj koronarnih zapletov, možganskih kapi in umrljivosti kot pri skupini, zdravljeni z atenololom. Raziskava LIFE pa je primerjala učinkovitost atenolola z losartanom. Pokazala je večje zmanjšanje v pojavljanju možganske kapi pri zdravljenju hipertenzivnih bolnikov z losartanom v primerjavi z atenololom [9, 141]. Tako se je v strokovni javnosti znova postavilo vprašanje, koliko pravzaprav antagonisti beta zmanjšajo srčno-žilne zaplete pri bolnikih s hipertenzijo. Več metaanaliz je zaključilo, da antagonisti beta niso več primerna zdravila prve izbire za zdravljenje hipertenzije [64, 62].

Vendar je na zbrane podatke potrebno pogledati še z drugega zornega kota. Pojavlja se namreč temeljno vprašanje, ali so vsi antagonisti beta enaki oz. ali so antagonisti beta homogena skupina. Zgoraj omenjeni metaanalizi sta namreč vključevali večino raziskav, izvedenih z atenololom. Drugi avtorji so z drugimi metaanalizami pokazali, da se atenolol razlikuje po učinkovitosti preprečevanja zapletov pri zdravljenju hipertenzije od drugih antagonistov beta. Tako v metaanalizi štirih raziskav s 6.825 hipertenzivnimi bolniki atenolol v primerjavi s placebom ni imel vpliva na umrljivost zaradi vseh vzrokov, srčno-žilno umrljivost ali miokardni infarkt in je nakazoval le trend k zmanjšanju možganske kapi. V petih raziskavah, ki so primerjale atenolol z drugimi antagonisti beta pri 17.671 hipertenzivnih bolnikih je bilo zdravljenje z atenololom povezano z višjo umrljivostjo, umrljivostjo zaradi srčno-žilnih zapletov in z večjim pojavljanjem možganske kapi kljub primerljivemu učinku na krvni tlak. Atenolol se od drugih antagonistov beta razlikuje po tem, da je dosti bolj hidrofilen in s tem v manjši meri prehaja v centralni živčni sistem. Prav koncentracija antagonista beta v centralnem živčnem sistemu pa naj bi imela vlogo v preprečevanju nadprekatnih aritmij. Atenolol tudi ni imel ugodnega vpliva na remodeliranje in endotelno delovanje malih arterij [142]. Zato zaključkov, ki v večji meri temeljijo na rezultatih raziskav na atenololu, ne bi smeli enostavno prenesti na celotno skupino antagonistov beta.

Vendar ne obstajajo le razlike med atenololom in drugimi antagonisti beta, temveč so razlike med starejšimi antagonisti beta (prve in druge generacije) in novejšimi vazodilatatornimi antagonisti beta. Le-ti lahko preko svojega mehanizma delovanja odpravijo nekatere pomanjkljivosti starejših antagonistov beta, saj imajo [143,144, 145, 146, 147]:

- ugodnejše hemodinamske učinke

Klasični antagonisti beta znižujejo krvni tlak tako, da zmanjšajo minutni volumen srca, medtem ko sistemski žilni upor ostaja enak ali se celo poveča. V nasprotju s tem

vazodilatatorni antagonisti beta znižujejo krvni tlak tako, da znižajo periferni žilni upor, ne da bi vplivali na srčni iztis.

- ugodnejši učinek na občutljivost na inzulin

Pri bolnikih s hipertenzijo klasični antagonisti beta zmanjšajo občutljivost na inzulin za 15−35 %. Vazodilatatorni antagonisti beta pa občutljivost na inzulin povečajo. Zadnji dokaz je raziskava GEMINI, ki je vključila 1.235 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa II in hipertenzijo. Zdravljenje z metoprololom je vodilo v povečanje glikiranega hemoglobina HbA_{1c}, kar ni bilo značilno za karvedilol. Karvedilol je izboljšal občutljivost na inzulin, česar ni bilo opaziti pri metoprololu.

- ugodnejši vpliv na lipidne parametre

Več raziskav je pokazalo, da lahko klasični antagonisti beta povečajo vrednosti trigliceridov in znižajo vrednosti holesterola HDL. Ti učinki so bolj izraziti pri neselektivnih antagonistih beta kot pri selektivnih. Nebivolol ni imel vpliva na lipidne parametre, karvedilol pa je imel celo ugodne učinke na vrednosti trigliceridov in holesterola HDL.

- ni vpliva na telesno maso

Antagonisti beta so povezani z majhnim povečanjem telesne mase (do 1,2 kg). To verjetno ne velja za vse antagoniste beta, saj je raziskava GEMINI pokazala, da je prišlo do pomembnega povečanja telesne mase pri metoprololu, ne pa pri karvedilolu.

- ugodnejši vpliv na ledvice

Klasičnim antagonistom beta ne moremo pripisati renoprotektivnega učinka, saj lahko zmanjšajo pretok krvi skozi ledvice in pri dolgotrajnem zdravljenju ne znižajo mikroalbuminurije. Več raziskav s karvedilolom je pokazalo ugodne učinka karvedilola na ledvično funkcijo (povečanje pretoka krvi skozi ledvice in zmanjšanje mikroalbuminurije).

Teoretično bi bili lahko vazodilatatorni antagonisti beta učinkovitejši v zniževanju obolevnosti zaradi srčno-žilnih zapletov in umrljivosti pri bolnikih s hipertenzijo, a bi to morali dokazati v večjih prospektivnih raziskavah.

Antagonisti beta so učinkoviti v zmanjševanju smrti in reinfarktov pri bolnikih po miokardnem infarktu, kar je potrdila tudi metaanaliza. Podobno kot pri hipertenziji se je tudi pri tej metaanalizi pojavilo vprašanje, ali so antagonisti beta homogena skupina z vidika učinkovitosti. Podrobnejša analiza je pokazala, da so štiri učinkovine (propranolol, timolol, metoprolol in acebutolol) pokazale statistično značilno zmanjšanje umrljivosti. Nasprotno pa raziskave z atenololom niso pokazale učinka na umrljivost [66].

Večina večjih raziskav o učinkovitosti antagonistov beta izvira iz obdobja pred letom 1980, pred obdobjem širše uporabe reperfuzijskega zdravljenja in intenzivnejšega zdravljenja z drugimi zdravili. Danes so znani rezultati raziskave s karvedilolom pri zdravljenju bolnikov po prebolelem miokardnem infarktu in z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata. Zajela je 1.959 bolnikov, ki so prejemali standardno zdravljenje (antitrombocitna zdravila, zaviralce ACE, statine) in reperfuzijsko zdravljenje. Zdravljenje s karvedilolom je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšalo skupno razmerje tveganj za smrt za 23 % in tveganje za neusodne miokardne infarkte za 41 % [148]. Ti rezultati so potrdili vlogo antagonistov beta tudi v sodobnem pristopu zdravljenja miokardnega infarkta.

Povzetek vseh metaanaliz kaže, da so antagonisti beta učinkoviti v preprečevanju zapletov pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo, bolnikov po miokardnem infarktu in bolnikov s srčnim popuščanjem. Ugotovili smo, da se velikost učinka antagonistov beta (izražena v številu ljudi, ki jih moramo zdraviti, da preprečimo en zaplet) razlikuje po posameznih indikacijah. Najmanjši NNT je bil ugotovljen pri zdravljenju srčnega popuščanja, nekoliko večji pri miokardnem infarktu in največji pri hipertenziji. To je povezano z razvojem in napredovanjem bolezni (pogostostjo zapletov). Pri srčnem popuščanju je pogostost opazovanih zapletov zelo velika. Bolniki so znotraj enega leta lahko tudi večkrat bolnišnično zdravljeni, umrljivost je visoka. Zato se učinek antagonistov beta tu pokaže hitreje, že ob zdravljenju manjšega števila bolnikov. Zapleti miokardnega infarkta (reinfarkt, smrt) so v primerjavi z zapleti pri srčnem popuščanju manj pogosti. Zato je tudi število ljudi, ki jih moramo zdraviti, da preprečimo zaplet, večje. Pri hipertenziji se zapleti pojavljajo redkeje kot pri miokardnem infarktu. Koristi antihipertenzivnega zdravljenja z antagonisti beta se v večji meri izrazijo skozi daljše časovno obdobje.

Že metaanalize učinkovitosti antagonistov beta pri hipertenziji kot tudi miokardnem infarktu kažejo, da antagonisti beta najverjetneje niso homogena skupina. Vazodilatatorni antagonisti beta imajo nekatere dodatne lastnosti, ki bi teoretično lahko prinašale koristi bolnikom s srčnim popuščanjem. V prvi vrsti je to ugoden hemodinamični učinek vazodilatacije. Zmanjšanje perifernega žilnega upora lahko razbremeni popuščajoče srce, ker pomaga vzdrževati minutni volumen [1]. To lahko prispeva tudi k boljšemu prenašanju vazodilatatornih antagonistov beta pri njihovem uvajanju in titraciji pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Tako karvedilol kot nebivolol imata tudi antioksidativne lastnosti, ki bi lahko bile koristne pri večjem oksidativnem stresu, ki lahko vpliva tudi na apoptozo miocitov pri srčnem popuščanju. Karvedilolu pripisujejo tudi bolj popolno blokado vpliva adrenergičnega živčnega sistema na srce. V srcu, ki popušča, se število receptorjev β_1 zmanjšuje, kar ima za posledico relativno povečanje pomena receptorjev β_2 [1]. Pomembno je tudi, da je toksičnost kateholaminov za miocite povezana z njihovo vezavo na receptorje β_1, β_2 in α_1. V primerjavi s selektivnimi antagonisti beta, ki blokirajo le receptorje β_1, karvedilol blokira vse tri tipe adrenergičnih receptorjev v srcu. Dodatni koristni učinki karvedilola so tudi v zmanjšanju biosinteze endotelina [149].

Zanimalo nas je, ali se te teoretične razlike med vazokonstriktornimi in vazodilatatornimi antagonisti beta kažejo v zmanjšanju zapletov pri zdravljenju srčnega popuščanja in v sekundarni preventivi miokadnega infarkta. Ob pregledu literature smo ugotovili, da je primerjalnih raziskav s temi podatki zelo malo. Narejena metaanaliza je pokazala večjo učinkovitost vazodilatatornih antagonistov beta pri preprečevanju smrti pri bolnikih s srčnim popuščanjem v primerjavi z vazokonstriktornimi antagonisti beta (15-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt). Vendar je potrebno omeniti, da je zaradi svoje velikosti na rezultate močno vplivala raziskava COMET. Zaradi pomanjkanja ustreznih raziskav (našli smo le dve raziskavi) nismo mogli izdelati metaanalize primerjave učinka obeh skupin antagonistov beta na bolnišnično zdravljenje zaradi poslabšanja srčnega popuščanja. S področja miokardnega infarkta smo našli zgolj dve raziskavi, ki sta primerjali vazokonstriktorne in vazodilatatorne antagoniste beta. Obe raziskavi sta bili majhni, tako da nismo mogli potegniti zaključkov o možnih razlikah v učinkih med primerjanima skupinama antagonistov beta.

