

# Utjecaj komorbiditeta na liječenje arterijske hipertenzije - analiza propisivanja antihipertenziva u ordinacijama obiteljske medicine: povijesno kohortno istraživanje

---

Sedej, Karolina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:167:533090>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-02**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karolina Sedej**

**UTJECAJ KOMORBIDITETA NA LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE –  
ANALIZA PROPISIVANJA ANTIHIPERTENZIVA U ORDINACIJAMA  
OBITELJSKE MEDICINE: POVIJESNO KOHORTNO ISTRAŽIVANJE**

**Diplomski rad**

Akademska godina: 2015./2016.

Mentorica:  
doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.

**Split, rujan 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karolina Sedej**

**UTJECAJ KOMORBIDITETA NA LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE –  
ANALIZA PROPISIVANJA ANTIHIPERTENZIVA U ORDINACIJAMA  
OBITELJSKE MEDICINE: POVIJESNO KOHORTNO ISTRAŽIVANJE**

**Diplomski rad**

Akadska godina: 2015./2016.

Mentorica:  
doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.

**Split, rujan 2016.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti  
**Znanstveno polje:** Farmacija  
**Nastavni predmet:** Klinička farmakologija  
**Tema rada** je prihvaćena na XX. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na XX sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i XX sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta  
**Mentor:** doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.  
**Pomoć pri izradi:** mr.sc. Ivan Buljan

### **UTJECAJ KOMORBIDITETA NA LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE – ANALIZA PROPISIVANJA ANTIHIPERTENZIVA U ORDINACIJAMA OBITELJSKE MEDICINE: POVIJESNO KOHORTNO ISTRAŽIVANJE**

Karolina Sedej  
Broj indeksa: 40

**Sažetak:** Cilj ovog istraživanja bio je usporediti učinkovitost terapijskog pristupa pacijentima s arterijskom hipertenzijom bez komorbiditeta s pristupom pacijentima koji imaju arterijsku hipertenziju uz komorbiditete (dijabetes ili zatajenje srca). Statistička analiza obuhvatila je 103 pacijenta, koji su praćeni 365 dana od dana kad im je dijagnosticirana arterijska hipertenzija. Skupine pacijenata nisu se međusobno razlikovale po stopi postizanja normotenzije u novodijagnosticiranih hipertoničara nakon jedne godine liječenja te je ona bila prilično visoka (~ 80%). Bila je viša od one objavljene u rezultatima znatno većih europskih studija, što bi moglo ukazivati na mogući porast uspješnosti liječenja arterijske hipertenzije u Hrvatskoj. Lijekovi su propisani u skladu s ESH/ESC smjernicama, a pristup liječenju arterijske hipertenzije između dviju grupa razlikovao se prema udjelima lijekova propisanih u prvoj liniji liječenja. ACE inhibitori najčešće su propisivana grupa lijekova u promatranom razdoblju, u cijelom uzorku (23,3%). Potrebno je proširiti trenutno istraživanje na veći broj pacijenata i ordinacija obiteljske medicine, kako bi se rezultati bili kvalitetniji i pouzdaniji.

**Ključne riječi:** arterijska hipertenzija, komorbiditeti, normotenzija, lijekovi

**Rad sadrži:** 59 stranica, 2 slike, 14 tablica, 61 literaturnu referencu

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Ivana Muđnić - predsjednica
2. doc. dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić - član
3. doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med. - mentorica

**Datum obrane:** (30. rujna 2016.)

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Teslina 10 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 1.**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Course title:** Clinical pharmacology  
**Thesis subject** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. XX as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. XX and Faculty Council of School of Medicine, session no. XX  
**Mentor:** doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.  
**Technical assistance:** mr.sc. Ivan Buljan

### THE IMPACT OF COMORBIDITIES ON THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION - ANALYSIS OF PRESCRIBING ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN FAMILY MEDICINE CLINICS: HISTORICAL COHORT STUDY

Karolina Sedej  
Index number: 40

**Summary:** The objective of this study was to compare the efficacy of a therapeutic approach to patients with arterial hypertension without comorbidities with the approach to patients who have arterial hypertension accompanied by comorbidities (diabetes or heart failure). Statistical analysis included 103 patients, followed 365 days from the day when arterial hypertension was diagnosed. Groups of patients did not mutually differ at rate of achieved normotension in newly diagnosed hypertensive patients after one year of treatment and it was quite high (~ 80%). It was higher than those published in the results of significantly larger European studies and it could indicate a possible increase in the success of treatment of arterial hypertension in Croatia. Antihypertensive drugs were prescribed in accordance with the ESH/ESC guidelines and approach to treatment between the two groups differed according to proportions of drugs prescribed as first-line treatment. ACE inhibitors were the most prescribed group in the analyzed period for the whole sample (23.3%). It is necessary to expand the current research on a larger number of patients and medical offices, to make the results more valid.

