

Farmakoepidemiološki vidiki zdravljenja z antidepresivi med leti 1999 in 2005

Pharmacoepidemiologic perspective on treatment with antidepressants between 1999 and 2005

Mitja Kos

Abstract

Aims: The present study aims to review the utilization of antidepressants between 1999 and 2005.

Methods: The utilization patterns of antidepressants in Slovenia were analysed based on data obtained from wholesalers (PharMIS database) for the years 1999-2005.

Results: Among all the groups of antidepressants »Selective serotonin reuptake inhibitors« were the most often used and accounted 2.411 in 1999 and 8.600 DDDs/1000 inhabitants in 2005. Utilization of »Non-selective monoamine reuptake inhibitors« was slowly declining, while »Monoamine oxidase A inhibitors« remained unchanged, despite the general rise in the use of antidepressants. Antidepressants that are classified as »Other antidepressants« had a 6,3 times higher utilization in 2005 than in year 1999. The hospital share in the use of antidepressants accounted 4,4% in 2000 and 2,8% in 2005. The result for the year 1999, in regards to the trend in the following years, illogically accounts 2,7%. The sales data mostly follow the utilisation patterns.

Keywords: pharmacoepidemiology, antidepressants, market, utilization, defined daily dose

Povzetek:

Namen: Namen raziskave je pregled uporabe antidepresivov med leti 1999 in 2005.

Metode: Porabo antidepresivov v Sloveniji smo analizirali s pomočjo podatkov o prodaji zdravil na ravni veletrgovalcev, ki smo jih pridobili iz sistema PharMIS za leta 1999-2005.

Rezultati: Med vsemi skupinami antidepresivov so se največ uporabljali »selektivni zaviralci prevzema serotonina«, katerih uporaba je iz 2.411 DDD na 1000 prebivalcev v letu 1999 zrasla na 8.600 DDD v letu 2005. Uporaba »neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov« je počasi padala, uporaba »zaviralcev monoaminooksidaz tipa A« pa je ostala nespremenjena, kljub splošni rasti uporabe antidepresivov. Antidepresivi, ki spadajo v skupino »drugi antidepresivi« so imeli v letu 2005 6,3-krat večjo uporabo kot v letu 1999. Delež uporabe v bolnišnicah je v letu 2000 znašal 4,4%, leta 2005 pa 2,8%. Podatek za leto 1999 nelogično odstopa od osnovnega trenda in znaša 2,7%. Podatki o prodaji antidepresivov večinoma sledijo podatkom o njihovi uporabi.

Ključne besede: farmakoepidemiologija, antidepresivi, trg, uporaba, dnevno definirani odmerki

1 Uvod

Slovenski medicinski slovar definira antidepresive kot zdravila, ki izboljšujejo razpoloženje depresivnih bolnikov (1). Kljub takšni definiciji in njihovu imenu pa antidepresivi ponujajo možnost učinkovite terapije za številne duševne motnje, med katerimi je depresivna motnja oz. t.i. depresija le ena izmed njih. V preglednici 1 so predstavljeni antidepresivi, ki so se uporabljali med leti 1999 in 2005 (2). V Sloveniji so trenutno na razpolago zdravila s 14 različnimi antidepresivi, ki imajo urejeno dovoljenje za promet z zdravilom.

Antidepresive uvrščamo po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji (ATC) zdravil v skupino »Zdravila z delovanjem na živčevje« (ATC: N) ter podskupino »Psihoanaleptiki« (ATC: N06) (3).

2 Namen raziskave

Namen raziskave je pregled prodaje in uporabe antidepresivov v Sloveniji med leti 1999 in 2005.

Preglednica 1: Antidepresivi, ki so bili uporabljeni med leti 1999 in 2005 (3,4).

Table 1: Antidepressants used between 1999 and 2005 (3,4).

