

Poraba antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji in primerjava z Norveško

Consumption of antihypertensives in Slovenia and comparison with Norway

Marjetka Pal,¹ Brane L. Leskošek,² Polonca Ferk³

¹ Lekarne Ptuj,
Trstenjakova ulica 9,
2250 Ptuj

² Inštitut za biostatistiko
in medicinsko
informatiko, Medicinska
fakulteta, Univerza v
Ljubljani, Vrazov trg 2,
1000 Ljubljana

³ Katedra za
farmakologijo in
eksperimentalno
toksikologijo, Medicinska
fakulteta, Univerza v
Mariboru, Slomškov trg
15, 2000 Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Polonca Ferk,
mag. farm., Katedra
za farmakologijo in
eksperimentalno
toksikologijo, Medicinska
fakulteta, Univerza v
Mariboru, Slomškov trg
15, 2000 Maribor
Tel.: (02) 234 56 12
Fax.: (02) 234 56 00
E-pošta: polonca.ferk@
uni-mb.si

Ključne besede:

antihipertenzivi,
farmakoepidemiologija,
zdravljenje arterijske
hipertenzije, primerjava
porabe antihipertenzivnih
zdravil med Slovenijo in
Norveško

Izvleček

Izhodišča: Predpisovanje antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji in po svetu narašča. V članku predstavljamo, kako se je v Sloveniji spreminjala poraba antihipertenzivnih zdravil med letoma 2002 in 2008. Za navedeno obdobje smo analizirali predpisovanje antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji v skladu s slovenskimi smernicami ter primerjali porabo antihipertenzivnih zdravil med Slovenijo in Norveško v obdobju 2006–2008.

Metode: Statistične podatke o številu ambulantno predpisanih receptov (Rp) in o definiranih dnevni odmerkih (DDD) na 1000 prebivalcev na dan smo pridobili iz publikacij Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po anatomsko-terapevtsko-kemijski klasifikaciji (ATC) Inštituta za varovanje zdravja, izdanih za vsako leto od leta 2002 do leta 2008. Izračunali smo število izdanih Rp za vsako v Sloveniji registrirano zdravilno učinkovino iz podskupin antihipertenzivnih zdravil Co₂, Co₃, Co₇, Co₈ in Co₉ ter za celotne podskupine. Podatke o porabi antihipertenzivnih zdravil na Norveškem smo pridobili na spletni strani norveškega Inštituta za varovanje zdravja.

Rezultati: V Sloveniji se je število predpisanih Rp za antihipertenzivna zdravila na 1000 prebivalcev v obdobju 2002–2008 povečalo za 57 %, pri čemer je bil trend naraščanja statistično značilen. Najbolj se je poraba antihipertenzivnih zdravil povečala med letoma 2002 in 2003. Vsako leto so v največji meri predpisovali zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, med njimi najpogosteje enalapril. V proučevanem obdobju smo v Sloveniji največjo rast predpisovanja ugotovili pri zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta. V primerjavi z Norveško v Sloveniji relativno pogosteje predpisujejo antihipertenzivna zdravila iz podskupine Co₂ in zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski

sistem (Co₉), manj pa diuretike (Co₃), zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (Co₇) in zaviralce kalcijevih kanalčkov (Co₈).

Zaključki: Poraba antihipertenzivnih zdravil se je v Sloveniji v obdobju 2002–2008 povečala za več kot polovico. Raziskave o povezanosti med večjo porabo antihipertenzivnih zdravil in kakovostjo nadzora arterijske hipertenzije v Sloveniji nimamo. Primerjava med Slovenijo in Norveško kaže, da med državama v predpisovanju antihipertenzivov obstajajo določene razlike: zdravljenje je pri nas v večji meri usmerjeno v uporabo zdravil, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem.

Abstract

Background: Prescribing antihypertensives is increasing in Slovenia and worldwide. This article is aimed to analyze changes in prescribing antihypertensives in Slovenia in the years 2002–2008, as well as to find out to what extent the prescribing followed the Slovenian guidelines. Furthermore, the consumption of antihypertensives in Slovenia was compared with the consumption in the same period in Norway.

Methods: We acquired statistical data on the number of primary care prescriptions of antihypertensives and defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants per day from the publications Primary Care Prescribing of Drugs in Slovenia, based on Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification (ATC), published by the National Institute of Public Health for each year from 2002 to 2008. We calculated the number of prescriptions of each active ingredient, registered in Slovenia, of antihypertensive subgroups Co₂, Co₃, Co₇, Co₈ and Co₉ as well as for whole subgroups. Data on the consumption of antihypertensives in Norway were acquired from the website of the Norwegian Institute of Public Health.

Key words:

antihypertensives, pharmacoepidemiology, treatment of arterial hypertension, comparison of consumption of antihypertensives between Slovenia and Norway

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 386–394

Prispelo: 28. sept. 2010,
Sprejeto: 11. dec. 2010

Results: In Slovenia, the number of prescriptions for antihypertensives per 1000 inhabitants increased by 57 % during the period 2002–2008. The increase in prescribing antihypertensives was highest between 2002 and 2003. Each year, the most widely prescribed drugs in Slovenia were agents acting on the renin-angiotensin system and the most widely prescribed active ingredient from this subgroup was enalapril. During the studied period, the relative consumption of beta blocking agents increased the most. In Slovenia, relatively more antihypertensives from the Co2 subgroup and agents acting on the renin-an-

giotensin system (Co9), but less diuretics (Co3), beta blocking agents (Co7) and calcium channel blockers (Co8) were used, compared to Norway.