**Key words:** arterial hypertension, comorbidities, normotension, drugs

**Thesis contains:** 59 pages, 2 figures, 14 tables, 61 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

1. Ivana Mudnić, PhD - chair person
2. Vedrana Čikeš Čulić, PhD - member
3. Ivančica Pavličević, PhD - supervisor

**Defence date:** (September 30 2016.)

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Teslina 10 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Patofiziologija arterijske hipertenzije.....	4
1.2. Komorbiditeti uz arterijsku hipertenziju .....	7
1.3. Smjernice za liječenje arterijske hipertenzije.....	8
2. HIPOTEZA .....	18
3. ISPITANICI I METODE .....	20
3.1. Ustroj i protokol istraživanja.....	21
3.2. Ispitanici .....	21
3.2.1. Kriteriji uključenja ispitanika .....	22
3.2.2. Kriteriji isključenja ispitanika .....	22
3.3. Mjere ishoda .....	22
3.3.1. Glavne mjere ishoda.....	22
3.3.2. Sporedne mjere ishoda .....	22
3.4. Statistička raščlamba podataka.....	23
4. REZULTATI.....	25
5. RASPRAVA.....	37
6. ZAKLJUČCI.....	44
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	46
8. SAŽETAK.....	52
9. SUMMARY .....	55
10. ŽIVOTOPIS.....	58

## **ZAHVALA**

Hvala mojoj mentorici, doc. dr. sc. Ivančici Pavličević, koja mi je omogućila pristup potrebnim informacijama i usmjeravala me na putu stjecanja novih znanja i vještina, kao i mr.sc. Ivanu Buljanu, bez kojeg bi spoznaje u ovom istraživanju bile samo brojke.

Hvala mojoj obitelji, mom prvom i vječnom uporištu, na pomoći, strpljenju i vjeri u moj uspjeh. Zbog vas sam tu gdje jesam.

Posebno hvala mom Anti, na ljubavi i potpori u trenucima uspjeha i sreće, jednako kao i u trenucima razočaranja i demotiviranosti.

Također, hvala svim profesorima, kolegama i prijateljima koji su, svatko na svoj način, obilježili predivno razdoblje studiranja.

## **1. UVOD**



Arterijska hipertenzija, odnosno povišeni arterijski tlak, snažan je, postojan i neovisan kardiovaskularni faktor rizika (1). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu (2); od njih godišnje umire 16,6 milijuna ljudi, od toga 5 milijuna u Europi. Svako povećanje sistoličkog arterijskog tlaka za 20 mmHg ili povećanje dijastoličkog arterijskog tlaka za 10 mmHg, u dobi od 40 do 70 godina, udvostručuje rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Broj osoba umrlih od kardiovaskularnih bolesti 2008. godine u Hrvatskoj bio je 26.235, s udjelom u ukupnom mortalitetu od 50,3 % (3). Najviše komplikacija zbog povišenog arterijskog tlaka nastaje u radno sposobne populacije (od 45. do 69. godine) (4).

Europsko društvo za hipertenziju i europsko kardiološko društvo 2013. godine sastavili su ESH/ESC smjernice koje donose definiciju i klasifikaciju arterijske hipertenzije (Tablica 1), temeljenu na vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Kada su vrijednosti arterijskog tlaka povišene tako da je sistolički tlak  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolički tlak  $\geq 90$  mmHg, govorimo o arterijskoj hipertenziji, tj. o povišenom arterijskom tlaku. Ova definicija temelji se na dokazima iz randomiziranih kontroliranih studija koje pokazuju da u pacijenata s ovim vrijednostima arterijskog tlaka snižavanje istog donosi korist (5).

Za mlade, sredovječne i starije osobe koristi se jednaka klasifikacija, dok je drukčiji kriterij, temeljen na percentilima, prihvaćen za djecu i adolescente, za koje nisu dostupni podatci iz intervencijskih istraživanja (6).

Tablica 1. Klasifikacija vrijednosti arterijskog tlaka prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju (ESH) i Europskog društva za kardiologiju (ESC) objavljenim 2013. godine\*

<b>Klasifikacijska skupina</b>	<b>Sistolički arterijski tlak (mmHg)</b>		<b>Dijastolički arterijski tlak (mmHg)</b>
Optimalni	<120	i	<80
Normalni	<130	i/ili	<85
Visoki normalni	130-139	i/ili	85-89
Stadij I hipertenzije (blaga)	140-159	i/ili	90-99
Stadij II hipertenzije (umjerena)	160-179	i/ili	100-109
Stadij III hipertenzije (teška)	≥180	i/ili	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥140	i	<90