5.2 Razprava o uporabi antagonistov beta v različnih državah in po različnih indikacijah

Glede na trdnost dokazov o učinkovitosti antagonistov beta in njihovo jasno mesto v smernicah za zdravljenje različnih srčno-žilnih bolezni bi lahko pričakovali podobno porabo antagonistov beta med posameznimi državami. Vendar se je njihova poraba med državami kar precej razlikovala, kot smo ugotovili na osnovi števila DDD/1000 prebivalcev/dan. Poraba antagonistov beta je bila največja v skandinavskih državah (na Finskem in Švedskem) in v Nemčiji. Poraba v Sloveniji je bila za polovico nižja. Velika Britanija in Norveška sta imeli nekoliko višjo porabo v primerjavi s Slovenijo. Glede na to, da antagonisti beta v Sloveniji nimajo omejitev pri predpisovanju, bi bila lahko njihova poraba večja, če jo primerjamo s skandinavskimi državami ali z Nemčijo.

Med posameznimi državami so bile tudi razlike v porabi vazokonstriktornih in vazodilatatornih antagonistov beta. Poraba vazodilatatornih antagonistov beta je naraščala v Sloveniji in Nemčiji, v drugih državah je stagnirala ali celo rahlo upadala. Vazokonstriktorni antagonisti beta so imeli največji delež znotraj celotne porabe antagonistov beta v Nemčiji (29 %) in Sloveniji (26 %). Finska je kljub veliki porabi teh učinkovin uporabljala manjši delež vazodilatatornih antagonistov beta (11 %).

Ker antagoniste beta uporabljamo za različne srčno-žilne indikacije, je lahko njihova uporaba znotraj indikacij različna. Zato smo primerjali tudi porabo antagonistov beta po indikacijah med posameznimi državami. Za primerjavo porabe zdravil znotraj posamezne indikacije bi bilo idealno, da bi pridobili podatke za posamezno državo na osnovi nacionalne raziskave, ki bi zajela vzorec celotne populacije. Žal v večini primerov takšnih podatkov nismo našli. Zato smo za primerjavo uporabe antagonistov beta med državami naredili določene predpostavke. Predpostavili smo, da raziskave, izvedene na določenem območju ali na eni kliniki, predstavljajo realno uporabo na nivoju države. Zavedali pa smo se, da smo lahko na ta način nekoliko precenili ali podcenili dejansko uporabo antagonistov beta.

V literaturi smo našli podatke o uporabi antagonistov beta pri zdravljenju hipertenzije po državah v različnih časovnih obdobjih. Ta primerjava je bolj splošna, saj se lahko v obdobju nekaj let predpisovalne navade spremenijo in se lahko to pokaže v spremembi velikostnega razreda nekaj odstotkov. Na osnovi zgoraj navedenih omejitev lahko rečemo, da je bil znotraj skupine bolnikov, ki so bili zdravljeni samo z enim antihipertenzivnim zdravilom, delež antagonistov beta največji v Nemčiji, kjer se je zdravila približno polovica bolnikov. Sledile so ji Finska in Švedska z eno tretjino bolnikov, ZDA in Velika Britanija z nekaj več kot četrtino in Slovenija le z 12 %. Podobni rezultati so bili tudi pri uporabi antagonistov beta v kombinaciji. Na osnovi tega lahko zaključimo, da je bila uporaba antagonistov beta pri bolnikih s hipertenzijo v Sloveniji v primerjavi z drugimi državami nižja.

V državah, ki smo jih izbrali za primerjavo porabe antagonistov beta za zdravljenje hipertenzije, so bili antagonisti beta ena izmed skupin antihipertenzivnih zdravil, ki so jih zdravniki uporabljali kot zdravila prve izbire v času izvajanja teh raziskav. Kljub temu se je v nekaterih državah njihova uporaba začela zmanjševati na račun novejših zaviralcev RAAS in antagonistov kalcijevih kanalov [150, 92]. Med možnimi vzroki za to sta lahko močna promocija novejših antihipertenzivnih zdravil in težnja zdravnikov po uporabi novejših antihipertenzivnih zdravil [92]. Na izbiro pa lahko vplivajo še drugi dejavniki. To so starost, spol, sočasna obolenja, rasa, stroški in sodelovanje bolnika [151]. Predpisovanje antagonistov beta je bilo manjše pri starejših bolnikih s hipertenzijo [152]. Raziskava na Švedskem je pokazala, da so bile ženske pogosteje zdravljene z antagonisti

beta kot moški [91]. Za te učinkovine so se tudi pogosteje odločili za začetno zdravljenje pri bolnikih, ki so v preteklosti doživeli miokardni infarkt in angino pektoris, ali pri bolnikih s tahiaritmijo ali palpitacijami. Najpogostejši kontraindikaciji sta bili kronična obstruktivna pljučna bolezen in astma [89, 90, 153].

Primerjava podatkov o uporabi antagonistov beta v izbranih državah je pokazala, da so jih bolnikom po miokardnem infarktu v časovno primerljivem obdobju predpisali največ v skandinavskih državah (med 70 in 90 %). Sledile so jim Nemčija, ZDA in Slovenija (med 60 in 80%), na zadnjem mestu pa je bila Velika Britanija (okrog 50 %). Zbrani podatki o uporabi antagonistov beta pri zdravljenju miokardnega infarkta so v večini držav, ki smo jih vključili v analizo, omogočili tudi primerjavo porabe skozi čas. V vseh državah, kjer smo lahko dobili podatke za različna časovna obdobja znotraj države, smo namreč opazili rast v predpisovanju antagonistov beta ob odpustu iz bolnišnice skozi leta.

Vzroki za premajhno uporabo antagonistov beta pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom so lahko različni: starost ali sočasne bolezni bolnikov, specialnost zdravnikov (pogosteje jih predpišejo kardiologi), dvomi zdravnikov glede koristi in varnosti antagonistov beta. Več raziskav je pokazalo, da starejši bolniki redkeje dobijo antagonist beta po prebolelem miokardnem infarktu [154, 155, 156, 157]. Po drugi strani so raziskave potrdile, da so antagonisti beta tudi pri starejših bolnikih z miokardnim infarktom značilno zmanjšali umrljivost. Zdravniki so bili zaskrbljeni glede varnosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo, astmo ter periferno žilno boleznijo. Vendar je ta zaskrbljenost odveč. Danes imamo nedvoumne dokaze, da antagonisti beta zmanjšujejo obolevnost in umrljivost pri srčnem popuščanju. Raziskava s karvedilolom je pokazala zmanjšanje umrljivosti in pojavljavljanja reinfarkta po dodatku karvedilola zdravljenju z zaviralci ACE tudi pri bolnikih po miokardnem infarktu z motnjo v delovanju levega prekata z znaki srčnega popuščanja ali brez [148]. Vazodilatatorni antagonisti beta tudi odpravljajo klasične neželene učinke antagonistov beta.

Glede na smernice (tako evropske kot tudi ameriške) so antagonisti beta namenjeni vsem bolnikom po miokardnem infarktu, razen tistim, ki imajo kontraindikacije zanje, in sicer doživljenjsko. V literaturi lahko naletimo na različne podatke o deležu bolnikov, ki bi jih lahko po akutnem miokardnem infarktu zdravili z antagonisti beta, in sicer od 80 do 92 % [158]. V Sloveniji se je z antagonisti beta zdravilo 64 % bolnikov po odpustu iz bolnišnice v obdobju 1999/2000. Zelo pozitiven je podatek iz leta 2005, ki kaže, da se je predpisovanje v bolnišnici povečalo na 73,4 do 97,3 % (odvisno od bolnišnice) [97].

Uporaba antagonistov beta je bila pri zdravljenju angine pektoris v Sloveniji približno za četrtino manjša kot na Finskem in za nekaj več kot desetino manjša kot v Nemčiji, na Švedskem in v Veliki Britaniji. Ta delež bolnikov je v splošnem manjši kot v raziskavah, ki so ugotavljale porabo antagonistov beta pri bolnikih s prebolelim miokardnim infarktom. Vsekakor lahko porabo antagonistov beta pri koronarni bolezni označimo kot nekoliko prenizko.

Zaključki obeh velikih evropskih raziskav o zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem so bili, da antagoniste beta premalo uporabljamo pri tej skupini bolnikov in da obstajajo precejšne razlike v uporabi med posameznimi državami [106, 95]. Znova se je pokazalo, do so bili antagonisti beta pogosteje predpisani v skandinavskih državah, in sicer na Finskem pri 78 % in na Švedskem pri polovici bolnikov s srčnim popuščanjem. Na drugem koncu sta bili Slovenija in Velika Britanija, kjer so bili antagonisti beta predpisani pri približno eni petini bolnikov. Nemčija je bila nekje vmes. Antagoniste beta je dobivala približno ena tretjina bolnikov s srčnim popuščanjem v ZDA. Razlike v predpisovanju

antagonistov beta so lahko zelo velike tudi med bolnišnicami znotraj države in med primarnimi, sekundarnimi in terciarnimi inštitucijami [95, 159]. Splošni zdravniki se bistveno redkeje odločajo za zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta.

In kako visoko stopnjo porabe antagonistov beta lahko dosežemo pri bolnikih s srčnim popuščanjem? Na osnovi objavljenih raziskav lahko pričakujemo, da bi antagoniste beta prenašalo med 85 in 90 % bolnikov s srčnim popuščanjem [160]. K višji uporabi antagonistov beta pri srčnem popuščanju bi lahko veliko doprinesle dobre ambulantne obravnave srčnega popuščanja [161, 162].

Vzroki, zakaj v večini držav ni dosežena tako visoka stopnja antagonistov beta pri bolnikih s srčnim popuščanjem, so lahko zelo različni: podcenjevanje obolevnosti in umrljivosti bolnikov s srčnim popuščanjem in zaskrbljenost zaradi večje zahtevnosti uvedbe in spremljanja teh bolnikov ter potencialnega prehodnega poslabšanja simptomov srčnega popuščanja [106, 163]. Raziskave po drugi strani kažejo, da je manj bolnikov, ki so bili zdravljeni s karvedilolom, doživelo poslabšanje srčnega popuščanja v primerjavo s skupino bolnikov, ki so prejemali placebo [164]. Starejši bolniki s srčnim popuščanjem so manj pogosto zdravljeni z antagonisti beta kot mlajši [106]. Zdravniki mogoče niso pripravljeni ekstrapolirati rezultatov raziskav, ki so praviloma vključevale mlajše bolnike, na starejše bolnike. Poleg tega imajo starejši bolniki pogosto sočasna obolenja in je tudi prenašanje lahko težje. Manj pogosto so antagonisti beta predpisani bolnikom z astmo ali s pljučnimi boleznimi, z nedavno možgansko kapjo in s sladkorno boleznijo [106]. Zanimivi so zaključki raziskave, kjer so ugotovili, da tudi pri starejših bolnikih, bolnikih s sladkorno boleznijo ter bolnikih z ohranjeno iztisno frakcijo levega prekata ni bilo več prekinitev zdravljenja z antagonisti beta kot pri tistih, zdravljenih brez antagonista beta [161]. Predpisovanje antagonistov beta pada tudi z napredovanjem srčnega popuščanja in večjim številom bolnišničnih zdravljenj zaradi srčnega popuščanja. Klinične raziskave pa kažejo, da bi ravno ti bolniki lahko imeli največje koristi zdravljenja [165].

Premajhna uporaba antagonistov beta pri bolnikih po miokardnem infarktu in bolnikih s srčnim popuščanjem ima lahko tudi ekonomske posledice. Te se kažejo v večji umrljivosti, pogostejšem bolnišničnem zdravljenju in manjši kakovosti življenja.