Conclusions: Consumption of antihypertensives in Slovenia increased by more than a half in the period 2002–2008. The association between the increasing number of prescriptions for antihypertensives and the quality of arterial hypertension control in Slovenia has not been evaluated yet. Compared to Norway, Slovenia is more oriented to prescribing agents acting on the renin-angiotensin system.

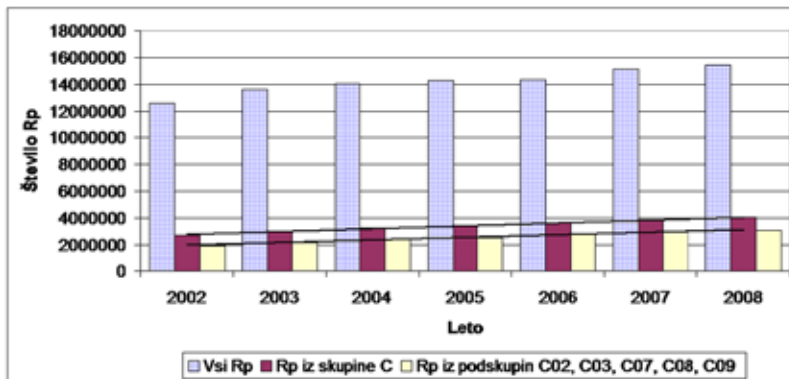
Uvod

Zaradi srčno-žilnih bolezni umre tretjina svetovnega prebivalstva.¹ Številne epidemiološke raziskave so potrdile povezavo med arterijsko hipertenzijo (AH) in srčno-žilnimi boleznimi. Arterijska hipertenzija je v razvitem svetu glavni dejavnik tveganja za razvoj koronarne bolezni, možganske kapi, periferne arterijske okluzijske bolezni, srčnega popuščanja in ledvične odpovedi.²

Rezultati ene zadnjih študij kažejo, da je prevalenca AH v Sloveniji v odrasli populaciji nad 20 let med najvišjimi v Evropi. V pregledanem vzorcu naključno izbranih Slovencev, starejših od 20 let, so prevalenco AH ocenili na 66 %, vendar je ta ocena zaradi slabega odziva posameznikov verjetno previsoka.³ Glede na podatke iz Registra ogroženih za kardiovaskularne bolezni iz leta 2007, ki vključuje podatke za kar 293.850 preventivnih pregledov, ima AH približno 35 % prebivalcev Slovenije (moških, starejših od 35 let, in žensk, starejših od 40 let).⁴

Ustrezen nadzor AH zajema celostno obravnavo bolnika: svetovanje o spremembah življenjskega sloga in uvedbo zdravljenja z zdravili. V Sloveniji za farmakološko zdravljenje AH uporabljamo zdravila, ki jih predstavljamo v Tabeli 1. Izbira ustreznega antihipertenzivnega zdravila je odvisna od mnogih dejavnikov, med njimi od sledenja smernicam, vpliva farmacevtske industrije, ekonomskega in administrativnega vidika ter od značilnosti bolnika in zdravnika.⁵ V Sloveniji zdravniki pri svojem delu upoštevajo Slovenske smernice za zdravljenje AH. Prve so bile objavljene leta 1999 s posodobitvami v letih 2003 in 2007, v okviru Smer-

nic za preprečevanje bolezni srca in žilja v klinični praksi pa so bile posodobljene tudi v letu 2009. Vse smernice temeljijo na skupni oceni srčno-žilnega tveganja in glede na oceno določajo začetek farmakološkega zdravljenja. V splošnem priporočajo uporabo dolgo delujočih antihipertenzivnih zdravil, ki jih moramo za ustrezen nadzor AH pogosto tudi kombinirati.^{6–9} Smernice že leta 2003 navajajo, da med posameznimi podskupinami antihipertenzivnih zdravil pri začetnem uvajanju ni značilnih razlik pri učinkovitosti zdravljenja, razlike pa obstajajo glede varnosti in pogostosti neželenih učinkov.⁷ Kot prvo izbiro smernice iz leta 2007 in 2009 še vedno priporočajo diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce kalcijev kanalčkov in zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, medtem ko kot prvo izbiro v monoterapiji primarne AH odsvetujejo predpisovanje večine zdravil iz podskupine antihipertenzivnih zdravil Co2 in antagonistov aldosterona; izjema je uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa v primeru hkratne AH in benigne hiperplazije prostate.^{8,9} S stališča farmakoekonomske ima glede na smernice iz leta 2003 predpisovanje antagonistov angiotenzina II, ki so draga zdravila, prednost pred zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) le pri hipertoničnih s hkrati prisotno sladkorno boleznijo tipa II ali ledvično okvaro.⁷ Smernice iz leta 2003 priporočajo tudi kombinacijo tiazidnih diuretikov in zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, ki pa jo novejšie smernice odsvetujejo zaradi možnih neželenih presnovnih učinkov. V tem primeru ima pred tiazidnimi diuretiki