Učinkovina	ATC	Lastniško ime zdravila	Proizvajalec
Neselektivni zaviralci prevzema monoaminov (ATC= N06AA)			
amitriptilin	N06AA09	AMYZOL	LEK farmacevtska družba
dibenzipin	N06AA08	NOVERIL **	Novartis
doksepin	N06AA12	SINEQUAN	Alkaloid / Pfizer
imipramin	N06AA02	TOFRANIL **	Novartis
klomipramin	N06AA04	ANAFRANIL	Pliva Zagreb
maprotilin	N06AA21	LADIOMIL *	Pliva Zagreb
Selektivni zaviralci prevzema serotonina (ATC=N06AB)			
escitalopram	N06AB10	CIPRALEX	H. Lundbeck A/S, Danska
fluoksetin	N06AB03	FLUVAL	KRKA
		FODISS	Generics (UK) Ltd
		PROZAC	Eli Lily, Velika Britanija
		SALIPAX	Mepha Ltd., Švica
fluvoksamin	N06AB08	AVOXIN *	KRKA
citalopram	N06AB04	CITALON	Sandoz GmbH, Austrija
		CITALOPRAM PLIVA	Pliva Zagreb
		CITALOPRAM TORREX	Torrex Avstrija
		CIPRAMIL	H. Lundbeck A/S, Danska
paroksetin	N06AB05	PAROGEN	McDermott Lab.t/a Gerard Laboratories
		PAROXAT	SKB VB
		PLISIL	Pliva Hrvaška d.o.o.
		SEROXAT	SKB VB
sertralin	N06AB06	ASENTRA	KRKA
		MAPRON	Pliva Hrvaška d.o.o.
		SERTIVA	Sandoz GmbH, Austrija
		SERTRALIN HEXAL	HEXAL AG, Nemčija
		SERTRALIN MERCK	Generics in McDerm.,Merck Far.
		ZOLOFT	Pfizer Luxemburg SARL
Zaviralci monoaminoooksidaz tipa A (ATC=N06AG)			
moklobemid	N06AG02	AURORIX	F. Hoffmann La Roche
		MOCLOBEMID TORREX	Torrex Avstrija
Drugi antidepresivi (ATC= N06AX)			
duloksetin	N06AX21	ARICLAIM	Boehringer Ingelheim int.
		CYMBALTA	Eli Lilly Nederland B.V.
		YENTREVE	Eli Lilly Nederland B.V.
mianserin	N06AX03	TOLVON	Organon, Nizozemska
mirtazapin	N06AX11	MIRTADEPI	Keri Pharma Ltd., Madžarska
		MIRZATEN	KRKA
		REMERON	Organon, Nizozemska
reboksetin	N06AX18	EDRONAX	Pha.Upjohn I/L
tianeptin	N06AX14	COAXIL	Les Laboratories, Francija
trazodon	N06AX05	DEVIDON *	LEK farmacevtska družba
venlafaksin	N06AX16	EFFECTIN	Wyeth Europa Ltd., VB
viloksazin	N0AX09	VIVALAN *	Zeneca GB

* V letu 2006 nima dovoljenja za promet z zdravilom.

** Zdravila ni v Centralni bazi zdravil (2) ali v Bazi podatkov o zdravilih (5).

3 Metode

Prodajo in uporabo antidepresivov v Sloveniji smo analizirali s pomočjo podatkov o prodaji zdravil na ravni veleprodaj, ki smo jih pridobili iz sistema PharMIS za leta 1999-2005 (4). Demografske

podatke smo pridobili iz publikacije Urada za statistiko Republike Slovenije »Pomembnejši statistični podatki o Sloveniji, letnik I, št. 6/2006« (6). V analizi smo uporabili podatek o številu prebivalcev v Sloveniji iz zadnjega četrtletja leta 2005, ki znaša 2.003.358.

Podatke o prodaji na ravni veletrgovalništva smo podali v SIT. Uporabo antidepresivov pa smo podali v dnevno definiranih odmerkih na 1000 prebivalcev v izbranem letu (DDD/1000 preb./leto). V ta namen smo uporabili dnevno definirane odmerke za posamezne antidepresive, ki smo jih pridobili s spletnih strani Centra »WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology« (7). Dnevno definirani odmerki za posamezne antidepresive so predstavljeni v preglednici 2. Ker podatek za DDD za učinkovino tianeptin ni bil na razpolago, smo informacijo pridobili iz Centralne baze zdravil, ki jo urejata Inštitut za varovanje zdravja in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (2). Zdravila s suhim ekstraktom šentjanževke (ATC: N06AX) smo izločili iz analize, ker nimajo definiranega DDD.