5.3 Razprava glede ovrednotenja enoletnih stroškov zdravljenja po državah

Ocena stroškov enoletnega zdravljenja enega bolnika z antagonisti beta (za leto 2007) je bila primerljiva med Slovenijo in Veliko Britanijo, v Nemčiji pa so bili lahko celo dvakrat višji. Vzrok v višji povprečni ceni zdravljenja z antagonisti beta v Nemčiji je deloma v nekoliko višji uporabi originatorjevih zdravil kot pri drugih dveh državah. Potrebno je dodati, da so lahko podatki za Nemčijo precenjeni, saj smo podatke o cenah zajeli iz vira, ki izhaja enkrat letno (pri drugih dveh državah dvakrat letno), zato niso zajeta letna nihanja cen. Ocenjujemo, da so lahko letna nihanja cen večja, saj se v Nemčiji cene zdravil spreminjajo tudi na 14-dnevno obdobje.

Pri zdravljenju z drugimi priporočenimi zdravili so bile med državami nekoliko večje razlike pri oceni stroškov zdravljenja v prvem letu zdravljenja enega bolnika po miokardnem infarktu. Stroški so bili v Sloveniji za okrog 30 % nižji kot v Veliki Britaniji in Nemčiji. Razlika izvira v večji meri v ceni klopidogrela. V Sloveniji smo upoštevali ceno generika,

medtem ko smo v drugih državah upoštevali ceno originatorja (ker generikov še ni bilo). S prihodom generičnih klopidogrelov lahko pričakujemo tudi v Veliki Britaniji in Nemčiji znižanje stroškov zdravljenja s klopidogrelom. Letni stroški nadaljnjih let zdravljenja enega bolnika z miokardnim infarktom so bili med posameznimi državami bolj primerljivi.

Pri zdravljenju srčnega popuščanja po posameznih funkcionalnih razredih smo ugotovili, da so bili stroški v Sloveniji na bolnika nekoliko nižji kot v Nemčiji. Najvišji stroški so bili v Veliki Britaniji zaradi višjih cen zaviralcev ACE in diuretikov.

Razponi stroškov enkratnega bolnišničnega zdravljenja so bili dokaj veliki med posameznimi državami, kar je lahko posledica razlik v bolnišnični obravnavi bolnikov v posameznih državah. Tako lahko na nivoju obravnave miokardnega infarkta nastopijo razlike v obsegu izvajanja perkutanih koronarnih intervencij [109]. Podobno lahko pride do razlik v obravnavi možganske kapi, saj so med državami razlike v uporabi trombolitikov, dolžini trajanja bolnišničnega zdravljenja in prisotnosti oddelka za možgansko kap v bolnišnicah [108]. Kljub različnim virom stroškov in posledično možnim razlikam v metodologiji zbiranja podatkov o stroških, so bili stroški enkratne bolnišnične obravnave miokardnega infarkta, možganske kapi ali srčnega popuščanja v Sloveniji v vseh indikacijah znotraj razpona stroškov v Veliki Britaniji in Nemčiji.

5.4 Rezultati modeliranja po posameznih indikacijah z oceno učinkovitosti in stroškov optimalnega zdravljenja z antagonisti beta

Model, ki smo ga razvili, nam je omogočil oceno številčnosti bolnikov po posamezni bolezni v posamezni državi. Iz napovedi modela se število bolnikov s hipertenzijo začne v večji meri povečevati po 40. letu starosti. Največje število bolnikov s hipertenzijo je bilo v Sloveniji v starosti od 50 do 70 let, podobno je bilo tudi v Veliki Britaniji in Nemčiji. Da je kronično srčno popuščanje stanje starejših, je potrdil tudi naš model. Število bolnikov s srčnim popuščanjem v Sloveniji je začelo rasti hitreje po 60. letu in doseglo vrh med 70. in 75. letom. Podobno je bilo tudi v Nemčiji, s tem da je vrh nastopil med 68. in 75. letom, v Veliki Britaniji pa med 70. in 80. letom. Številčnost bolnikov z miokardnim infarktom je začela naraščati podobno kot pri srčnem popuščanju po 60. letu z vrhom med 65. in 80. letom (odvisno od države). Številčnost bolnikov z možgansko kapjo je začela hitreje naraščati po 60. letu in je dosegla vrh pri osebah med 70. in 80. letom.

Model je omogočil širše napovedovanje učinkovitosti zdravljenja z antagonisti beta na nivoju posamezne države. Tako smo lahko opredelili učinkovitost zdravljenja kot zmanjšanje števila posameznih zapletov za tri glavne indikacije antagonistov beta, zdravljenje hipertenzije, miokardnega infarkta in srčnega popuščanja. Absolutne številke v primeru Slovenije kažejo, da bi lahko z optimalnim zdravljenjem 29.819 bolnikov s srčnim popuščanjem preprečili 6.590 bolnišničnih zdravljenj zaradi poslabšanja srčnega popuščanja in 651 smrti letno. Pri optimalnem zdravljenju 43.531 bolnikov z miokardnim infarktom z antagonisti beta bi lahko preprečili 452 bolnišničnih zdravljenj zaradi reinfarkta in 366 smrti letno. Antagonisti beta so učinkoviti tudi pri zdravljenju miokardnega infarkta, a je pojavljanje zapletov, na katere lahko vplivamo z antagonisti beta pri miokardnem infarktu, znotraj enega leta manjše kot pri srčnem popuščanju. Še manjše je pojavljanje zapletov znotraj enega leta pri hipertenziji. Tu bi z zdravljenjem pol milijonske populacije bolnikov s hipertenzijo preprečili 1.253 primerov srčnega popuščanja, 1.350 primerov miokardnega infarkta in 7.874 primerov možganske kapi letno.

Z vpeljavo stroškov v model smo lahko opredelili strošek optimalnega enoletnega zdravljenja posamezne bolezni, vključno z zdravljenjem z antagonisti beta. Model hipertenzije je pokazal, da bi lahko bili letni stroški zdravljenja hipertenzije na milijon prebivalcev v Sloveniji podobni letnim stroškom v Veliki Britaniji, saj so bili tako stroški zdravljenja z antagonisti beta kot obseg bolezni primerljivi. Nekoliko višje podatke smo dobili za Nemčijo, ker smo ocenili, da je tam delež bolnikov s hipertenzijo nekoliko višji, višje pa so bile tudi cene antagonistov beta.

BDP [166] je za Slovenijo v letu 2007 znašal 34.470,9 mio EUR, tako da bi letni stroški zdravljenja bolnikov s hipertenzijo znašali 0,08 % BDP-ja. BDP je za Nemčijo v letu 2007 znašal 2.422.900 mio EUR, tako da bi stroški zdravljenja bolnikov s hipertenzijo znašali 0,10 % BDP-ja. BDP je za Veliko Britanijo v letu 2007 znašal 2.047.289,4 mio EUR, tako da bi stroški zdravljenja bolnikov s hipertenzijo znašali 0,04 % BDP-ja.

Pri srčnem popuščanju so bili ocenjeni letni stroški na milijon prebivalcev podobni za Slovenijo in Veliko Britanijo, a precej višji za Nemčijo. To je bila posledica višjega stroška enkratnega bolnišničnega zdravljenja. V celotnih letnih stroških je največji delež pripadal prav bolnišničnemu zdravljenju (okoli 90 %) zato so bili stroški v Nemčiji posledično višji. Bolnišnično zdravljenje zaradi poslabšanja srčnega popuščanja je predstavljalo med 82 in 91 % vseh stroškov letnega zdravljenja srčnega popuščanja. Stroški zdravljenja z antagonisti beta so predstavljali le 2 do 3 % vseh letnih stroškov, ostala zdravila 8 do 15 %. Strošek, ki bi nastal zaradi smrti, je bil zanemarljiv, saj je šlo v večini primerov za starejše ljudi, ki niso bili več v delovnem razmerju.

Enoletni optimalni stroški zdravljenja vseh bolnikov s srčnim popuščanjem bi za Slovenijo znašali 0,26 % BDP-ja, za Nemčijo 0,33 % BDP-ja in za Veliko Britanijo 0,13 % BDP-ja.

Pri miokardnem infarktu je bila ocenjena letna poraba stroškov na milijon prebivalcev najmanjša za Slovenijo, nekoliko višja za Nemčijo in še višja za Veliko Britanijo. V celotnih stroških je največji delež pripadal bolnišničnemu zdravljenju (med 33 in 47 %) in drugim priporočanim zdravilom (med 45 in 50 %). Stroški zdravljenja z antagonisti beta so predstavljali med 8 in 16 % letnih stroškov zdravljenja bolnikov z miokardnim infarktom. Strošek, ki bi nastal zaradi smrti, je bil tudi tukaj zanemarljiv, saj je šlo v večini primerov za starejše ljudi, ki niso bili več v delovnem razmerju.

Enoletni optimalni stroški zdravljenja vseh bolnikov po miokardnem infarktu bi za Slovenijo znašali 0,13 % BDP-ja, za Nemčijo in Veliko Britanijo pa 0,09 % BDP-ja.

Nezdravljenje z antagonisti beta je vodilo v povečanje letnih stroškov bolnišničnega zdravljenja in smrti. Ta porast letnih stroškov je bil bistveno večji pri srčnem popuščanju, saj se lahko ta kategorija stroškov poveča za skoraj 26 % (v primeru Slovenije). Pri miokardnem infarktu je bil porast stroškov okrog 10-odstoten.

Pomembno je omeniti dve omejitvi ocene stroškov po posameznih indikacijah. Stroški, izračunani na osnovi razvitega modela, so lahko dejansko podcenili celotne stroške posamezne bolezni. V našo analizo namreč nismo vključili stroškov rehabilitacije po možganski kapi ali po miokardnem infarktu. Rehabilitacija po možganski kapi lahko predstavlja več kot 30 % vseh stroškov obravnave možganske kapi [113] in 5 % vseh stroškov obravnave miokardnega infarkta [167]. Dodatno so tu še stroški oskrbe na domu in namestitve v domu starejših občanov.

Po drugi strani bi bili lahko dobljeni stroški tudi nekoliko precenjeni, saj v analizi ni bil upoštevan dejavnik invalidskega upokojevanja. Delež bolnikov, ki se vrnejo na delo po

preživeli možganski kapi, miokardnem infarktu ali srčnem popuščanju se nekoliko razlikuje med državami. Tako se za bolnike po miokardnem infarktu giblje med 62 in 71 % [168, 169]. Našli smo tudi nekaj literaturnih podatkov za vrnitev na delo po možganski kapi, ki so se gibali med 19 in 73 % [170, 171, 172]. Vendar je ta doprinos v resnici relativno majhen, saj gre za bolezni, ki se pojavljajo pri nekoliko starejši populaciji. Zavedati se moramo še ene omejitve navedenih izračunov, ki predpostavljajo optimalno zdravljenje z antagonisti beta. Žal v realni klinični praksi optimalnega zdravljenja z antagonisti beta nismo zasledili.