Slika 1: Število vseh receptov za lastniška zdravila, receptov iz celotne skupine C ter receptov iz podskupin C02, C03, C07, C08 in C09, izdanih v Sloveniji v posameznem letu v obdobju 2002–2008. Legenda: Rp = recept

prednost tiazidnim diuretikom podoben diuretik indapamid.^{7,8,9}

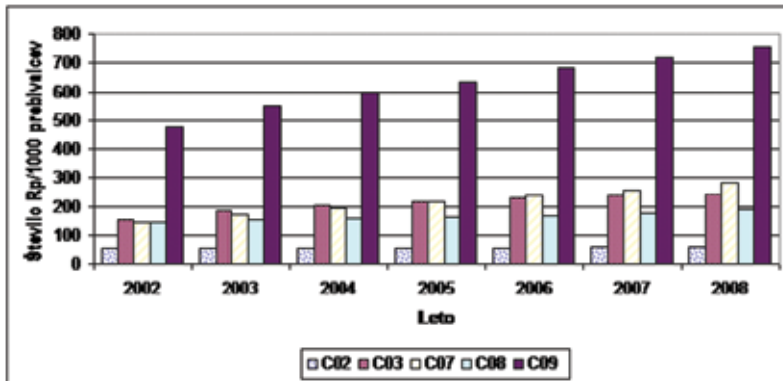
V Sloveniji so z raziskavo iz leta 2006 ugotovili, da je imelo ustrezno nadzorovan krvni tlak 40,1 % bolnikov z AH, vendar ti rezultati veljajo samo za tiste bolnike, ki obiskujejo ambulante splošne medicine, in ne za celotno populacijo. Ugotovili so tudi, da je manj kot 10 % bolnikov vodenih v skladu s priporočili nacionalnih smernic za AH.¹⁰ Ustrezen nadzor AH je dosežen pri relativno majhnem deležu bolnikov tudi v drugih državah.² Po drugi strani pa poraba antihipertenzivnih zdravil tako v Sloveniji kot drugod po svetu narašča, naraščajo pa tudi stroški zdravljenja.¹¹ Smiselno je torej ovrednotiti, ali povečana poraba antihipertenzivnih zdravil vpliva na kakovost nadzora AH in njenih posledic.

Z našo študijo smo želeli analizirati porabo antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji v obdobju 2002–2008, primerjati porabo antihipertenzivnih zdravil med Slovenijo in Norveško v obdobju 2006–2008, ugotoviti morebitno povezanost med predpisovanjem antihipertenzivnih zdravil in kakovostjo nadzora AH ter njenimi dolgoročnimi posledicami ter analizirati predpisovanje antihipertenzivnih zdravil v skladu s slovenskimi smernicami.

Metode

Statistične podatke o številu izdanih receptov (Rp) smo pridobili iz publikacij Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po anatomsko-terapevtsko-kemijski klasifikaciji (ATC), ki jih je izdal Inštitut za varovanje zdravja za vsako leto od leta 2002 do leta 2008.^{12–18} V evidenci Ambulantne po-

rabe zdravil so podatki s t. i. »zelenih Rp«, za katere v celoti ali delno krije stroške obvezno zdravstveno zavarovanje (OZZ) in tudi s t. i. »belih Rp« s predpisanimi zdravili, ki niso pravica iz OZZ. Podatki so zajeti iz vseh slovenskih lekarn, ki opravljajo javno lekarniško službo. Za prikazovanje porabe ambulantno predpisanih zdravil od leta 1998 v Sloveniji uporabljamo metodologijo ATC/Rp. V letu 2006 so za obdelavo teh podatkov začeli uvajati metodologijo ATC/DDD, ki predstavlja sodoben način spremljanja porabe zdravil z definirani dnevnimi odmerki (DDD).¹⁷ Definirani dnevni odmerek je povprečni odmerek zdravila, ki se uporablja dnevno pri odraslem bolniku za glavno indikacijo in predstavlja teoretično vrednost, s katero naj bi poenostavili prikaz porabe zdravil. Dejansko odmerjanje je namreč odvisno od terapevtske indikacije, starosti bolnika, hkratnega jemanja drugih zdravil, zdravstvenega stanja in drugih značilnosti posameznika. Opisani sistem je začela prva uporabljati Norveška.^{17,18} V Sloveniji so podatki pred letom 2006 zapisani le v obliki ATC/Rp, od leta 2006 naprej pa tudi v obliki ATC/DDD. Za Slovenijo smo za vsako leto v obdobju od 2002 do 2008 izračunali število izdanih Rp za antihipertenzivna zdravila iz podskupin C02, C03, C07, C08 in C09 ter število Rp za vsako posamezno v Sloveniji registrirano zdravilno učinkovino iz navedenih podskupin. V posameznem letu smo kot celotno število Rp upoštevali le Rp za lastniška zdravila, razvrščena na liste, ne pa tudi Rp za magistralna zdravila, galenske pripravke in obvezilni material. Časovni trend porabe antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji smo statistično ovrednotili s testom ANOVA s programskim paketom SPSS 17.0, kot mejo statistične značilnosti pa smo uporabili $p < 0,05$. Porabo antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji smo primerjali s porabo antihipertenzivnih zdravil na Norveškem, in sicer med letoma 2006 in 2008, pri čemer smo uporabili metodologijo ATC/DDD. Statistične podatke o porabi zdravil na Norveškem smo pridobili na javno dostopni spletni strani norveškega Inštituta za varovanje zdravja.¹⁹ Ta podatkovna zbirka temelji na podatkih o prodaji zdravil preko veledrogerij in torej zajema širše podatke



Slika 2: Število izdanih receptov v Sloveniji na 1000 prebivalcev za posamezne podskupine antihipertenzivnih zdravil (Co2, Co3, Co7, Co8, Co9) v posameznem letu v obdobju 2002–2008. *Legenda: Rp = recept*

o porabi zdravil kot slovenska podatkovna zbirka.