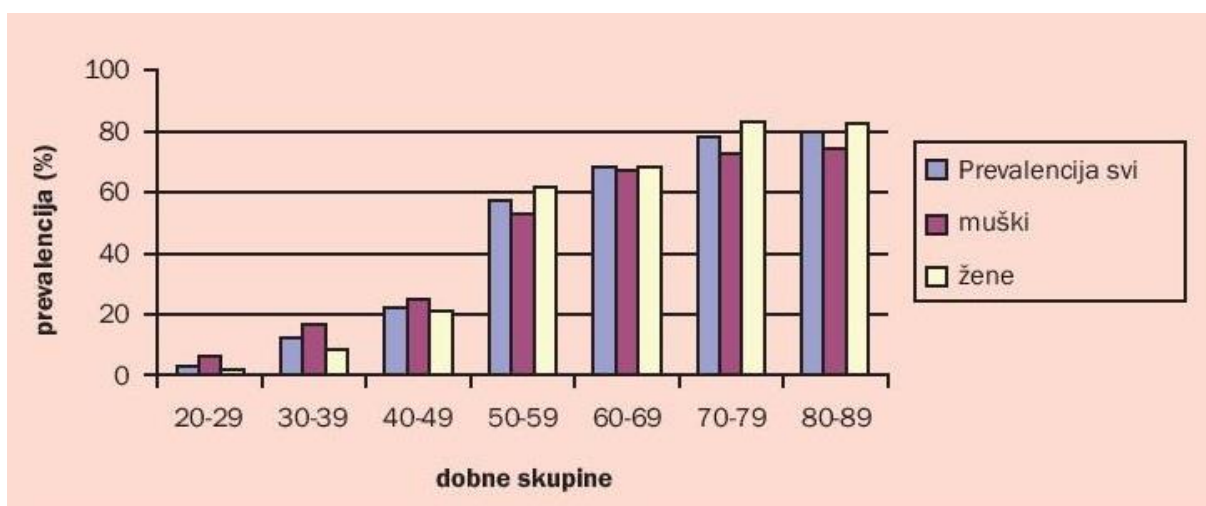
\***Izvor:** Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.

Prevalencija arterijske hipertenzije raste s porastom populacije, starosti i rizičnih faktora načina života poput: nepravilne prehrane, konzumiranja alkohola, nedovoljne tjelesne aktivnosti, povišene tjelesne mase i duže izloženosti stresu. Posljedice arterijske hipertenzije veće su u pušača, pretilih osoba, osoba s visokom koncentracijom kolesterola u krvi i dijabetičara te mogu dovesti do srčanog udara, moždanog udara i zatajenja bubrega (7).

Prevalencija arterijske hipertenzije u europskim zemljama je između 28 % i 44 % (8), a u mediteranskim zemljama između 20 % i 30 % (9).

U našoj populaciji, kao i u većini drugih, prevalencija arterijske hipertenzije raste s dobi u oba spola. Porast je strmiji, tj. izrazitiji u muškaraca prije petog desetljeća života, a nakon toga je brži u žena (Slika 1). U ranijoj životnoj dobi prevalencija arterijske hipertenzije viša je u muškaraca nego u žena, dok u starijoj životnoj dobi veći udio novih hipertoničara čine žene. Manji je broj hipertoničara starije životne dobi kod kojih se postižu ciljane

vrijednosti tlaka  $\leq 140/90$  mmHg (10). To potvrđuje i pad kontrole arterijske hipertenzije u liječenih hipertoničara po desetljećima u EHUH studiji (11, 12); od 55,5 % u trećem i četvrtom, 28,2 % u petom, 26,7 % i 21,7 % u šestom i sedmom, do 10,2 % u osmom desetljeću. Taj bi se trend mogao objasniti time što u toj skupini (šesto, sedmo i osmo desetljeće života) prevladava izolirana sistolička hipertenzija (ISH) i činjenicom da je teže kontrolirati sistolički od dijastoličkoga arterijskog tlaka (13).



Slika 1. Prevalencija arterijske hipertenzije prema dobi i spolu. EHUH studija. **Izvor:** Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiology of Arterial Hypertension in Croatia and Worldwide. MEDICUS 2007;16(2):137-145.

### 1.1. Patofiziologija arterijske hipertenzije

U 90 – 95% bolesnika uzrok arterijske hipertenzije nije moguće otkriti pa se takav oblik hipertenzije naziva esencijalnom, primarnom ili idiopatskom hipertenzijom (14). Različiti fiziološki sustavi uključeni su u održavanje arterijskog tlaka i smatra se da njihov poremećaj ima važnu ulogu u razvoju arterijske hipertenzije. Najvažnijim se smatraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, simpatički živčani sustav te endotel perifernih krvnih žila (15).

Arterijska hipertenzija je heterogena bolest s multifaktorijskom etiologijom, a neki od čimbenika koji utječu na povišeni krvni tlak su pretilost, inzulinska rezistencija, prekomjeren unos alkohola, povećan unos soli, starenje, a potencijalno i sjedilački način života, stres, nizak

unos kalija i niska koncentracija kalcija u organizmu. Nadalje, mnogi od tih čimbenika su povezani i zajedno povećavaju rizik za obolijevanje od arterijske hipertenzije, npr. istovremena pretilost i prekomjeren unos alkohola (16).