Struktura modela bi omogočala nadaljnje širitve oz. dopolnjevanja. Z nadgradnjo modela bi lahko dobili vpogled v časovni potek stroškov za dosežen klinični učinek in ugotovili kdaj postane pri posameznih indikacijah razlika med stroški zdravljenja posamezne bolezni z antagonisti beta ter stroški zdravljenja njenih zapletov pozitivna. Z neposredno nadgradnjo bi uporabo modela lahko razširili na opazovanje razmer v primeru staranja populacije, kar je pereč problem razvitih družb. Pojavnost opazovanih bolezni s starostjo namreč močno narašča, zaradi česar lahko pričakujemo, da se bodo obravnavani stroški zdravljenja v prihodnjih desetletjih še povečali. Na povečanje stroškov pa ne bo vplivala le rast števila starostnikov, ampak tudi spreminjanje cen zdravil in zdravstvenih storitev. Z vpeljavo dodatnih razširitev bi nadalje lahko obravnavali moške in ženske ločeno. Dodatne strukturne preureditve modela bi lahko pripeljale tudi do opazovanja dinamičnih pojavov učinkov zdravljenja.

6 ZAKLJUČKI

Antagonisti beta so uveljavljena skupina zdravil pri zdravljenju srčno-žilnih bolezni z naslednjimi uradnimi indikacijami: hipertenzija, stanja po miokardnem infarktu, angina pektoris in kronično srčno popuščanje.

V porabi antagonistov beta so bile na vodilnem mestu skandinavske države (Finska in Švedska) ter Nemčija. Poraba antagonistov beta v Sloveniji je bila polovico manjša, od tega so eno četrtino predstavljali vazodilatatorni antagonisti beta (podobno kot v Nemčiji). V primerjavi z drugimi državami so v Sloveniji za zdravljenje hipertenzije predpisali malo antagonistov beta. Pri zdravljenju miokardnega infarkta je bila Slovenija že bolj primerljiva s skandinavskimi državami, manj so antagoniste beta uporabljali pri zdravljenju angine pektoris in srčnega popuščanja.

Antagonisti beta so glede na rezultate metaanaliz učinkoviti v preprečevanju zapletov pri zdravljenju hipertenzije, miokardnega infarkta in srčnega popuščanja. Število bolnikov, ki bi jih morali zdraviti eno leto, da bi preprečili zaplet, je najmanjše pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja, nekoliko višje pri miokardnem infarktu in najvišje pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo.

Antagonisti beta niso homogena skupina zdravil, saj med njimi obstajajo razlike v farmakoloških lastnostih. Z lastno metaanalizo primerjave novejših, vazodilatatornih in starejših, vazokonstriktornih antagonistov beta smo pokazali, da lahko vazodilatatorni antagonisti beta značilno zmanjšajo umrljivost bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem.

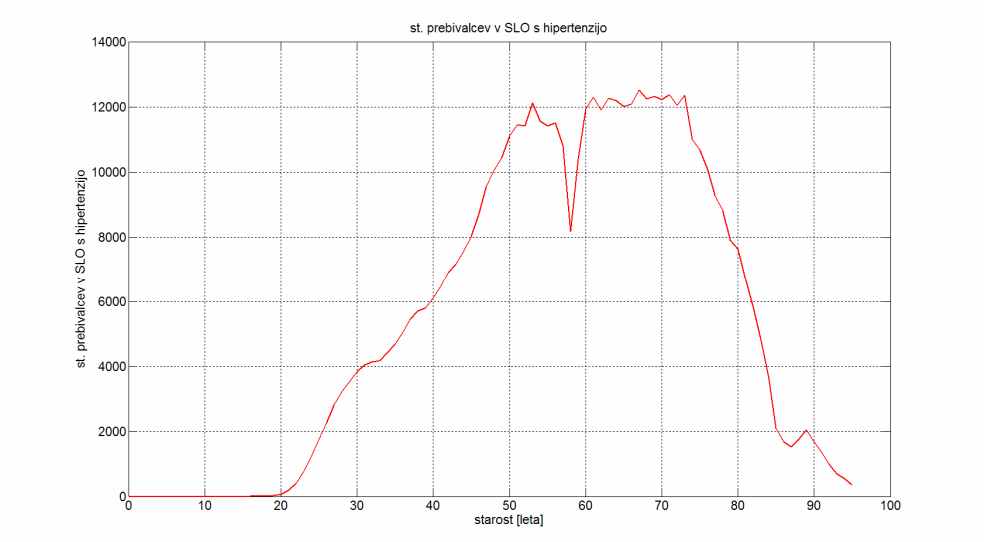
Glede na napovedi modela bi z optimalnim zdravljenjem vseh bolnikov s hipertenzijo z antagonisti beta letno v Sloveniji preprečili 1.253 primerov srčnega popuščanja, 1.350 primerov miokardnega infarkta in 7.874 primerov možganske kapi. Z optimalnim zdravljenjem srčnega popuščanja z antagonisti beta bi preprečili 6.590 bolnišničnih zdravljenj zaradi poslabšanja srčnega popuščanja in 651 smrti letno. Pri optimalnem zdravljenju bolnikov z miokardnim infarktom z antagonisti beta bi lahko preprečili 452 bolnišničnih zdravljenj zaradi reinfarkta in 366 smrti letno.

Glede na napovedi našega modela bi lahko letni stroški optimalnega zdravljenja celotne populacije bolnikov s hipertenzijo v Sloveniji znašali 0,08 % BDP-ja, bolnikov s srčnim popuščanjem 0,26 % in bolnikov po miokardnem infarktu 0,13 % BDP-ja. Skupni stroški optimalnega enoletnega zdravljenja vseh bolnikov z navedenimi indikacijami v Sloveniji bi bili kot delež BDP-ja (0,47 %) primerljivi z Nemčijo (0,52 %), vendar za skoraj polovico višji kot za Veliko Britanijo (0,26 %).

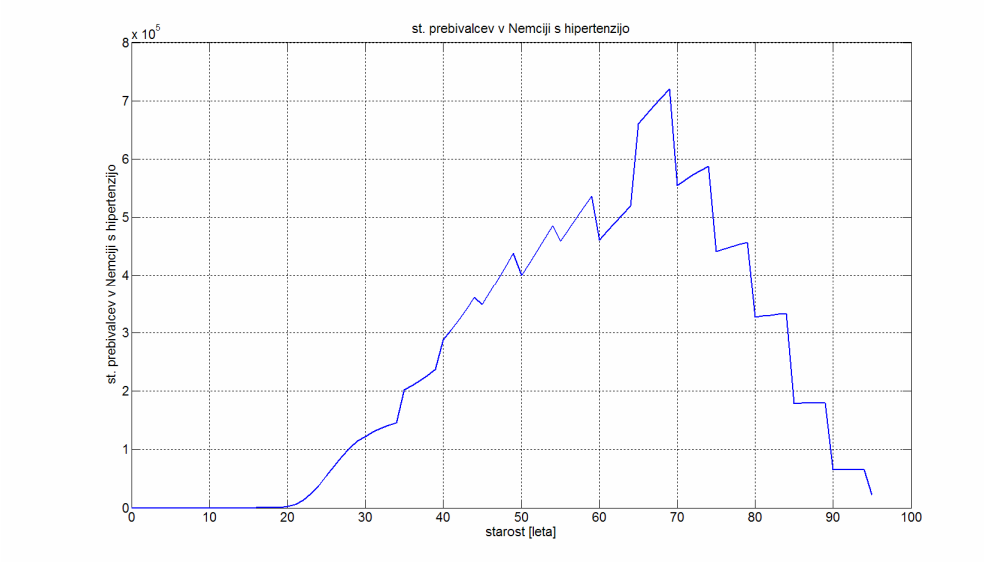
Nezdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem z antagonisti beta bi v Sloveniji lahko povečalo letne stroške bolnišničnega zdravljenja in smrti za skoraj 26 %, pri nezdravljenem miokardnem infarktu za 10 %.

Struktura modela omogoča tudi nadaljnje širitve oz. dopolnjevanja z vidika vpliva staranja prebivalstva in opazovanja dinamičnih pojavov učinkov zdravljenja.

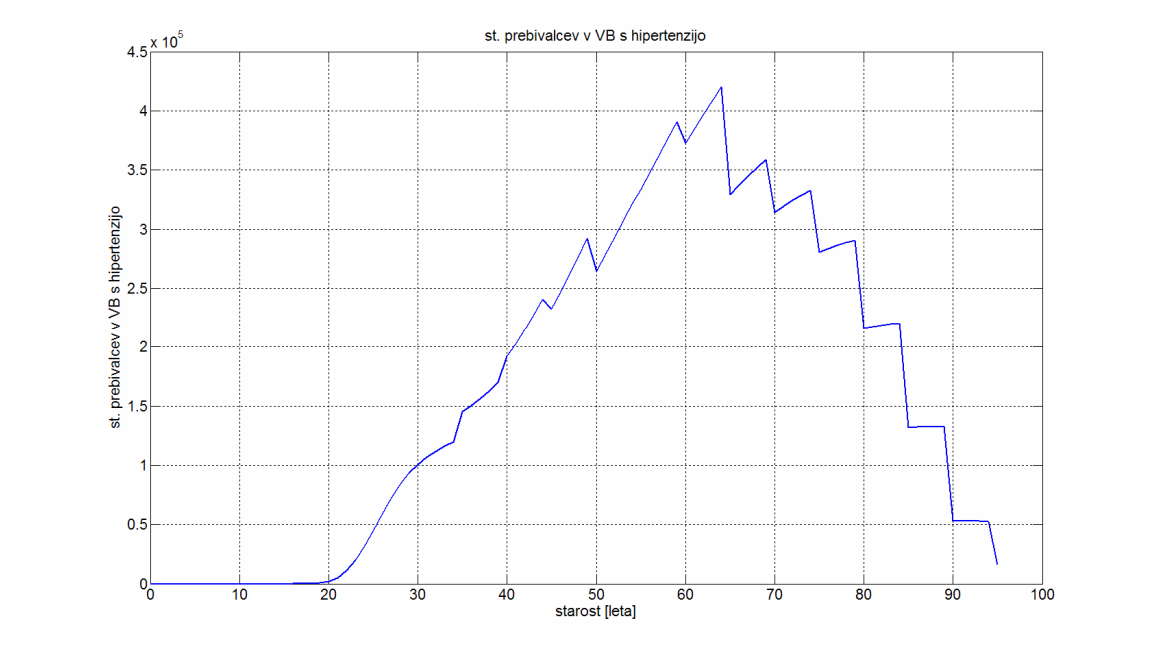
7 PRILOGA



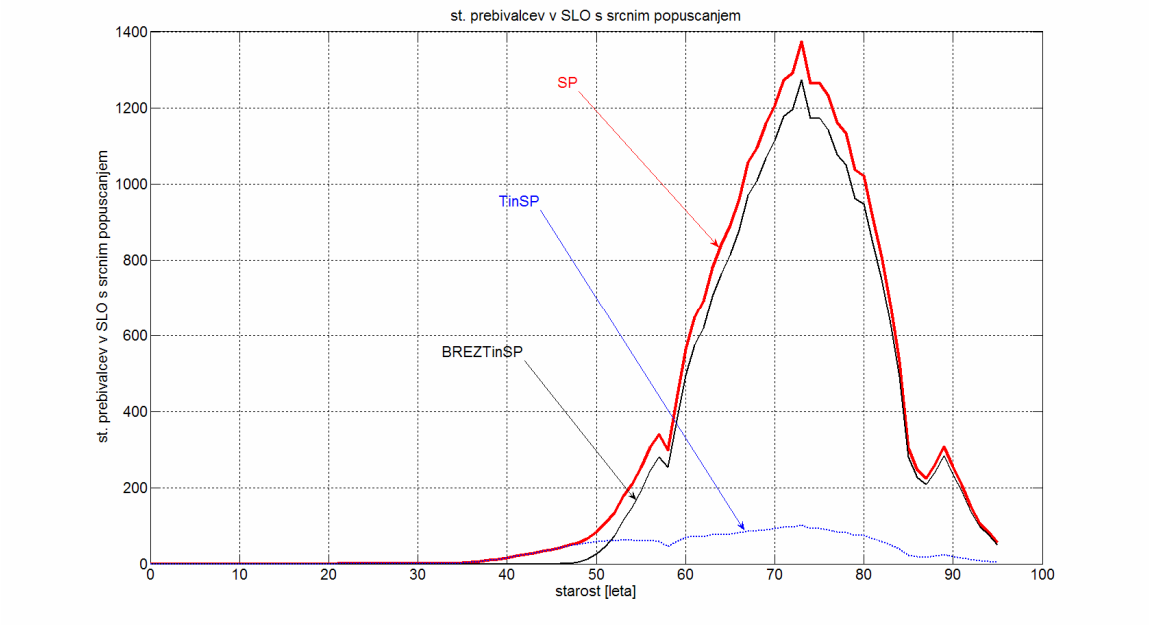
Slika 1: Številčnost prebivalcev s hipertenzijo v Sloveniji (SLO) v odvisnosti od starosti