Rezultati

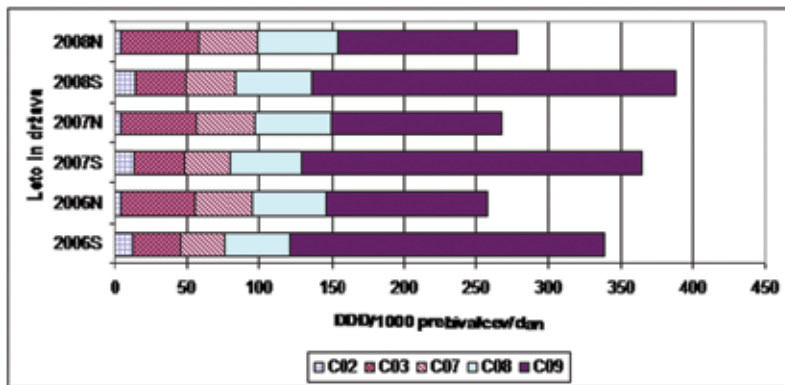
Poraba antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji

Število vseh izdanih Rp se je v Sloveniji od leta 2002 do leta 2008 povečalo za skoraj 26 % (z 12.583.764 Rp na 15.794.805 Rp), število Rp iz skupine C pa za 48 % (z 2.716.984 Rp na 4.033.207 Rp). Časovni trend naraščanja števila izdanih Rp za zdravila iz skupine C je bil statistično značilen ($p < 0,001$; IZ 95 %). Število izdanih Rp iz podskupin antihipertenzivnih zdravil Co2, Co3, Co7, Co8 in Co9 se je v obdobju 2002–2008 prav tako statistično značilno povečalo ($p < 0,001$, IZ 95 %), in sicer za 61 % (z 1.933.074 Rp na 3.108.540 Rp). Število Rp na 1000 prebivalcev iz podskupin antihipertenzivnih zdravil Co2, Co3, Co7, Co8 in Co9 je bilo leta 2002 970 Rp/1000 prebivalcev, v letu 2008 pa 1525 Rp/1000 prebivalcev, kar predstavlja povečanje za 57 %. Slika 1 prikazuje število vseh izdanih Rp, Rp iz skupine C ter Rp iz posameznih podskupin antihipertenzivnih zdravil (Co2, Co3, Co7, Co8, Co9) med letoma 2002 in 2008 v Sloveniji. V proučevanem obdobju so se v Sloveniji spreminjala tudi razmerja v predpisovanju antihipertenzivnih zdravil med posameznimi podskupinami (Slika 2). Število Rp/1000 prebivalcev za zaviralce adrenergičnih receptorjev beta se je od leta 2002 do 2008 povečalo za 100 %, za zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem za 59 %, diuretikov za 56 %, zaviralcev kalcijevih kanalčkov za 29 % ter za podskupino antihipertenzivnih zdravil Co2 za 8 %.

Glede na število izdanih Rp so v vsakem letu najpogosteje predpisovali zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem. Vse podskupine antihipertenzivnih zdravil, razen zaviralcev kalcijevih kanalčkov, so največji porast med dvema zaporednima letoma doživele med letoma 2002 in 2003, predpisovanje zaviralcev kalcijevih kanalčkov pa se je najbolj povečalo med letoma 2007 in 2008. V letih od 2002 do 2008 ni bilo velikih sprememb v najbolj predpisovani zdravilni učinkovini v posamezni podskupini. V podskupini antihipertenzivnih zdravil Co2 je bil to vsa leta doksazosin, v podskupini diuretikov do leta 2006 furosemid, nato pa indapamid; med zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so do leta 2006 največkrat predpisovali metoprolol, nato pa v večji meri bisoprolol in karvedilol. V podskupini zaviralcev kalcijevih kanalčkov so najpogosteje predpisovali amlodipin, naraščalo je predpisovanje lacidipina in upadalo predpisovanje nifedipina. Med zaviralci ACE je bil v letu 2008 še vedno najbolj predpisovano zdravilo enalapril, vendar se njegova poraba zmanjšuje na račun povečevanja porabe ramiprila in perindoprila. Med antagonistih angiotenzina II so v proučevanem obdobju najbolj predpisovali losartan, v letu 2008 pa mu glede na porabo sledita valsartan in telmisartan. Večini kombiniranih zdravil iz podskupine zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzina II z diuretiki poraba vsako leto glede na prejšnje narašča, pomembna izjema pa je enalapril v kombinaciji s hidroklotiazidom, čigar ta poraba upada.

Primerjava porabe antihipertenzivnih zdravil med Slovenijo in Norveško

Primerjavo porabe antihipertenzivnih zdravil med Slovenijo in Norveško smo naredili s primerjanjem DDD/1000 prebivalcev/dan. V letu 2006 je bila na Norveškem skupna poraba antihipertenzivnih zdravil iz podskupin Co2, Co3, Co7, Co8 in Co9 258,13 DDD/1000 prebivalcev/dan, v Sloveniji pa 338,77 DDD/1000 prebivalcev/dan, kar je za 31 % več kot na Norveškem. V letu 2008 se je poraba zdravil iz navedenih podskupin na Norveškem povečala na 278,13



Slika 3: Primerjava definiranih dnevni odmerkov (DDD) na 1000 prebivalcev na dan za posamezne podskupine antihipertenzivnih zdravil (Co2, Co3, Co7, Co8, Co9) med Slovenijo in Norveško v letih 2006, 2007 in 2008. Kratice: S = Slovenija, N = Norveška