Čimbenik koji svakako treba uzeti u obzir je genetski. Nasljedna priroda hipertenzije dobro je utvrđena brojnim obiteljskim studijama, pokazavši povezanost vrijednosti arterijskog tlaka između braće i sestara te između roditelja i djece. Utvrđeno je da povezanost genetske osnove s arterijskom hipertenzijom varira od 25 % u rodoslovnim studijama do 65 % u studijama s blizancima (17). Različiti mehanizmi su predloženi kako bi objasnili odnos između arterijske hipertenzije i pozitivne obiteljske anamneze hipertenzije, a među njima su povećana bubrežna reapsorpcija natrija, povišena razina mokraćne kiseline, visoke koncentracije inzulina u plazmi natašte, visoka koncentracija LDL-a u krvi, oksidativni stres i indeks tjelesne mase, kao i zajednički okolišni čimbenici te uzorci ponašanja koji vode ka razvoju bolesti (18). Nasljedna sklonost arterijskoj hipertenziji uglavnom je posljedica mutacije većega broja gena, iako postoji i nekoliko rijetkih monogenских vrsta arterijske hipertenzije, primjerice Liddleov sindrom (19).

Za razliku od primarne, u podlozi sekundarne hipertenzije nalaze se neke druge bolesti, npr. Cushingov sindrom, feokromocitom (tumor srži nadbubrežne žlijezde), hiperaldosteronizam, renovaskularna hipertenzija, koarktacija aorte itd. (20).

U patogenetskoj podlozi povišenog krvnoga tlaka u tek 2 – 5 % hipertoničara nalazi se bubrežna ili nadbubrežna bolest (14). Renalna hipertenzija posljedica je bolesti bubrežnoga tkiva; javlja se u kroničnim bubrežnim bolestima i u kroničnom bubrežnom zatajivanju. Renovaskularnu hipertenziju uzrokuje unilateralna ili bilateralna stenoza ekstrarenalnih arterija, koje su u starijih bolesnika najčešće posljedica ateroskleroze. Arterijsku hipertenziju u početku uzrokuje povećano lučenje renina iz ishemičnog bubrega, dok hipertenziju poslije održava drugi bubreg, u kojemu također u međuvremenu nastanu vaskularne promjene (21).

Hipertenzija uzrokovana endokrinološkim poremećajem nije učestala, ali je potrebno potražiti dokaze o njenom postojanju, poglavito ako se ustanovi da se radi o refraktornoj hipertenziji (20). Primjeri endokrinoloških poremećaja su Cushingov sindrom, u kojem dolazi do prevelikog lučenja kortizola, kao i hiperaldosteronizam. Sedamdeset posto slučajeva hiperaldosteronizma uzrokovano je adrenalnom hiperplazijom, a postoje rijetki slučajevi adrenalnog karcinoma i autosomno dominantnog aldosteronizma ovisnog o glukokortikoidima (GRA)(22). Tumor nadbubrežne žlijezde, feokromocitom, uzrokuje povećano lučenje kateholamina i dovodi do povišenja krvnog tlaka, stoga također može biti u podlozi arterijske hipertenzije (23).

Arterijska hipertenzija nastala uslijed bolesti kardiovaskularnog sustava može biti povezana s aortitisom i različitim vrstama vaskulitisa, koarktacijom aorte, *ductusom arteriosusom*, velikom arteriovenskom fistulom, aortokoronarnim premoštenjem te mnogim drugim uzrocima patologije krvnih žila (24).

Neurogena hipertenzija, koja se javlja kao posljedica encefalitisa, mijelitisa ili moždane ozljede, rijetka je pojava (25), dok je ona ijtrogena najčešće uzrokovana estrogenima iz oralnih kontraceptiva, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, simpatomimeticima, a nerijetko i dugotrajnim uzimanjem glukokortikoida (26).

Maligna hipertenzija je sindrom koji predstavlja značajan porast vrijednosti arterijskoga tlaka (dijastolički tlak je obično, ali ne uvijek, iznad 140 mmHg), praćen oštećenjem krvnih žila koje se može djelomično manifestirati kao krvarenje u retini, eksudati i/ili edem papile, a u ekonomski razvijenim zemljama registrira se vrlo rijetko (27).

S obzirom na to da okolišni čimbenici i životne navike u velikoj mjeri utječu na razvoj arterijske hipertenzije, uvijek je prvo potrebno uvesti promjene životnog stila, ako on odstupa od predviđenog. Smanjen unos soli, prestanak pušenja, kontrola tjelesne težine i indeksa tjelesne mase, povećana tjelesna aktivnost, minimalna konzumacija alkohola, kao i prikladan dijetetski režim imaju veliku ulogu u liječenju arterijske hipertenzije (28).

## 1.2. Komorbiditeti uz arterijsku hipertenziju

Pacijenti koji boluju od arterijske hipertenzije, jedne od najčešćih kroničnih bolesti, često boluju od više bolesti koje se međusobno isprepliću. Najčešći komorbiditeti arterijske hipertenzije su dijabetes i srčano zatajanje (29).