Preglednica 2: Dnevno definirani odmerki (DDD, podani v mg) za antidepresive (7).

Table 2: Defined daily dose (DDD, in mg) for antidepressants (7).

Učinkovina	ATC	DDD (mg)
Amitriptilin	N06AA09	75
Citalopram	N06AB04	20
Dibenzipin	N06AA08	300
Doksepin	N06AA12	100
Duloksetin	N06AX21	60
Escitalopram	N06AB10	10
Fluoksetin	N06AB03	20
fluvoksamin	N06AB08	100
imipramin	N06AA02	100
klomipramin	N06AA04	100
maprotilin	N06AA21	100
mianserin	N06AX03	60
mirtazapin	N06AX11	30
moklobemid	N06AG02	300
paroksetin	N06AB05	20
reboksetin	N06AX18	8
sertralin	N06AB06	50
tianeptin*	N06AX14	30
trazodon	N06AX05	300
venlafaksin	N06AX16	100
viloksazin	N06AX09	200

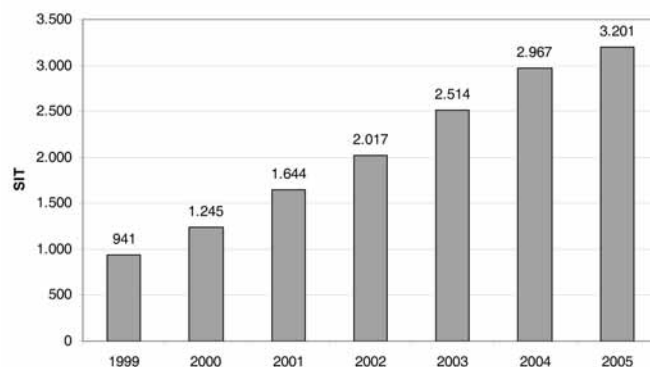
* Podatek za tianeptin je pridobljen iz Centralne baze zdravil (2).

4 Rezultati z razpravo

4.1 Trg antidepresivov v Sloveniji

Prodaja antidepresivov je med leti 1999 in 2005 skoraj linearno naraščala in sicer za približno 400 milijonov SIT vsako leto. Prodajo antidepresivov po veleprodajni ceni med leti 1999 in 2005 prikazuje slika 1. Antidepresivi predstavljajo tudi vedno večji delež celotnega trga zdravil. V letu 1999 je tržni delež prodaje antidepresivov znašal 1,52%, v letu 2005 pa 3,02%.

Največjo prodajo imajo »selektivni zaviralci prevzema serotonina«, ki je v letu 1999 znašala 694,6 milijona SIT, v letu 2005 pa 2.374,3 milijona SIT. Prodaja »neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov« z leti počasi pada, prodaja »zaviralcev monoaminooksidaz tipa A« pa je do leta 2003 naraščala, zatem pa



Slika 1: Prodaja antidepresivov (ATC: N06) po veleprodajni ceni v milijonih SIT med leti 1999 in 2005.

Figure 1: Sale of antidepressants (ATC: N06) based on wholesalers' prizes in millions of SIT between 1999 and 2005.

padala. Posebno veliko rast so imeli antidepresivi, ki spadajo v skupino »drugi antidepresivi« in sicer je ta narasla z 78,7 milijona SIT v letu 1999 na 669,8 milijona SIT, kar predstavlja 8,9 krat večjo vrednost.

Med posameznimi učinkovinami so imeli v letu 2005 največjo prodajo: sertralin (750.663.775 SIT), escitalopram (673.284.574 SIT), paroksetin (408.213.970 SIT), citalopram (366.342.825 SIT), venlafaksin (358.526.998 SIT) in fluoksetin (174.488.099 SIT). Navedenih šest učinkovin skupaj predstavlja 85,3% celotne prodaje antidepresivov v letu 2005, medtem ko je njihov tržni delež v letu 1999 znašal 72,2%. Prodajo antidepresivov po veleprodajni ceni med leti 1999 in 2005 natančneje predstavlja preglednica 3.

Pri naslednjih antidepresivih ni bilo zaznati prodaje: trazodon (od leta 2003 naprej), viloksazin (v letu 2002, 2003 in 2005) in dibenzipin (v letu 2005).