DDD/1000 prebivalcev/dan, v Sloveniji pa na 387,45 DDD/1000 prebivalcev/dan, kar je v primerjavi z Norveško za 39 % več. Slika 3 prikazuje razlike v DDD/1000 prebivalcev/dan za posamezne podskupine zdravil Co2, Co3, Co7, Co8 in Co9 med Slovenijo in Norveško v letih 2006, 2007 in 2008. Slika 4 prikazuje relativne razlike v predpisovanju zdravil iz navedenih podskupin med Slovenijo in Norveško v letu 2008. Relativne razlike med leti 2006–2008 so med državama podobne, zato smo prikazali samo podatke za leto 2008. V Sloveniji v primerjavi z Norveško predpisujemo relativno več zdravil iz podskupine antihipertenzivnih zdravil Co2, predvsem periferno delujočih zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa in zdravil z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, med njimi več zaviralcev ACE v enokomponentnih ali večkomponentnih pripravkih, ter manj antagonistov angiotenzina II, predvsem v večkomponentnih pripravkih. Relativna poraba diuretikov in zaviralcev kalcijevih kanalčkov glede na vse analizirane podskupine antihipertenzivnih zdravil je večja na Norveškem. Na Norveškem uporabljajo relativno več tiazidnih diuretikov in diuretikov vhodnega kraka Henleyeve zanke, pri nas pa več tiazidom podobnih diuretikov in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ter več kombinacij zaviralcev ACE s tiazidnimi diuretiki. Na Norveškem porabijo relativno več selektivnih in neselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Med zaviralci kalcijevih kanalčkov je v primerjavi s Slovenijo na Norveškem večja relativna poraba lerkandipina in amlodipina ter verapamila in diltiazema. Med zaviralci ACE na Norveškem porabijo relativno več lizinopri-la, manj ramipri-la in predvsem enalapri-la,

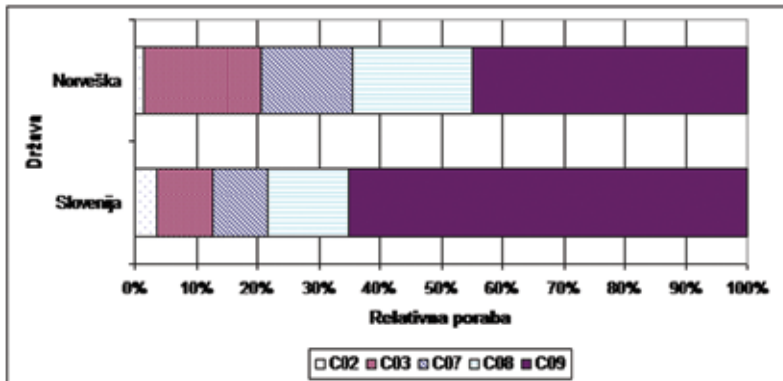
porabijo pa tudi relativno manj enalapri-la v kombinaciji s hidroklorotiazidom. Med antagonisti angiotenzina II porabijo več kandesartana in irbesartana, manj pa losartana, telmisartana in valsartana kot pri nas.

Razpravljanje

Ugotovili smo, da je poraba antihipertenzivnih zdravil v proučevanem obdobju značilno naraščala tako v Sloveniji kot na Norveškem. V Sloveniji v primerjavi z Norveško ugotavljamo večjo porabo antihipertenzivnih zdravil (izraženo v DDD/1000 prebivalcev/dan). Med obema državama so razlike v porabi posameznih antihipertenzivnih zdravilnih učinkovin ter celotnih podskupin antihipertenzivnih zdravil Co2, Co3, Co7, Co8 in Co9.

Poraba zdravil je odvisna od več dejavnikov: od prevalence bolezni, zdravstvene politike države, sprejetih smernic, ekonomskega vidika, značilnosti bolnika in zdravnika ter farmacevtske industrije.^{5,20} Naraščanje števila izdanih Rp za antihipertenzivna zdravila še ne pomeni boljšega nadzora AH.²⁰ Dejansko se je nadzor AH na prehodu v 21. stoletje poslabšal, čeprav se poraba antihipertenzivnih zdravil povečuje.²¹ Večje število izdanih Rp za antihipertenzivna zdravila je med drugim posledica večjega števila bolnikov z AH, višje starosti bolnikov, ki zdravila jemljejo, ter večjega števila antihipertenzivnih zdravil, ki jih posameznik jemlje hkrati. Države se med seboj razlikujejo po porabi posameznih podskupin antihipertenzivnih zdravil.²²

V proučevanem obdobju smo največjo porabo v celotni skupini C v Sloveniji ugotovili pri podskupini zdravil z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, kar je značilno tudi za druge razvite države.^{20,22} V primerjavi s starejšimi antihipertenzivnimi zdravili imajo zdravila iz te podskupine manj neželenih učinkov, vendar so podprta z manjšim številom postmarketinških kliničnih študij in dražja, kar gotovo prispeva k naraščanju stroškov zdravljenja AH.²⁰ Poleg tega imajo zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem še veliko drugih indikacij: okvaro levega prekata, diabetično nefropatijo, srčno popuščanje, koronarne ishemične dogodke



Slika 4: Relativna poraba posameznih podskupin antihipertenzivnih zdravil (C02, C03, C07, C08, C09) v Sloveniji in na Norveškem v letu 2008.

ter zdravljenje po akutnem miokardnem infarktu. Pri cenovno ugodnejših zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta so pogosti neželeni učinki povečanje telesne mase, dislipemični in diabetogeni učinki.⁸ Kljub temu se je poraba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta v proučevanem sedemletnem obdobju v Sloveniji povečala za 100 %. Podobni presnovni neželeni učinki so možni pri tiazidnih diuretikih⁸, ki v Sloveniji niso registrirani kot samostojna zdravila, temveč v večkomponentnih pripravkih, predvsem v kombinaciji z zdravilnimi učinkovinami z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem. Verjetno je to eden od razlogov, da je poraba zdravil z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem v Sloveniji večja kot na Norveškem. Poraba tiazidnih diuretikov se med severnoevropskimi državami razlikuje; leta 2003 je bila zelo visoka na Danskem (43,70 DDD/1000 prebivalcev/dan), sledila ji Švedska (13,12 DDD/1000 prebivalcev/dan) in Nizozemska (10,32 DDD/1000 prebivalcev/dan).²³ V Sloveniji je razširjeno predpisovanje relativno dragih periferno delujočih zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa in je veliko večje v primerjavi z Norveško, Nemčijo in drugimi severnoevropskimi državami.²³ Velika poraba je lahko posledica dejstva, da imajo ta zdravila še druge indikacije, npr. zdravljenje benigne hiperplazije prostate. Pomanjkljivost v naši študiji uporabljenih statističnih podatkov je, da slednji ne vključujejo indikacij za zdravljenje.