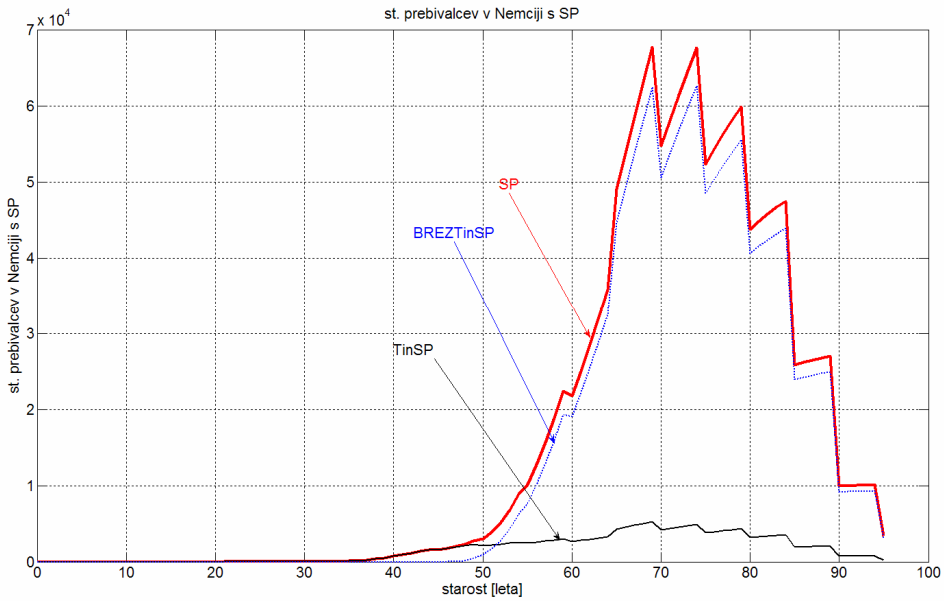
Slika 2: Številčnost prebivalcev s hipertenzijo v Nemčiji v odvisnosti od starosti



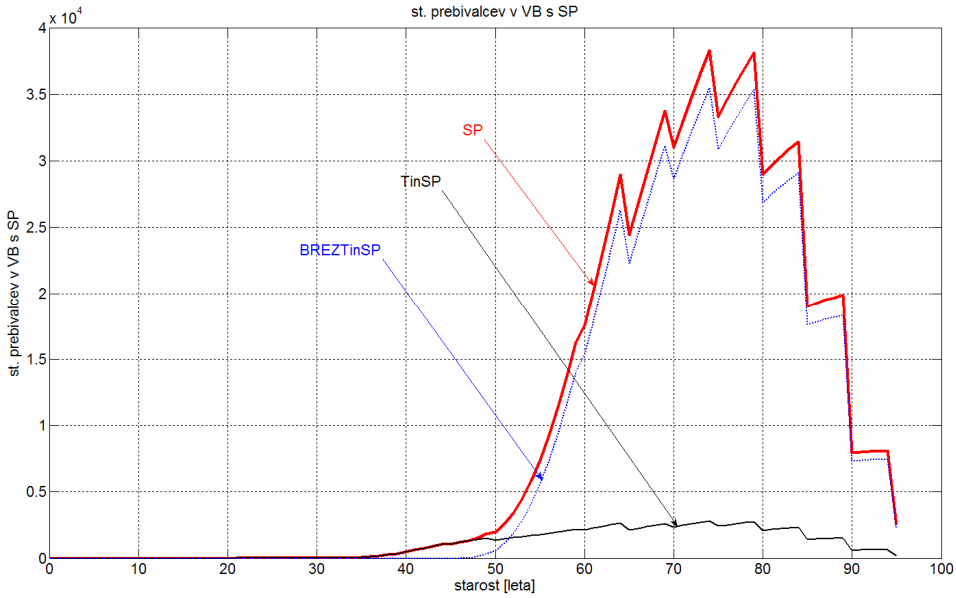
Slika 3: Številčnost prebivalcev s hipertenzijo v Veliki Britaniji (VB) v odvisnosti od starosti



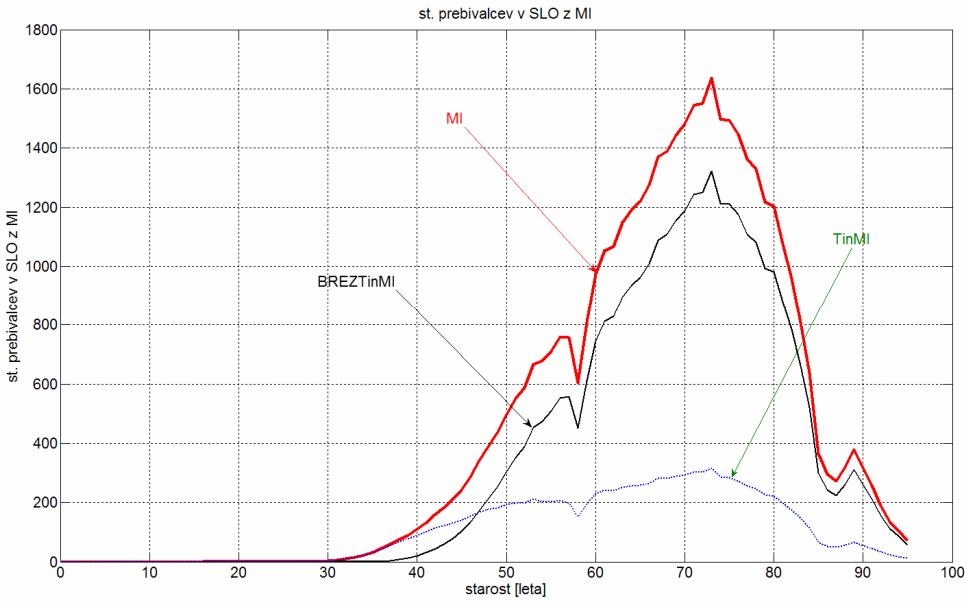
Slika 4: Številčnost prebivalcev s srčnim popuščanjem (SP) v Sloveniji (SLO) v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinSP) in tistimi s hipertenzijo (TinSP) – glede na napovedi modela.



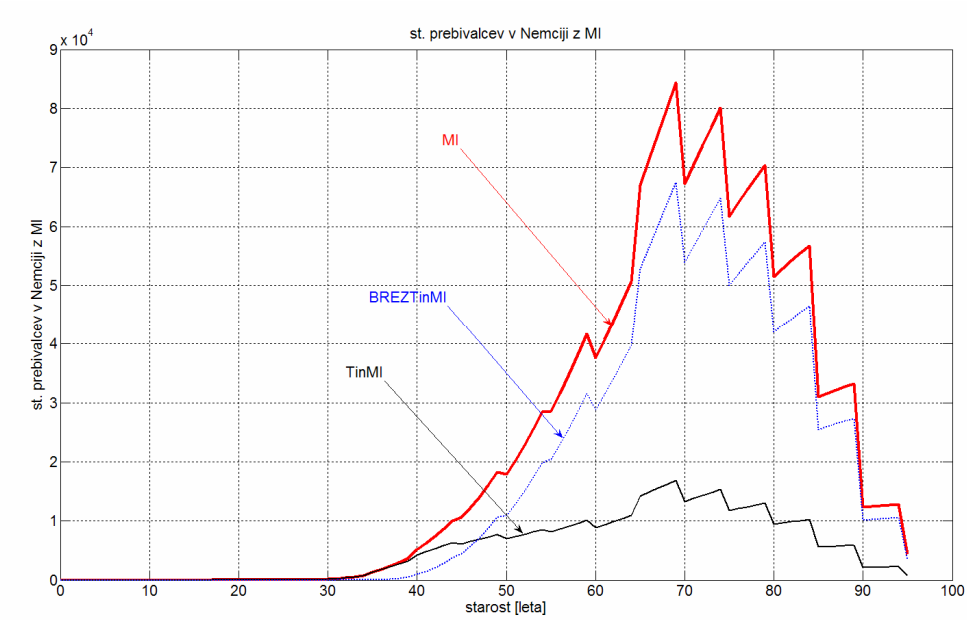
Slika 5: Številčnost prebivalcev s srčnim popuščanjem (SP) v Nemčiji v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinSP) in tistimi s hipertenzijo (TinSP) – glede na napovedi modela.



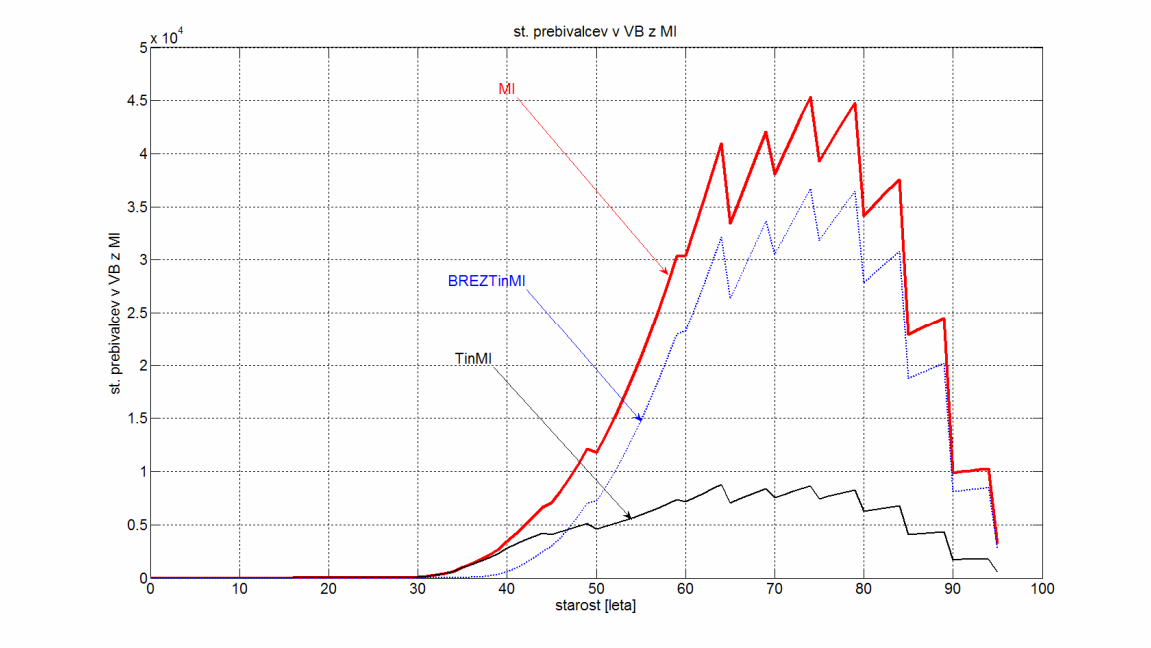
Slika 6: Številčnost prebivalcev s srčnim popuščanjem (SP) v Veliki Britaniji (VB) v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinSP) in tistimi s hipertenzijo (TinSP) – glede na napovedi modela.