Šećerna bolest ili dijabetes poremećaj je kojeg karakterizira nedovoljan unos glukoze u stanice i povećana koncentracija glukoze u krvi. Dijabetes tipa I deficitarna je endokrinopatija. Autoimunim procesom propadaju stanice Langerhansovih gušteračnih otočića, što rezultira nedostatkom inzulina (30). Dijabetes tipa II (90 % oboljelih) u svojoj patogenezi ima kombinaciju povećane rezistencije na inzulin i oslabljenu funkciju beta stanica gušterače. Upravo je dijabetes tipa II najčešći komorbiditet arterijske hipertenzije (31), a inzulinska rezistencija smatra se jednim od čimbenika za razvoj arterijske hipertenzije. Inzulin povećava bubrežnu reapsorpciju natrija i adrenergičku aktivnost, dok inzulinska neosjetljivost smanjuje aktivnost Na-K ATP-aze (32).

Zatajenje srca jest nesposobnost srca da omogući dostatnu dopremu kisika i hranjivih tvari stanicama organizma, a može biti posljedica različitih primarnih i sekundarnih bolesti koje dovode do oštećenja funkcije srca kao pumpe ili do njegove smanjene rastegljivosti (33). Arterijska hipertenzija jedan je od sekundarnih razloga zatajivanja srca. Kronično srčano zatajenje i dalje je kardiovaskularna bolest koju karakterizira povećan broj hospitalizacija, a prevalencija raste s napredovanjem životnog vijeka. Nadalje, srčano zatajenje narušava kvalitetu života bolesnika i skraćuje njegovo trajanje (34). U terapiji srčanog zatajenja cilj je smanjiti daljnje napredovanje oštećenja miokarda, njegovo patološko remodeliranje i pojavu aritmija (35).

### 1.3. Smjernice za liječenje arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija, kao jedan od najvažnijih kardiovaskularnih faktora rizika (36), u podlozi je činjenice da su kardiovaskularne bolesti i incidenti vodeći uzrok smrti u svijetu, stoga je potrebno primjereno je liječiti. S obzirom na to da postoji velik broj bolesnika koji se razlikuju po dobi, spolu, načinu života i eventualnim komorbiditetima, te postoji više skupina lijekova za liječenje arterijske hipertenzije, bilo je potrebno harmonizirati načine pristupa liječenju navedene bolesti. Postoji više svjetskih smjernica za liječenje arterijske hipertenzije koje liječnici koriste za usmjeravanje u liječenju pacijenata. Te smjernice izrađene su prema medicini temeljenoj na dokazima (engl. *evidence-based medicine*). Trenutno postoji 5 svjetskih smjernica: britanske smjernice Centra za kliničku praksu Nacionalnoga instituta za izvrsnost zdravstvene zaštite (NICE) iz 2011. godine (37), smjernice Američkog i Međunarodnog društva za hipertenziju (ASH/ISH) iz 2013. godine (38), smjernice Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva (ESH/ESC) (5), smjernice od strane *American Heart Association* u suradnji s *American College of Cardiology* i Centrom za kontrolu i prevenciju bolesti (AHA/ACC/CDC) (39) te smjernice SAD-a („JNC 8“) (40), koje su također objavljene godine 2013. U ovom radu referirali smo se na smjernice Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva (ESH/ESC), kojima se vodi većina hrvatskih liječnika.

Tablica 2. Uvođenje promjena životnog stila i farmakološke terapije po novim smjernicama, ciljne vrijednosti AT: **Izvor:** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. str. 2182.

Ostali faktori rizika, subkliničko oštećenje organa ili bolest	Arterijski tlak (mmHg)			
	Visoko normalan SAT 130-139 ili DAT 85-89	Stupanj 1 AH SAT 140-159 ili DAT 90-99	Stupanj 2 AH SAT 160-179 ili DAT 100-109	Stupanj 3 AH SAT $\geq 180$ ili DAT $\geq 110$
Bez ostalih FR	Bez intervencije	Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci  Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci  Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90
1–2 FR	Promjene životnih navika  Bez intervencije	Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci  Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci  Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90
$\geq 3$ FR	Promjene životnih navika  Bez intervencije	Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci  Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90
OO, KBB stadij 3 ili dijabetes	Promjene životnih navika  Bez intervencije	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90
Simptomatska KVB, KBB stadij $\geq 4$ ili dijabetes sa OO/faktori rizika	Promjene životnih navika  Bez intervencije	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	Promjene životnih navika  Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90

**Kratice:** AH - arterijska hipertenzija; AT - arterijski tlak; SAT - sistolički AT; DAT - dijastolički AT; FR - faktor rizika; OO - oštećenje organa; KBB - kronična bubrežna bolest; KVB - kardiovaskularna bolest.

Početak liječenja arterijske hipertenzije uvijek uključuje uvođenje nefarmakoloških mjera liječenja.



Nefarmakološka terapija arterijske hipertenzije podrazumijeva (5):

- **Smanjenje unosa kuhinjske soli**

ESH/ESC smjernice preporučuju smanjiti unos soli na 5 do 6 g dnevno.

- **Smanjenje unosa alkohola**

Preporuka je ograničiti unos alkohola na 20 do 30 g etanola dnevno (to odgovara 720 ml piva, 300 ml vina, 60 ml žestokog pića) u hipertenzivnih muškaraca i na 10 do 20 g u hipertenzivnih žena.