Diuretiki in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so cenovno najugodnejša zdravila glede na povprečno vrednost na en Rp, sledijo jim zaviralci kalcijevih kanalčkov in centralno delujoča antihipertenzivna zdravila, medtem ko so zdravila z delova-

njem na renin-angiotenzinski sistem najdražja.¹⁵ Na podlagi opisanega dejstva in rezultatov naše študije lahko sklepamo, da v Sloveniji zdravniki pretežno predpisujejo dražja zdravila za zdravljenje AH. Upravičenost predpisovanja dražjih antihipertenzivnih zdravil v primerjavi s cenejšimi (še) ni zadovoljivo ovrednotena.^{24,25}

Iz podatkov, uporabljenih v naši študiji, ne moremo veliko sklepati o sledenju smernicam za zdravljenje AH. Prav tako ni realno pričakovati, da bi poraba zdravil popolnoma odražala sledenje veljavnim smernicam. Med sprejetjem smernic in njihovo uporabo v klinični praksi namreč obstaja časovni zamik. Poleg tega imajo antihipertenzivi več indikacij za zdravljenje, AH pa ima pri mnogih bolnikih kompleksno etiologijo in je pogosto povezana z drugimi bolezenskimi stanji.²³ V nedavni raziskavi predpisovanja antihipertenzivov v Sloveniji v letih 2002–2006 so ugotovili, da bi se sledenje smernicam lahko izboljšalo z večjim predpisovanjem kombiniranega zdravljenja na začetku zdravljenja, pri predpisovanju zdravil bolnikom s povišanim krvnim tlakom, ki imajo hkrati tudi druge bolezni (npr. sladkorno bolezen, bolezni ledvic), ter pri bolj racionalni hkratni uporabi nekaterih podskupin antihipertenzivnih zdravil (npr. kombinacija zaviralca adrenergičnih receptorjev beta in zaviralca ACE ali kombinacija zaviralca adrenergičnih receptorjev beta z nehidropiridinskim tipom zaviralca kalcijevih kanalčkov).²⁶

Porabo antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji smo primerjali s porabo antihipertenzivnih zdravil na Norveškem, saj ima Norveška učinkovit zdravstveni sistem, podoben način spremljanja porabe zdravil kot Slovenija ter eno najvišjih stopenj umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni med severnoevropskimi državami.²³ Starostno standardizirana umrljivost zaradi ishemične bolezni srca je bila na Norveškem v letu 2006 75,4 na 100.000 prebivalcev, v Sloveniji pa 68,2 na 100.000 prebivalcev. Istega leta je bila starostno standardizirana umrljivost zaradi cerebrovaskularne bolezni na Norveškem 42,3 na 100.000 prebivalcev, v Sloveniji pa 53,9 na 100.000 prebivalcev.²⁷ Norveška ima v primerjavi s Slovenijo manjšo stopnjo umrli-

Tabela 1: Podskupine antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji.

Terapevtska podskupina (2. raven ATC)	Farmakološka podskupina (3. raven ATC)	Kemijska podskupina (4. raven ATC)	Zdravilna učinkovina (5. raven ATC)
C02 (antihipertenzivna zdravila)	antiadrenergiki z osrednjim delovanjem (C02A)	alkaloidi rauwolfije	reserpin*
		metildopa	L-metildopa
		agonisti imidazolinskih receptorjev	moksonidin, <i>klonidin</i>
	antiadrenergiki s perifernim delovanjem (C02C)	zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa	<i>prazosin</i> , <i>urapidil</i> , doksazosin
	zdravila z delovanjem na gladke mišice arterij (C02D)	derivati pirimidina	<i>minoksidil</i> **
druga antihipertenzivna zdravila (C02K)	druga antihipertenzivna zdravila	bosentan	
C03 (diuretiki)	diuretiki dilucijskega segmenta, tiazidni (C03A)	tiazidni diuretiki	hidroklorotiazid *
	diuretiki dilucijskega segmenta, brez tiazidov (C03B)	sulfonamidi	<i>klortalidon</i> , <i>ksipamid</i> , indapamid, <i>klopamid</i> *
	diuretiki vhodnega kraka Henleyjeve zanke (C03C)	sulfonamidi	furosemid, torasemid, <i>bumetanid</i>
	antikaliuretični diuretiki (varčevalni s kalijem) (C03D)	antagonisti aldosterona	spironolakton, eplerenon
		drugi diuretiki	<i>amilorid</i> *, <i>triamteren</i> *
C07 (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta)	zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (C07A)	neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	<i>oksprenolol</i> , propranolol, sotalol, pindolol*
		selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	metoprolol, bisoprolol, nebivolol, atenolol, <i>celiprolol</i>
		zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa in beta	karvedilol
C08 (zaviralci kalcijevih kanalčkov)	selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile (C08C)	derivati dihidropiridina	amlodipin, <i>isradipin</i> , <i>nikardipin</i> , ramipril, nifedipin, nitrendipin, lacidipin, lerkanidipin, <i>mibefradil</i>
	selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem (C08D)	derivati fenilalkilamina	verapamil
		derivati benzotiazepina	diltiazem
C09 (zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem)	zaviralci angiotenzinske konvertaze (C09A in C09B)	zaviralci angiotenzinske konvertaze	kaptopril, enalapril, cilazapril, ramipril, zofenopril, perindopril, trandolapril, fozinopril, lizinopril
	antagonisti angiotenzina II (C09C)	antagonisti angiotenzina II	losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, medoksomilolmesartanat
	druga zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (C09X)	zaviralci renina	aliskiren