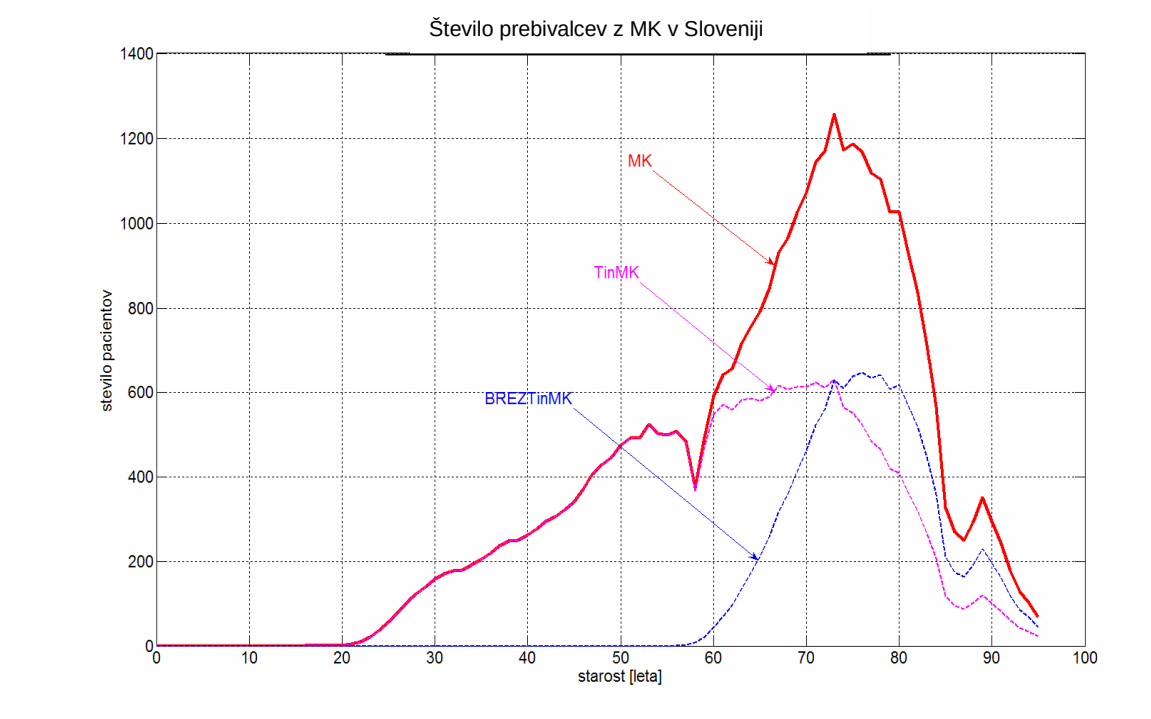
Slika 7: Številčnost bolnikov z miokardnim infarktom (MI) v Sloveniji (SLO) v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinMI) in tistimi s hipertenzijo (TinMI) – glede na napovedi modela.



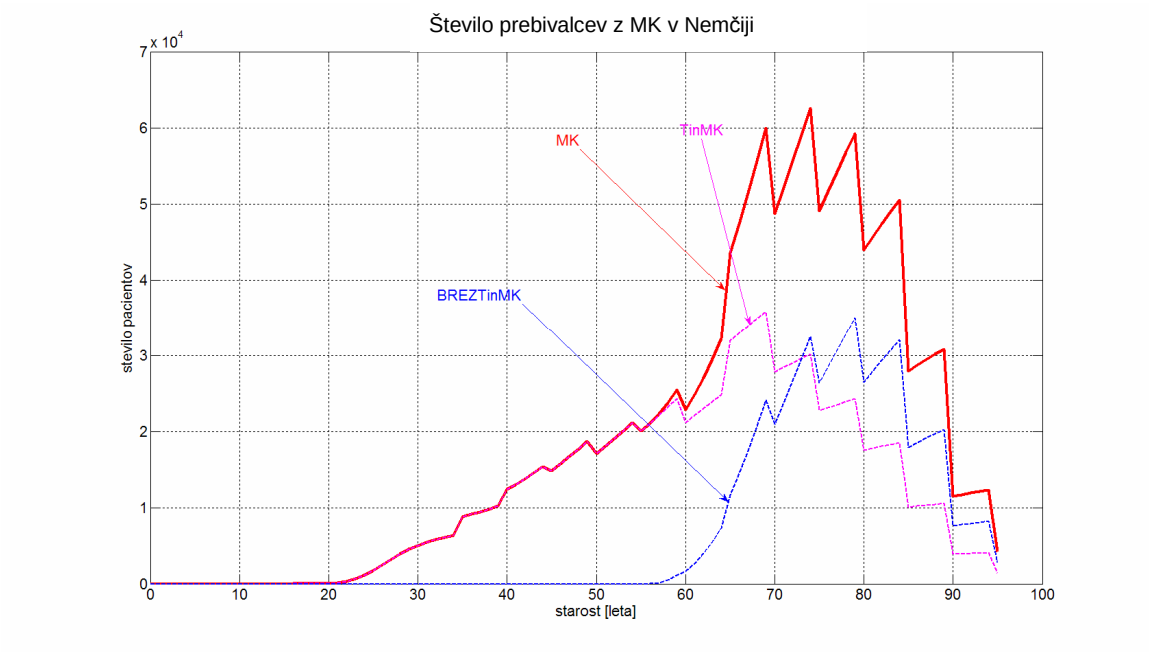
Slika 8: Številčnost bolnikov z miokardnim infarktom (MI) v Nemčiji v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinMI) in tistimi s hipertenzijo (TinMI) – glede na napovedi modela.



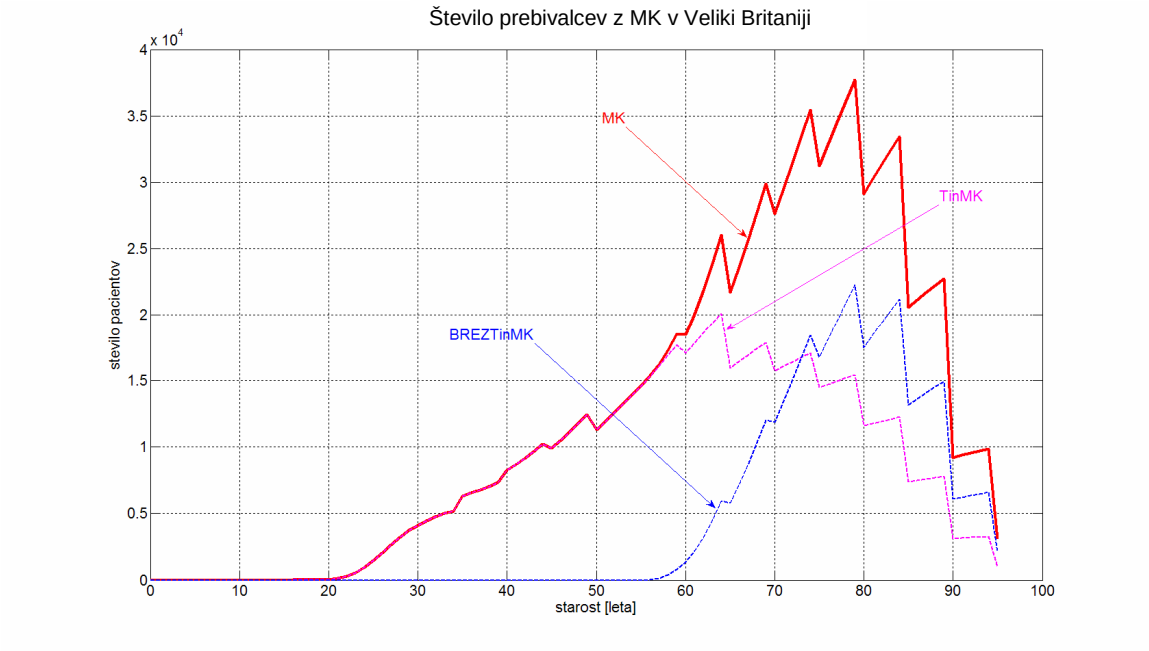
Slika 9: Številčnost bolnikov z miokardnim infarktom (MI) v Veliki Britaniji (VB) v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinMI) in tistimi s hipertenzijo (TinMI) – glede na napovedi modela.



Slika 10: Številčnost bolnikov z možgansko kapjo (MK) v Sloveniji v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinMK) in tistimi s hipertenzijo (TinMK) – glede na napovedi modela.



Slika 11: Številčnost bolnikov z možgansko kapjo (MK) v Nemčiji v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinMK) in tistimi s hipertenzijo (TinMK) – glede na napovedi modela.



Slika 12: Številčnost bolnikov z možgansko kapjo (MK) v Veliki Britaniji v odvisnosti od starosti; pri tem smo ločili med tistimi brez hipertenzije (BREZTinMK) in tistimi s hipertenzijo (TinMK) – glede na napovedi modela.