- **Druge dijetetske promjene**

Općenito, hipertenzivne bolesnike trebalo bi savjetovati da jedu voće i povrće (300 – 400 g na dan, raspoređeno u više obroka), uz napomenu da pretile osobe trebaju voditi računa o udjelu ugljikohidrata. Također, trebali bi jesti mliječne proizvode s niskim udjelom masnoća i proteine iz biljnih izvora te smanjiti unos kolesterola i zasićenih masti.

- **Smanjenje tjelesne mase**

Preporuka za sve normotenzivne osobe (kao prevencija hipertenziji) i hipertenzivne osobe (kako bi snizili arterijski tlak) je smanjenje tjelesne mase do indeksa tjelesne mase (BMI) 25 kg/m<sup>2</sup>. Također, opseg struka u muškaraca treba biti manji od 102 cm, a u žena manji od 88 cm.

- **Prestanak pušenja**

Sve pušače treba savjetovati da prestanu pušiti. Pasivno pušenje također izaziva porast rizika od bolesti povezanih s pušenjem.

- **Tjelesna aktivnost**

Hipertenzivnim osobama preporučuje se najmanje 30 minuta dinamičnog aerobnog vježbanja srednjeg intenziteta (šetnja, trčanje, vožnja bicikla ili plivanje) 5 – 7 dana u tjednu.

Unatoč tome što nefarmakološka terapija ima pozitivan utjecaj na arterijsku hipertenziju, najčešće je ipak potrebno uvođenje farmakološke terapije, kako bi se tlak doveo pod kontrolu (5). Pri izboru lijeka (lijekova) treba voditi računa o ranijem iskustvu pacijenta s lijekovima, kao i o kardiovaskularnom profilu rizika pacijenta, odnosno kako će primijenjeni lijekovi djelovati na kardiovaskularne čimbenike rizika (5).

Kad liječnik propisuje antihipertenzivnu terapiju, trebao bi znati kojim lijekovima dati prednost, uzimajući u obzir povoljniji utjecaj pojedinih lijekova kod pacijenata sa stanjima poput subkliničkog oštećenja organa, bubrežne bolesti, kliničke kardiovaskularne bolesti i dijabetesa (Tablica 3), kao i u stanjima koja ograničavaju uporabu pojedinih antihipertenziva (Tablica 4). S obzirom na to da su hipertoničari uglavnom pacijenti starije životne dobi i da se nerijetko liječe većim brojem lijekova za različite indikacije, ne bi se trebale zanemariti moguće interakcije antihipertenziva s drugim lijekovima koje pacijent koristi.

Cijena lijeka ne smije imati prednost pred njegovim učinkom, podnošljivošću i zaštitom pacijenta, ali bi pri propisivanju terapije liječnici trebali u vidu imati i njenu ekonomičnost.

Antihipertenzivni učinak mora trajati 24 sata, a prednost imaju lijekovi koji se daju jedanput dnevno. Svih 5 glavnih skupina antihipertenziva prikladno je za započinjanje i održavanje terapije (kao monoterapije ili u međusobnim kombinacijama).

Glavne skupine antihipertenziva su (5):

- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)
- blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora (beta blokatori)
- blokatori kalcijevih kanala
- diuretici
- antagonisti angiotenzinskih receptora

Osim pet glavnih skupina antihipertenziva, najnovije ESH/ESC smjernice kao ostale antihipertenzive navode blokatore  $\alpha_1$  receptora, antiadrenergike koji djeluju centralno, inhibitore renina, koji imaju određena ograničenja, te lijekove s učinkom na arterijsku glatku muskulaturu (npr. natrijev nitroprusid kod hipertenzivne krize). Navedeni lijekovi mogu se koristiti u kombinaciji s ostalim antihipertenzivima.

Tablica 3. Antihipertenzivni lijekovi i prednost u specifičnim stanjima; **Izvor:** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2190.

<b>Stanje</b>	<b>Lijek</b>
<b>Subkliničko oštećenje organa</b>	
LVH	ACEI, CA, ARB
Asimptomatska ateroskleroza	CA, ACEI
Mikroalbuminurija	ACEI, ARB
Bubrežna disfunkcija	ACEI, ARB
<b>Klinički događaj</b>	
Prehodni moždani udar	Bilo koji lijek koji snižava AT
Prehodni infarkt miokarda	BB, ACEI, ARB
Angina pektoris	BB, CA
Zatajivanje srca	Diuretik, BB, ACEI, ARB, AMR
Aneurizma aorte	BB
Fibrilacija atrijska, prevencija	BB, ACEI, ARB, AMR
Fibrilacija atrijska, permanentna	BB, ne – dihidropiridinski CA
Bubrežno zatajivanje / proteinurija	ACEI, ARB
Periferna arterijska bolest	ACEI, CA
<b>Druga stanja</b>	
ISH (stariji)	Diuretik, CA
Metabolički sindrom	ACEI, ARB, CA
Šećerna bolest	ACEI, ARB
Trudnoća	Metildopa, BB, CA

**Kratice:** LVH - hipertrofija lijevog ventrikula); ISH - izolirana sistolička hipertenzija; ACEI - ACE inhibitori; ARB - antagonisti angiotenzinskih receptora; CA - blokatori kalcijevih kanala; BB - beta blokatori; AMR - antagonisti mineralokortikoidnih receptora; AT - arterijski tlak.