Opombe: Tabela prikazuje zdravilne učinkovine, ki so bile v Sloveniji na trgu v proučevanem obdobju ali so trenutno registrirane in na trgu. Mnoge zdravilne učinkovine imajo tudi druge terapevtske indikacije. Nekatere v Sloveniji niso več registrirane (podatki za avgust 2010).

Legenda: * zdravilne učinkovine, ki jih najdemo v Sloveniji samo v večkomponentnih zdravilih; ** minoksidil je v Sloveniji registriran samo za lokalno zdravljenje. Poševni tisk: zdravilne učinkovine, ki v Sloveniji niso več registrirane.

Vir: Baza podatkov o zdravilih (Dosegljivo na: www.zdravila.net, zadnji dostop 8. 9. 2010).

vosti zaradi srčno-žilnih bolezni. V Sloveniji več ljudi umre zaradi cerebrovaskularnih bolezni, na Norveškem pa zaradi ishemične bolezni srca.²⁷ Prevalenca AH je v Sloveniji in na Norveškem verjetno primerljiva; med-

tem ko je v Sloveniji ocenjena na približno 35 %, za Norveško konkretnega podatka nismo našli, a glede na podatke drugih severnoevropskih držav sklepamo, da je tudi na Norveškem prevalenca AH približno

40 %.^{4,23} Poraba antihipertenzivnih zdravil v DDD/1000 prebivalcev/dan pa je bila v letu 2006 večja v Sloveniji (338,77 DDD/1000 prebivalcev/dan) kot na Norveškem (258,13 DDD/1000 prebivalcev/dan). Večja poraba antihipertenzivnih zdravil torej ne odraža nujno tudi boljše kakovosti nadzora nad dolgoročnimi posledicami AH.

Zakaj obstajajo razlike v predpisovanju posameznih podskupin antihipertenzivnih zdravil med obema državama in tudi v primerjavi z drugimi evropskimi državami, ki so sprejele Evropske smernice za zdravljenje AH, je težko pojasniti, ker so posledica mnogih dejavnikov.²⁰ Med drugim na porabo zdravil za zdravljenje AH vpliva tudi sledenje smernicam, ki je tako v Sloveniji kot tudi na Norveškem slabo.^{2,20} Prav tako je pri vrednotenju rezultatov potrebno upoštevati, da se vir podatkov o porabi zdravil v obeh državah razlikuje. V Sloveniji so podatki pridobljeni na podlagi vseh izdanih Rp in torej zajemajo ambulantno predpisovanje, medtem ko se podatki za Norveško nanašajo na prodajo zdravil preko veleprodaj in s tem zajemajo tudi širšo porabo.¹²⁻¹⁹

Povezava med večjo porabo antihipertenzivnih zdravil in zmanjšanjem smrtnosti zaradi posledic AH (še) ni dokazana. Nekatero velike študije te povezave niso uspeli potrditi²⁸, statistično značilno povezavo med porastom predpisovanja antihipertenzivnih zdravil z zmanjšano pojavnostjo srčno-žilnih bolezni pa so potrdili v Kanadi.²⁹ Dokazali so, da se je število srčno-žilnih zapletov v Kanadi značilno zmanjšalo, ko so v letu 1999 uvedli nacionalni program CHEP (Canadian Hypertension Education Program) za nadzor AH.²⁹ Podoben trend so zasledili v ZDA po uvedbi programa National High Blood Pressure Education Program ter v Veliki Britaniji.^{30,31}

Umrljivost zaradi AH v Sloveniji ocenjujejo na 2400 do 4500 smrti letno.³² Zanimiva bi bila raziskava, ki bi proučila povezanost med porastom v predpisovanju antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji in učinkovitostjo nadzora AH ter s preprečevanjem njenih dolgoročnih posledic. V Sloveniji zaenkrat tovrstnih relevantnih študij nimamo. Obstaja pa nekaj študij o samem nadzoru AH²; ena takih, ki zajema najve-

čje število bolnikov z AH, poteka v okviru projekta Kakovost v zdravstvu Slovenije.³³ Projekt se je začel že leta 1999, redno spremljanje kazalnikov kakovosti pa teče od leta 2002 naprej.

Zaključki

V članku smo prikazali porast porabe antihipertenzivnih zdravil v Sloveniji, ki se je od leta 2002 do leta 2008 v številu Rp na 1000 prebivalcev povečala za 57 %. Poraba antihipertenzivnih zdravil se povečuje tudi na Norveškem, vendar pa se v Sloveniji povečuje hitreje. Med obema državama obstajajo razlike v predpisovanju posameznih podskupin antihipertenzivnih zdravil. Večja poraba antihipertenzivnih zdravil ne odraža nujno boljšega nadzora AH, saj kakovosten nadzor AH obsega poleg farmakoloških tudi nefarmakološke ukrepe. Za opredelitev povezave med povečanjem porabe antihipertenzivnih zdravil in kakovostjo nadzora AH v Sloveniji bi potrebovali obsežno in ustrezno načrtovano epidemiološko študijo, kakršnih je malo tudi v svetovnem merilu.