4.2 Vstop novih antidepresivov na trg

Med leti 1999 in 2005 so na slovenski trg zdravil vstopili naslednji antidepresivi: reboksetin (v letu 2000), paroksetin (v letu 2001), venlafaksin (v letu 2002), mirtazapin (v letu 2002), escitalopram (v letu 2003) in duloksetin (v letu 2005). V letu 2005 skupaj predstavljajo 50,2% celotne prodaje antidepresivov.

4.3 Ocena uporabe antidepresivov

Ravno tako kot pri rezultatih prodaje antidepresivov je tudi pri oceni uporabe razvidna skoraj linearna rast med leti 1999 in 2005. Ta je v letu 1999 znašala 3.651 DDD na 1000 prebivalcev, v letu 2005 pa že 10.990 DDD na 1000 prebivalcev. Uporabo antidepresivov med leti 1999 in 2005 prikazuje slika 2.

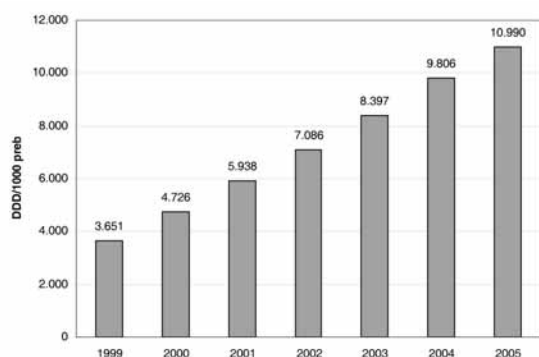
Ključno skupina antidepresivov glede na njihovo uporabo predstavljajo »selektivni zaviralci prevzema serotonina«, katerih uporaba je s 2.411 DDD na 1000 prebivalcev v letu 1999 zrasla na 8.600 v letu 2005. Uporaba »neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov« počasi pada, uporaba »zaviralcev monoaminooksidaz tipa A« pa ostaja nespremenjena, kljub splošni rasti uporabe antidepresivov. Posebno poglavje so antidepresivi, ki spadajo v

Preglednica 3: Prodaja antidepresivov (ATC: N06A) po veleprodajni ceni (v 1000 SIT) med leti 1999 in 2005.

Table 3: Sale of antidepressants (ATC: N06A) based on wholesalers' prizes (in 1000 SIT) between 1999 and 2005.

Učinkovina oz. skupina	ATC	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Nesel. zavir. prevzema monoaminov	N06AA	88.976	76.179	82.922	74.662	68.742	64.493	59.260
imipramin	N06AA02	606	359	2.097	1.961	1.382	550	228
klomipramin	N06AA04	12.226	11.365	10.825	9.205	8.187	7.841	7.056
dibenzipin	N06AA08	1.328	585	2.449	2.858	3.279	662	0
amitriptilin	N06AA09	14.183	15.569	18.864	19.048	17.604	17.968	16.795
doksepin	N06AA12	7.460	8.231	8.531	4.735	4.681	5.354	5.563
maprotilin	N06AA21	53.173	40.070	40.157	36.856	33.608	32.118	29.618
Sel. zavir. prevzema serotonina	N06AB	694.595	1.001.197	1.317.764	1.629.452	1.951.324	2.297.541	2.374.317
fluoksetin	N06AB03	263.901	302.689	325.690	323.394	287.849	262.411	174.488
citalopram	N06AB04	157.490	343.010	530.288	642.200	670.561	528.872	366.343
paroksetin	N06AB05	0	0	1.204	94.313	238.118	364.541	408.214
sertralin	N06AB06	257.617	341.170	448.247	559.345	654.129	699.425	750.664
fluvoksamin	N06AB08	15.586	14.328	12.335	10.201	4.038	1.912	1.324
escitalopram	N06AB10	0	0	0	0	96.629	440.380	673.285
Zavir. monoaminoosidaz tipa A	N06AG	78.602	75.371	93.238	126.113	133.699	127.842	97.791
moklobemid	N06AG02	78.602	75.371	93.238	126.113	133.699	127.842	97.791
Drugi antidepresivi	N06AX	78.706	92.077	150.013	186.971	360.043	476.954	669.755
mianserin	N06AX03	19.783	16.521	14.388	18.097	19.211	13.323	13.212
trazodon	N06AX05	6.746	9.316	12.726	1	0	0	0
viloksazin	N06AX09	4.454	2.405	1.426	0	-1	1	0
mirtazapin	N06AX11	0	0	0	292	132	49.142	144.359
tianeptin	N06AX14	47.723	63.484	82.252	95.070	101.210	115.677	129.656
venlafaksin	N06AX16	0	0	0	26.150	201.402	269.262	358.527
reboksetin	N06AX18	0	350	39.221	47.361	38.090	29.549	23.142
duloksetin	N06AX21	0	0	0	0	0	0	858
Vsota	N06A	940.879	1.244.824	1.643.937	2.017.199	2.513.808	2.966.830	3.201.123