Tablica 4. Sigurne i moguće kontraindikacije za upotrebu antihipertenziva; **Izvor:** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2190.

Lijek	Sigurne kontraindikacije	Moguće kontraindikacije
Tiazidni diuretici	Giht	Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Trudnoća Hiperkalcemija Hipokalijemija
Beta blokatori	Astma AV blok (stupanj 2 ili 3)	Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Sportaši KOPB (osim za vazodilatacijske BB)
Blokatori kalcijevih kanala(dihidropiridinski)		Tahiaritmije Zatajivanje srca
Blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem)	AV blok (stupanj 2 ili 3) Ozbiljna disfunkcija LV Zatajivanje srca	
ACE inhibitori	Trudnoća Angioneurotski edem Hiperkalijemija Obostrana stenoza bubrežnih arterija	Potencijalne trudnice
Antagonisti angiotenzinskih receptora	Trudnoća Hiperkalijemija Obostrana stenoza bubrežnih arterija	Potencijalne trudnice
Antagonisti mineralokortikoidnih receptora	Akutno ili ozbiljno bubrežno zatajenje (eGFR < 30 ml/min) Hiperkalijemija	

**Kratice:** AV- atrioventrikularni; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; BB – beta blokatori; eGFR - procijenjena stopa glomerularne filtracije.

Tablica 5. Preporuke kod bolesnika s dijabetesom; **Izvor:** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2198.

Preporuke kod dijabetičara	Klasa preporuke	Razina dokaza
Obvezno uvođenje antihipertenziva u dijabetičara sa SAT $\geq$ 160 mmHg; u dijabetičara s SAT $\geq$ 140 mmHg uvođenje antihipertenziva se strogo preporuča;	I	A
Preporučena ciljna vrijednost SAT u dijabetičara je < 140 mmHg	I	A
Preporučena ciljna vrijednost DAT < 85 mmHg	I	A
Preporučuju se sve klase antihipertenziva, blokatori renin – angiotenzinskog sustava (RAS) preferiraju se kod proteinurije ili mikroalbuminurije;	I	A
Ne preporuča se i treba izbjegavati kombinaciju dva blokatora RAS u dijabetičara;	III	B

**Kratice:** SAT - sistolički arterijski tlak; DAT - dijastolički arterijski tlak.

Tablica 6. Preporuka za hipertenzivne pacijente sa srčanim bolestima. **Izvor:** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2202;

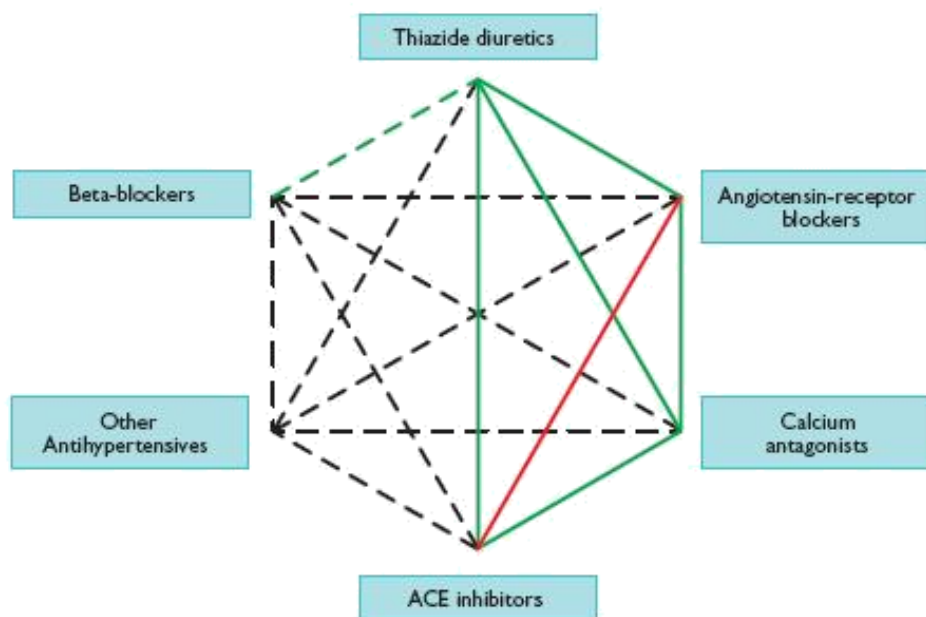
Preporuka za hipertenzivne pacijente sa srčanim bolestima	Klasa preporuke	Razina dokaza
U hipertenzivnih pacijenata s koronarnom bolešću treba uzeti u obzir ciljni SAT < 140 mmHg;	IIa	B
Beta blokatori se preporučuju u hipertenzivnih pacijenata s nedavnim infarktom miokarda. Kod ostalih oblika koronarne bolesti preporučuju se svi antihipertenzivi s naglaskom na betablokatore;	I	A
U pacijenata sa srčanim zatajenjem ili ozbiljnom disfunkcijom lijevog ventrikula da smanje mortalitet i hospitalizaciju preporučuju se: diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora i/ili antagonisti mineralokortikoidni receptora;	I	A
U pacijenata s srčanim zatajenjem i očuvanom istisnom frakcijom nema dokaza o koristi od antihipertenzivne terapije per se. Kod njih, kao i kod onih s hipertenzijom i sistoličkom disfunkcijom treba uzeti u obzir sniženje SAT na oko 140 mmHg. Također, treba uzeti u obzir olakšanje simptoma (kongestije s diureticima, visokih otkucaja srca s beta blokatorima i sl.).	IIa	C
U pacijenata s rizikom od nove ili ponovne atrijske fibrilacije treba uzeti u obzir ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora (i beta blokatore i antagoniste mineralokortikoidnih receptora ako postoji srčano zatajenje).	IIa	C
Preporuka je za sve pacijente s hipertrofijom lijevog ventrikula davanje antihipertenziva;	I	B
U pacijenata s hipertrofijom lijevog ventrikula (HLV) treba uzeti u obzir započinjanje terapije s onim lijekovima koji imaju sposobnost regresije HLV (npr. ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora i antagonisti kalcija);	IIa	B