8 LITERATURA

[1] Zorman D. Ali je delovanje vseh blokatorjev beta enako? Krka Med Farm 2003; 24: 9–17.
[2] Borchard U. The role of the sympathetic nervous system in cardiovascular disease. J Clin Basic Cardiool 2001; 4: 175–7.
[3] Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip YH. ABC of heart failure: Pathophysiology. BMJ 2000; 320: 167–170.
[4] Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, et al. Adrenergic nervous system in the heart failure. Am J Cardiol 1997; 80: 7L–14L.
[5] Bristow MR. Beta–adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation. 2000; 101: 558–569.
[6] Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmision. In: Hardman JG, Linbird LE, eds. Goodmans&Gilmans the pharmacological basis of therapeutics. Nith Eddition. Mc GrawHill 1996: 105–39.
[7] Opie LH, Poole–Wilson PA. β–blocking agents. In: Opie LH, Gersh BJ, eds.. Drugs for the heart. Philadelphia: WB Saunders company, 2005: 1–32.
[8] Frishman WH, Sonnenblick EH,eds. Cardiovascular pharmacotherapeutics,New York, McGraw–Hill, 1997.
[9] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, et al for The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007; 28: 1462–536.
[10] López–Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, et al for Task Force on beta–blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta–adrenergic receptor blockers. Eur Heart J. 2004; 25: 1341–62.
[11] Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, et al for task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST–segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2003; 24: 28–66.
[12] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom–Lundqvist C, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST–segment elevation: the task force on the management of ST–segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008; 29: 2909–45.
[13] Task force for diagnosis and treatment of non–ST–segment elevation acute coronary syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non–ST–segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007; 28: 1598–660.
[14] Hennekenss CH, ed., Clinical trials in cardiovascular disease. A companion to Braunwald's heart disease, Philadelphia, W.B. Saunders, 1999.
[15] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H,et alf or the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; 26: 1115–40.
[16] ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the european society of cardiology. Development in collaboration with the heart

failure association of ESC (HFA) and endosed by european society of intensive care medicine (ESICM). Eur Heart J 2008. doi:10.1093/eurheart/ehn309
[17] Weber MA. The role of the new β–blockers in treating cardiovascular disease. AJH 2005; 18: 169S–176S.
[18] Ko TD, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, et al. β–blocker therapy and symptoms of depression, fatique and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288: 351–7.
[19] Egger M, Smith GD, Sterne JAC. Sytematic reviews and meta–analysis. In:Detels R, McEwen J, Beaglehole R,Tanaka H, eds. Oxford Textbook of Public Health; Oxford University press 2002
[20] Sutton AJ, Abrams KR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta–analysis and medical research. England, John Wiley &Sons 2000
[21] Hallas J. Pharmacoepidemiology –current opportunities and challenges. Norwegian Journal of Epidemiology 2001; 11: 7–12.
[22] Introduction to drug utilisation research. World Health Organisation 2003.
[23] Sketris IS, Metge CJ, Ross JL, MacCara ME, et al. The use of the World Health Organisation Anatomical Therapeutic Chemical/defined daily dose methodology in Canada. Drug Information Journal 2004; 38: 15–27.
[24] Bjorns DC, Serradell J, Hartzema A. Drug utilisation – measurement, classification and metods. In: Hartzema AG, Porta M, Tilson HH, eds Pharmacoepidemiology, an introduction. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, 1998
[25] Zupančič B. Simulacija dinamičnih procesov. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko in računalništvo. Ljubljana 1995.
[26] Kabra R. Modeliranje procesov. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko in računalništvo. Ljubljana 1999.
[27] Walley T, Haycox A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 343–48.
[28] Džajkovska B. Drinovec J. Mrhar A. Vloga in pomen farmakoekonomike pri optimizaciji učinkovitosti zdravljenja osteoporoze. Farm Vestn 2004; 55: 23–34.
[29] Morisson A, Werthaimer AI. Pharmacoeconomics. A primer for the Pharmaceutical Industry. Temple Unversity 2002
[30] Vrečar M. Uvod v farmakoekonomiko. Farm Vestn 1996; 47: 345–57.
[31] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
[32] Fretheim A, Aaserud M, Oxman AD. The potential savings of using thiasides as the first choice antihypertensive drug: cost minimisation analysis. BMC Health Services Research 2003; 3. http://bicentral.com/1472–6963/3/18.
[33] www. nom–nos.ak/Nombook/99(01).pdf
[34] www. nom–nos.ak/Nombook/06(01).pdf
[35] http//www.nam.fi/english
[36] http://legeiddelforbruk.no/dok/dok_4.htm
[37] IMS Slovenija 2000–2007
[38] IMS Nemčija 2000–2007
[39] IMSVelika Britanija 2003–2006
[40] http://www.whocc.no/atcddd/
[41] Statistični letopis Republike Slovenije 2004
[42] http://www.census.gov/cgi–bin/ipc/idbsprd, 24.9.2008
[43] Recept. Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja 2006; 4 (2).
[44] Recept. Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja 2007; 5 (1).
[45] Joint Formulary Committee. British National Formulary. 53 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2007.
[46] Joint Formulary Committee. British National Formulary. 54 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2007

[47] Rote liste 2007 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU–Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Rote Liste Service GmbH; Germany 2007
[48]http://sdw.ecb.europa.eu/quickview.do?SERIES_KEY=120.EXR.A.GBP.EUR.SP00.A. 6.8.2008
[49] Cleland JG, Cohen–Solal A, Aguilar JC, Dietz R, et al, for IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Improvement programme in evaluation and management; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. Lancet. 2002; 360: 1631–9.
[50] Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, et al for Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme–a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J. 2003; 24: 464–74.
[51] McKee SP, Leslie SJ, LeMaitre JP, Webb DJ, et al. Management of chronic heart failure due to systolic left ventricular dysfunction by cardiologist and non–cardiologist physicians. The Eur J of Heart Failure 2003; 5: 549–55.
[52] Pont LG, van Gilst WH, Lok DJA, Kragten HJA, et al. The relevance of heart failure severity for treatment with evidence–based pharmacotherapy in general practice. Eur J Heart Failure 2003; 5: 187–93.
[53] Borrello F, Beahan M, Klein L, Gheorghiade M. Reappraisal of beta–blocker therapy in the acute and chronic post–myocardial infarction period. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 (suppl 3): S13–24.
[54] http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal?_pageid=1996,39140985&_dad=portal&_sc, 6.8.2008.
[55] http://sdw.ecb.europa.eu/quickview.do?SERIES_KEY=120.EXR.A.SIT.EUR.SP00.A, 6.8.2008
[56]http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/printTable.do?tab=table&plugin=0&language=en&pcode=tec00033&printPreview=true, 6.8.2008.
[57] 2007 Annual survey of hours and earings. National Statistics, November 2007
[58] http://laborsta.ilo.org, 31.10.2008
[59] Leal J, Luengo–Fernandez R, Gray A, Petersen S, e tal. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006; 27: 1610–9.
[60] Pomembnejši statistični podatki o Sloveniji 2008; III(2):15
[61]http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/EN/Navigation/Statistics/VerdiensteArbeitskosten/Bruttoverdienste/Bruttoverdienste.psml, 31.8.2008
[62] Wiysonge CS, BradleyH,Mayosi BM,Maroney R,Mbewu A,Opie LH, Volmink J. Beta–blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub2.
[63] Khan N, Mc Alister A. Re–examining the efficacy of β–blockers for the treatment of hypertension: a meta–analyis. CMAJ 2006; 174: 1737–42.
[64] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta–analysis. Lancet 2005; 366: 1545–53.
[65] Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, et al. Health outcomes associated with hypertensive therapies used as first–line agents. A systemic review and meta–analysis. JAMA 1997; 277: 739–45.
[66] Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ. 1999; 318: 1730–7.
[67] Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Beta–blocker benefit according to severity of heart failure. Eur J Heart Fail. 2003; 5: 281–9.
[68] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, for the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and

cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26: 215–25.
[69] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996; 334: 1349–55.
[70] Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. Circulation 1996; 94: 2817–25.
[71] Di Lenarda A, Sabbadini G, Salvatore L, Sinagra G, et al. Long–term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol. The Heart–Muscle Disease Study Group. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1926–34.
[72] Maack C, Elter T, Nickenig G, LaRosee K, et al. Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 939–46.
[73] Green P, Anshelevich M, Talreja A, Burcham JL, et al. Long–term effects of carvedilol or metoprolol on left ventricular function in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2005; 95: 1114–6.
[74] Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al–Hesayen A, Schofield A, ,et al. Nonselective versus selective beta–adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. Circulation 2001; 104; 2194–2199.
[75] Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A, Katz SD. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on regional vascular responses to adrenergic stimuli in normal subjects and patients with chronic heart failure. Circulation 2003;108; 971–976.
[76] Nodari S, et al. The European Journal of Heart Failure 2003: 5: 621–627.
[77] Sanderson JE, Chan SK, Yip G, Yeung LY, et al. Beta–blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1522–8.
[78] Hirooka K, Yasumura Y, Ishida Y, Hanatani A, et al. Comparative left ventricular functional and neurohumoral effects of chronic treatment with carvedilol versus metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy. Jpn Circ J 2001; 65: 931–936.
[79] Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long–term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. Circulation 1999; 99: 2645–2651.
[80] Torp–Pedersen C, e tal. Am Heart J 2005; 149: 370–6.
[81] Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, et al. Differential effects of beta–blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double–blind comparison of the long–term effects of metoprolol versus carvedilol. Circulation 2000; 102: 546–551.
[82] Figulla HR, Krzeminska–Pakula M, Wrabec K, Chochola J, et al. Betaxolol is equivalent to carvedilol in patients with heart failure NYHA II or III: result of a randomized multicenter trial (BETACAR Trial). International Journal of Cardiology 2005; 113:153–60.
[83] SandersonJEChan SKW, Yu CM, Yeung LYC, et al. β blockers in heart failure: a comparison of vasodilating β blocker with metoprolol. Heart 1998; 79: 86–92.
[83] Mrdovic IB, Savic LZ, Perunicic JP, Asanin MR, et al. Randomized active–controlled study comparing effects of treatment with carvedilol versus metoprolol in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Am Heart J 2007; 154: 116–22.
[85] Jonsson G, Abdelnoor M, Müller C, Kjeldsen SE, et al. A comparison of the two beta–blockers carvedilol and atenolol on left ventricular ejection fraction and clinical endpoints after myocardial infarction. a single–centre, randomized study of 232 patients. Cardiology 2005; 103: 148–55.

[86] Accetto R, Žemva A, Dolenc P. Nadzor hipertenzije v republiki Sloveniji. Zdrav Vestn 2001; 60: 379–83.
[87] Gasse C, Stieber J, Doring A, et al. Population trends in antihypertensive drug use:results from MONICA Augsburg project 1984 to 1995. J Clin Epidemiol 1999; 52: 695–703.
[88] Pittrow D, Kirch W, Bramlage P, Lehnert H, et al. Patterns of antihypertensive drug utilisation in primary care. Eur J Clin Pharmacol 2004: 60: 135–42.
[89] Walley T, Duggan AK, Haycox AR, Niziol CJ. Treatment of newly diagnosed hypertension: patterns of prescribing and antihypertensive effectiveness in the UK. J R Soc Med 2003; 96: 525–531.
[90] Wallenius S, Peura S, Klaukka T, Enlund H. Who is using antihypertensive drugs? A prescription analysis from Finland. Scand J Prim Health Care 1996; 14: 54–61.
[91] Bøg–Hansemzen E, Lindblad U, Ranstam J et al. Antihypertensive drug treatment in a Swedish community; Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Pharamcoepidemiol Drug Saf 2002; 11: 45–54.
[92] Siegel D, Lopez J. Trends in antihypertensive drug use in the United States. Do the JNC V recommendations affect prescribing? JAMA 1997; 278: 1745–1748.
[93] Weiss R, Buckley K, Clifford T. Changing paterns of initial drug therapy for the treatment of hypertension in a Medicaid population, 197–2000. Clin Ther. 2002; 24: 1451–62.
[94] Stafford RS, Monti V, Furberg CD, Ma J. Long–term and short–term changes in antihypertensive prescribing by office based physicians in the United States. Hypertension 2006; 48: 213–8.
[95] EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factors managment and use of drug therapies in coronary patients form 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Group. European Heart Journal 2001; 22: 554–572.
[96] EUROASPIRE I and EUROASPIRE II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. Lancet 2001; 357: 995–1001.
[97] Jug B, Fras Z. Sekundarna preventive in rehabilitacija po srčnem infarktu v nekaterih slovenskih bolnišnicah. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2006.
[98] Willich SN, Müller–Nordhorn J, Kulig M, et al. Cardiac risk factors, medication, and recurent clinical events after acute coronary disease. Eur Heart J 2001: 22: 307–313.
[99] Helitz J, McGovern P, Dellborg M, et al. Comparison of treatment and outcomes for patients with acute myocardial infarction in Minneapolis/St. Paul, Minnesota, and Göteborg, Sweden. Am Heart J 2003; 146: 1023–9.
[100] Reikvan Å, Kvan E, Aurnes I. Use of cardiovascular drugs after acute myocardial infarction. A marked shift towards evidence–based drug therapy. Cardiovascular Drugs and Therapy 2002; 16: 541–456
[101] Rogers, WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the U.S. from 1990 trough 1999. The National Registry of myocardial Infarction 1, 2 and 3. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2056–63.
[102] Silvet H, Spencer F, Yarzebski J, et al. Communitywide trends in the use and outcomes associated with β–blockers in patients with acute myocardial infarction. The Worchester Heart Attack Study. Arch intern Med. 2003; 163: 2175–83.
[103] Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, et al. The initial management of stable angina in Europe from the Euro Heart Survey. A description of pharmacological management and revascularisation strategies initiated within the first moth of the presentation to a cardiologist in the Euro heart survey of stable angina. Eur Heart J 2006; 27: 1298–304.