Opomba: Vrednosti so podane v 1000 SIT!



Slika 2: Uporaba antidepresivov (ATC: N06A) od leta 1999 do leta 2005. Uporaba je prikazana s številom DDD na 1000 prebivalcev.

Figure 2: Utilization of antidepressants (ATC: N06A) between 1999 and 2005. Utilization is based on the number of DDDs per 1000 inhabitants.

skupino »drugi antidepresivi«, ki imajo v letu 2005 6,3 krat večjo uporabo kot v letu 1999. Natančnejši pregled uporabe antidepresivov med leti 1999 in 2005 je predstavljen v preglednici 4.

V letih 1999, 2000, 2004 in 2005 se je največ uporabljal sertralin, medtem ko se je v letih 2001, 2002 in 2003 največ uporabljal citalopram. Uporaba sertralina strmo narašča od leta 1999 do 2005, uporaba citaloprma pa po letu 2003 pada.

Vrednost 500 DDD na 1000 prebivalcev v vsaj enem izmed let med 1999 in 2005 presegajo poleg sertralina in citaloprma še escitalopram, fluoksetin, paroksetin in venlafaksin. Uporaba teh šestih antidepresivov pomeni v letu 1999 64% celotne uporabe antidepresivov, v letu 2005 pa že 84%. Razlog za to je predvsem skokovit porast uporabe venlafaksina, paroksetina in escitaloprma po njihovem prihodu na trg. Uporaba fluoksetina je glede na ostale relativno stabilna, beleži pa počasen padec uporabe po vrhu, ki ga je dosegel v letu 2002.

Preglednica 4: Uporaba antidepresivov (ATC: N06A) med leti 1999 in 2005. Uporaba je prikazana s številom DDD na 1000 prebivalcev.
Table 4: Utilization of antidepressants (ATC: N06A) between 1999 and 2005. Utilization is based on the number of DDDs per 1000 inhabitants.

Učinkovina oz. skupina	ATC	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Nesel. zavir. prevzema monoaminov	N06AA	764	721	718	652	596	571	529
imipramin	N06AA02	5	2	6	4	6	2	1
klomipramin	N06AA04	68	61	57	51	43	41	37
dibenzipin	N06AA08	4	1	5	5	5	1	0
amitriptilin	N06AA09	274	279	296	291	279	277	258
doksepin	N06AA12	50	52	51	28	27	31	32
maprotilin	N06AA21	364	326	303	272	235	220	202
Sel. zavir. prevzema serotonina	N06AB	2.411	3.423	4.421	5.484	6.576	7.774	8.600
fluoksetin	N06AB03	895	965	1.024	1.065	968	894	786
citalopram	N06AB04	513	1.181	1.813	2.166	2.242	1.763	1.459
paroksetin	N06AB05	0	0	4	332	796	1.217	1.389
sertralin	N06AB06	934	1.214	1.529	1.881	2.230	2.420	2.709
fluvoksamin	N06AB08	70	63	51	40	16	8	6
escitalopram	N06AB10	0	0	0	0	323	1.472	2.251
Zavir. monoaminooksidaz tipa A	N06AG	227	223	292	376	357	333	294
moklobemid	N06AG02	227	223	292	376	357	333	294
Drugi antidepresivi	N06AX	248	359	508	573	869	1.128	1.567
mianserin	N06AX03	54	48	50	65	71	56	56
trazodon	N06AX05	27	34	43	0	0	0	0
viloksazin	N06AX09	21	15	8	0	0	0	0
mirtazapin	N06AX11	0	0	0	0	0	126	367
tianeptin	N06AX14	146	261	323	367	382	433	486
venlafaksin	N06AX16	0	0	0	48	346	458	615
reboksetin	N06AX18	0	1	83	92	69	53	42
duloksetin	N06AX21	0	0	0	0	0	0	1
Vsota	N06A	3.651	4.726	5.938	7.086	8.397	9.806	10.990