Literatura

1. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guideline for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva; 2007.
2. Farkaš J, Zaletel-Kragelj L, Accetto R. Obravnava bolnikov z arterijsko hipertenzijo: dosedanje izkušnje in možnosti za izboljšanje. Zdrav Vestn 2008; 77: 97-102.
3. Accetto R, Salobir B. Epidemiološka raziskava arterijske hipertenzije v Sloveniji-delno poročilo. In: Dolenc P. Zbornik XVIII. Strokovnega sestanka Sekcije za arterijsko hipertenzijo; 2009 Nov 26-27; Portorož. Slovenija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo. Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2009.
4. Fras Z, Leskošek B. Razširjenost dejavnikov tveganja ter srčno-žilna ogroženost odrasle slovenske populacije-vzpostavitev in izvajanje dejavnosti registra oseb, ki jih ogrožajo kardiovaskularne bolezni. In: Fras Z, ur, Backović Juričan A. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2007: zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije-Slovenska hiša srca, 2007, str. 17-26.
5. Švab I. Posebnosti predpisovanja zdravil v družinski medicini. In: Švab I, Kersnik J. Predpisovanje zdravil v družinski medicini. Zbornik 15. učnih delavnic za zdravnike družinske medicine; 1998. Ljubljana. Slovenija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo. Sekcija za splošno medicino; 1998.

6. Accetto R, Dobovišek J. Slovenske smernice za obravnavanje bolnikov z arterijsko hipertenzijo. Ljubljana: lek; 1999.
7. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003). *Zdrav Vestn* 2004; 73: 507–17.
8. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349–63.
9. Fras Z, Jug B, Keber I, Kenda FM. Smernice za preprečevanje bolezni srca in žilja v klinični praksi. *Slov Kardiol*. 2009; 6: 44–47
10. Petek-Šter M, Švab I. Nadzor krvnega tlaka pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 397–403.
11. Psaty BM, Siscovick DS, Weiss NS, Koepsell TD, Rosendaal FR, Lin D, et al. Hypertension and outcomes research. From clinical trials to clinical epidemiology. *Am J Hypertens*. 1996; 9: 178–83.
12. Pecar-Cad S, Rupnik I. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2002. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2002.
13. Pecar-Cad S. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2003. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2003.
14. Pecar-Cad S, Kasesnik K, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2004. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2005.
15. Pecar-Cad S, Kasesnik K, Hribovšek T, Košir P, Traven Š. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2005. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2006.
16. Pecar-Cad S, Kasesnik K, Hribovšek T, Košir P, Traven Š. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2006. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2007.
17. Pecar-Cad S. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji v definiranih dnevni odmerkih (DDD) na 1000 prebivalcev na dan, Slovenija, 2006 in 2007. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2008.
18. Pecar-Cad S, Hribovšek T, Košir P. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009.
19. Drug consumption in Norway. Dosegljivo na: <http://www.legemiddelforbruk.no/english/>.
20. Fretheim A, Oxman AD. International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations. *BMC Health Serv Res* 2005; 11; 5: 21.
21. Meissner I, Whisnant JP, Sheps SG, Schwartz GL, O'Fallon WM, Covalt JL, et al. Detection and control of high blood pressure in the community: Do we need a wake-up call? *Hypertension* 1999; 34: 466–71.
22. Nicotra F, Wettermark B, Sturkenboom MC, Parodi A, Bellocco R, Ekblom A, et al. Management of antihypertensive drugs in three European countries. *J Hypertens* 2009; 27: 917–22.
23. Stolk P, Van Wijk BL, Leufkens HG, Heerdink ER. Between-country variation in the utilization of antihypertensive agents: Guidelines and clinical practice. *J Hum Hypertens*. 2006; 20: 917–22.
24. Klarenbach SW, McAlister FA, Johansen H, Tu K, Hazel M, Walker R, et al; Canadian Hypertension Education Program. Identification of factors driving differences in cost effectiveness of first-line pharmacological therapy for uncomplicated hypertension. *Can J Cardiol*. 2010; 26: 158–63.
25. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment—a review. *Bramlage P, Hasford J. Cardiovasc Diabetol* 2009 27; 8: 18.
26. Devetak A. Ambulantno predpisovanje antihipertenzivov v obdobju 2002–2006 [diplomska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2009.
27. The Scotland and European Health for All (Hfa) Database 2009. Dosegljivo na: <http://www.scotpho.org.uk/hfaz2009/>.
28. Thürmer HL, Lund-Larsen PG, Tverdal A. Is blood pressure treatment as effective in a population setting as in controlled trials? Results from a prospective study. *J Hypertens* 1994; 12: 481–90.
29. Campbell NR, Brant R, Johansen H, Walker RL, Wielgosz A, Onysko J, et al. Increases in antihypertensive prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada.: Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. *Hypertension* 2009; 53: 128–34.
30. Lenfant C, Roccella EJ. Preventing strokes: considerations for developing health policy. *Health Rep* 1994; 6: 216–23.
31. Primates P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003.. *J Hypertens* 2006; 24: 1187–92.
32. Šelb-Šemerl J. Umrljivost zaradi zvišanega krvnega tlaka in njegovih posledic. Slovenija v obdobju 1997–2003. Inštitut za varovanje zdravja. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/?ni=78&pi=6&_6_Filename=1989.pdf&_6_MediaId=1989&_6_AutoResize=false&pl=78-6.3/
33. Leskošek B, Pajntar M. Kakovost v zdravstvu Slovenije. *Informatica Medica Slovenica* 2004; 9: 1–2.