[104] Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: finding from the the Euro heart survey of stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 1011–22.
[105] Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme–a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. European Heart Journal 2003; 24: 442–63.
[106] The study group of diagnosis of the working group on heart failure of the European Society of cardiology. The EuroHeart Failure survey programme–a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. European Heart Journal 2003; 24: 464–75.
[107] Heart failure patients may not be receiving beta blockers. Cardiovascular drug news, October 2002: 3.
[108] Epstein D, Mason A, Manca A. The hospital costs of care for stroke in nine European countries. Heath Econ 2008; 17: S21–S31.
[109] Tiemann O. Variations in hospital costs for acute myocardial infarction – a comparison across Europe. Heath Econ 2008; 17: S33–S45.
[110] Schadlich PK, Brecht JG, Rangoonwala , et al. Cost effectiveness of ramipril in patients at high risk for cardiovascular events. Economic evaluation of the HOPE (heart outcomes prevention evaluation) study in Germany from the Statutory health insurance perspective. Pharmacoeconomics 2004; 22: 955–73.
[111] National Schedule of Reference Costs 2006–07 – Appendix NSRC4 – NHS Trust and PCT Combined Reference Cost Schedules. Sneto iz internetne strani: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_082571 (15.8.2008)
[112] Bruderman M. Družbeno breme hipertenzije. Diplomsko delo, Ljubljana 2004.
[113] Hudoklin M. Stroškovna analiza zdravljenja ishemične možganske kapi. Diplomsko delo, Ljubljana 2004.
[114] Cevc M. Farmakoekonomske osnove zdravljenja dislipidemij. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2006. 65–70.
[115] Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, Lucci D et al. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCC network. European Heart J 2003; 24: 1616–29.
[116] Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, Granger CB, et al. International differences in in–hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction. A multilevel analysis of patients in ASSENT–2. Eur Heart J 2003; 24:1640–50.
[117] Gandjour A, Kleinschmit F, Lauterbach KW and the INTERCARE International Investigators. Et al. European comparison of costs and quality in the treatment of acute myocardial infarction (2000–2001) Eur Heart J 2002; 23: 858–68.
[118] Jug B, Fras Z. Sekundarna preventiva in rehabilitacija po srčnem infarktu v nekaterih slovenskih bolnišnicah. . Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2005. 21–6.
[119] Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, et al.Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Circulation 2006; 113; e85–e151; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600
[120] Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Völzke H. Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population–representative cross–sectional studies. Dtsch Med Wochenschr. 2006 Nov 17; 131: 2586–91.
[121] Revati Nehru. The Cardiovascular Disorders Market Outlook to 2012.Reuters Insight 2008.
[122] Allender S, Peto V, Scarborough P, Kaur A, Rayner M. Coronary heart disease statistics. BHF: London 2008.
[123] Fras Z, Zaletel Kragelj L, Maučec Zakotnik J. Razširjenost dejavnikov tveganja za aterosklerozo v Sloveniji. Predstavitev nekaterih ključnih rezultatov raziskave CINDI Slovenija 2002/03. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2005: 3–8.

[124] British heart foundation statistics database, www.heartstats.org
[125] He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow–up study. Arch Intern Med. 2001; 161: 996–1002.
[126] James Fox–Tucker. The Eastern European CardiovascularMarket Outlook to 2010. 2006 Business Insights Ltd
[127] Modriančič M. Terapevtski in družbeni vidiki srčnega popuščanja. Diplomsko delo, Ljubljana 2002.
[128] Cowper PA, DeLong ER, Whellan DJ, Allen LaPointe NM, e tal. Economic Effects of Beta–Blocker Therapy in Patients with Heart Failure. Am J Med. 2004; 116: 104 –11.
[129] Allender S, Peto V, Scarborough P, Kaur A, Rayner M. Coronary heart disease statistics. BHF, London, 2008.
[130] Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008;v117:ve25–146.
[131] Law MR, et al. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. Arch Intern Med 2002; 162: 2405–10.
[132]http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1105390918119HDSStats2005Update.pdf
[133] Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood–pressure–related disease, 2001. Lancet. 2008; 371: 1513–8.
[134] Aszalo Z, Barsi P, Vitrai J, Nagy Z. Hypertension and clusters of risk factors in different stroke subtypes (an analysis of Hungarian patients via Budapest Stroke Data Bank). Journal of Human Hypertension 2002; 16: 495–500.
[135] http://www.heartstats.org/temp/Tabsp2.10spweb08.xls, 26.10.2008
[136] Carroll K, Murad S, Eliahoo J, et al. Stroke incidence and risk factors in a population – based perspective cohort study. Heath Statistics Quarterly 2001; 12: 18–26.
[137] Kolominsky–Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, et al. A Prospective Community–Based Study of Stroke in Germany—The Erlangen Stroke Project (ESPro) : Incidence and Case Fatality at 1, 3, and 12 Months. Stroke 1998; 29: 2501–6.
[138] Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, et al. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community–based study. BMC Neurology 2008, 8: 5 doi:10.1186/1471–2377–8–5
[139] Blood pressure Lowering Treatment trialists' Collaboration. Effects of different regiments to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta–analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336: 1121–1123.
[140] Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Heath outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first–line agents. A network meta–analysis. JAMA 2003; 289: 2534–44.
[141] Ong HT. β blockers in hypertension and cardiovascular disease. BMJ 2007; 334:946–9.
[142] Carlberg B, Samuelsson O, lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 1684–89.
[143] Bangladore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ, et al. Cardiovascular protection using beta–blockers. A critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 563–72.
[144] Stafylas P, Sarafidis PA. Carvedilol in hypertension treatment.Vascular Health and risk management 2008; 4: 23–30.
[145] Messerli FH, Grossman E. β–blockers in hypertension: os carvedilol different? Am J Cardiol 2004; 93: 7B–12B.
[146] Cockcroft J. A review of the safety and efficacy of nebivovol in the mildy hypertensive patient. Vascular Health and Risk Management 2007; 3: 909–17.

[147] Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB,et al. Differential effects of beta–blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. Hypertension. 2005; 46: 1309–15.
[148] The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left–ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001; 357: 1385–90.
[149] Di Lerarda, Sabbadini G, Sinagra G. Do pharmacological differences among beta–blockers affect their clinical efficacy in heart failure? Cardiovascular Drugs and Therapy 2004; 18: 91–3.
[150] Manolio TA, Cutler JA, Furberg CD, et al. Trends in pharmacologic management of hypertension in the United States. Arch Intern med. 1995; 155: 829–37.
[151] Mazzeo F, Motola G, Rossi S, et al. Management of hypertension by general practicioners: an Italian observational study. Advances in therapy 2001; 18: 122–130.
[152] Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults. Arch Intern Med 2002; 162: 2325–32.
[153] Kennedy HL. Current utilisation trends for β–blockers in cardiovascular disease. Am J Med 2001; 110: 2S–6S.
[154] McCormick D, Gurwitz JH, Lessard D, et al. Use of aspirin, β–blockers, and lipid–lowering medications before recurrent acute myocardial infarction. Arch Intern Med 1999; 159: 561–7.
155] Rathore SS, Mehta RH, Wang RH, et al. Effects of age on the quality of care provided in older patients with acute myocardial infarction. Am J Med. 2003; 114: 307–15.
[156] Georgiate M, Goldstein S. β–blockers in the post–myocardial infarction patients. Circulation 2002; 106: 394–8.
[157] Every MJ, Heaton PC, Cluxon RJ. β–blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. Ann Pharmacother 2004; 38: 286–93.
[158] Phillips KA, Shlipak MG, Coxson P, et al. Health and economic benefit of increased β–blocker use following myocardial infarction. JAMA 2000; 284: 2748–54.
[159] Remme WJ, McMurray JJV, Hobbs FDR, Cohen–Solal A, et al. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians, and primary care physicians. Eur Heart J 2008; 29: 1739–52.
[160] Prichett AM, Redfield MM. Beta–blockers: new standard therapy for heart failure. Mayo Clinic Proceedings 2002; 77: 839–46.
[161] Gupta R, Tang WHW, Young JB. Patterns of β–blocker utilisation in patients with chronic heart failure: experience from specialized outpatient heart failure clinic. Am Heart J 2004; 147: 79–83.
[162] Lainščak M, Korožec B. Uporaba zdravil in kakovost življenja bolnikov v ambulanti za srčno popuščanje. Zdrav Vestn 2003; 72: 265–9.
[163] Basile JN. Titration of beta–blockers in heart failure. Postgrad Med 2003; 113: 63–70.
[164] Moe G. Carvedilol in the treatment of chronic heart failure. Exp Opin Pharmacother 2001; 2: 831–43.
[165] Keber I, Lainščak M, Horvat A, et al. Obravnava bolnikov s srčnim popuščanjem v splošni bolnišnici v letu 1997. Zdrav Vestn 2003; 72: 135–40.
[166] http://epp.eurostat.ec.europa.eu, 30.11.2008
[167] Bobnar I. Koronarna bolezen v povezavi s hiperlipoproteinemijo s kliničnega, epidemiološkega in farmakoekonomskega vidika. Diplomsko delo, Ljubljana 2001.
[168] Mittag O, Kolenda KD, Nordman KJ, Bernien J, Maurischat C. Return to work after myocardial infarction/coronary artery bypass grafting: patients' and physicians' initial viewpoints and outcome 12 months later. Soc Sci Med. 2001; 52: 1441–50.

[169] Farkaš J, Černe K, Lainščak M, Keber I. Vpliv telesnih, socialno–demograskih in psiholoških dejavnikov na vrnitev na delo po akutnem koronarnem sindromu. Zdrav Vestn 2005; 74: 519–23.
[170] Vestling M, Tufvesson B, Iwarsson S. Indicators of return to work after stroke and the importance of work for subjective well–being and life satisfaction. J Rehabil Med. 2003; 35: 127–31.
[171] Glozier N, Hackett ML, Parag V, Anderson CS; Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) Study Group. The influence of psychiatric morbidity on return to paid work after stroke in younger adults: the Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) Study, 2002 to 2003. Stroke. 2008; 39: 1526–32.
[172] Treger I, Shames J, Giaquinto S, Ring H. Return to work in stroke patients. Disabil Rehabil. 2007; 29: 1397–403.