4.4. Prodaja in uporaba antidepresivov glede na mesto izdaje zdravila

Delež prodaje antidepresivov glede na mesto njihove izdaje znaša v letu 2005 za lekarne 97,0%, za bolnišnice pa 3,0. Delež prodaje za bolnišnice od leta 1999, ko je znašal 4,2%, neprestano pada.

Ravno tako kot delež prodaje pada tudi delež uporabe antidepresivov glede na mesto izdaje in sicer od leta 2000 naprej. Delež uporabe v bolnišnicah je v letu 2000 znašal 4,4%, leta 2005 pa 2,8%. Podatek za leto 1999 nelogično odstopa od osnovnega trenda saj znaša delež uporabe v bolnišnicah 2,7%. Kljub temu, da se glede na delež uporabe v bolnišnicah podatka za leti 1999 in 2000 bistveno razlikujeta (2,7% in 4,4%), se deleža prodaje v bolnišnicah za obe leti bistveno ne razlikujeta (4,2% in 4,4%).

4.5 Komentar na analizo

Podatki na katerih je osnovana raziskava so zajeti na podlagi informacije o prodaji zdravil veleprodajnim lekarnam in bolnišnicam. Zaradi tega bi lahko prihajalo do morebitnih neskladij z nekaterimi drugimi načini vrednotenja uporabe zdravil, ki zajemajo podatke npr. na ravni izdaje zdravil v lekarnah oz. drugače.

V analizi smo ločevali izraza prodaja zdravil ter uporaba zdravil. Prodaja zdravil pomeni vrednotenje finančnih podatkov o prodaji zdravil po veleprodajni ceni. Ker dejanskih podatkov o številu

bolnikov, ki so antidepresive uporabljali ne poznamo, smo uporabo ocenili z uporabo splošno priznane in uporabljene metodologije dnevno definiranega odmerka (DDD). DDD je definiran kot predviden povprečen vzdrževalni odmerek zdravila na dan, ki je namenjen glavni indikaciji zdravila pri odraslih. Dejanska uporaba antidepresivov se lahko razlikuje od dobljenih rezultatov. Kljub temu pa nam metodologija DDD omogoča osnovno primerjavo v uporabi med posameznimi antidepresivi in njihovimi kategorijami. Navedeni podatki so potencialno primerljivi tudi s podobnimi podatki iz drugih držav

5 Zahvala

V imenu Fakultete za farmacijo se iskreno zahvaljujem Roche farmacevtski družbi d.o.o., ki je omogočila dostop do podatkov PharMIS.

6 Literatura

1. Kališnik M (urednik). Slovenski medicinski e-slovar. Medicinska fakulteta: Lek. Ljubljana 2004.
2. Centralna baza zdravil. Inštitut za varovanje zdravja in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. URL: <http://www.zzzs.si/> oz. URL (za dostop je potrebno uporabniško ime in geslo): <http://www.zzzs.si/zzzs/pao/cbz.nsf> (Dostop 9.9.2006)

3. Anatomsko-terapevtsko-kemična (ATC) klasifikacija zdravil. Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil- Ljubljana in Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša, Znanstvenoraziskovalni center SAZU, Ljubljana 2003.
4. PharMIS database, MIS Consulting d.o.o., Dunajska 156, Ljubljana
5. Baza podatkov o zdravilih. Agencija RS za zdravila. URL: <http://www.zdravila.net/> (Dostop 9.9.2006)
6. Pomembnejši statistični podatki o Sloveniji. Statistični urad RS, 2006: letnik I, št. 6: 5. <http://www.stat.si/doc/pub/PSP/00-PS-912-0606.pdf> (Dostop 9.9.2006)
7. The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. URL: <http://www.whocc.no/atcddd/> (Dostop 9.9.2006)