**Kratice:** SAT: sistolički arterijski tlak; DAT: dijastolički arterijski tlak.

Liječenje arterijske hipertenzije može biti započeto monoterapijom (u bolesnika s blagim porastom arterijskog tlaka i niskim/umjerenim kardiovaskularnim rizikom) ili

kombinacijom dvaju antihipertenziva (u pacijenata s izrazito visokim arterijskim tlakom ili visokim/vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom), s daljnjim povisivanjem doze ili broja lijekova, ako je nužno. Ako terapija nije uspješna s kombinacijom dva antihipertenziva u punoj dozi, mijenja se uvođenjem druga dva antihipertenziva ili dodavanjem trećeg lijeka. Potreban je oprez u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom i u slučajevima kada je lijek neučinkovit ili minimalno učinkovit. U takvim slučajevima bolje je zamijeniti ga drugim nego povećavati mu dozu (5).

Kombinacije antihipertenziva različitih skupina (Slika 2) moguće su ako im je mehanizam djelovanja različit i komplementaran, ako zajedno ostvaruju veći učinak od pojedinačnog te ako se dobro podnose. Kombinacije lijekova također se preporučuju u slučaju da su njihove nuspojave u kombinaciji manje od nuspojava monoterapije. Danas je dostupan sve veći broj kombinacija više antihipertenziva u fiksnoj dozi, što povećava suradljivost i ustrajnost pacijenta jer se smanjuje broj tableta. Kombinacija više antihipertenzivnih lijekova tijekom vremena potrebna je u većine bolesnika (41).



Slika 2. Moguće kombinacije antihipertenziva. **Izvor:** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2193.

Preferirane kombinacije (pune zelene linije) čine tiazidni diuretici + ACE inhibitori, tiazidni diuretici + antagonisti angiotenzinskih receptora, tiazidni diuretici + blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori + blokatori kalcijevih kanala te antagonisti angiotenzinskih receptora + blokatori kalcijevih kanala. Isprekidana crta između tiazidnih diuretika i beta blokatora označava korisnu kombinaciju, ali s ograničenjima (dolazi do dismetaboličkih učinaka pa je treba izbjegavati u bolesnika s metaboličkim sindromom i rizikom za nastanak dijabetesa), dok ostale isprekidane crte označavaju moguće, ali manje istražene kombinacije. Kombinacija ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora se ne preporučuje (crvena linija) jer obje skupine djeluju preko renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i nije potrebno koristiti ih istovremeno. Iako se verapamil i diltiazem katkad kombiniraju s beta blokatorima kako bi poboljšali kontrolu ventrikularne frekvencije u stalnoj atrijskoj fibrilaciji, samo se dihidropiridinski antagonisti kalcija mogu normalno kombinirati s beta blokatorima.



## **2. HIPOTEZA**

Povišeni arterijski tlak liječi se jednako uspješno bez obzira na komorbiditet/e, ali drukčijim pristupom terapiji.

Cilj ovog istraživanja je usporediti liječenje povišenog arterijskog tlaka bez pratećih bolesti s liječenjem povišenog arterijskog tlaka praćenog komorbiditetom (dijabetesom ili srčanim zatajenjem). Nadalje, cilj je usporediti učestalost posjeta liječniku pacijenata liječenih od povišenog arterijskog tlaka i onih koji uz povišeni arterijski tlak boluju i od dijabetesa ili srčanog zatajenja, kao i utvrditi postoji li korelacija između broja posjeta i kontrole arterijskog tlaka u obje skupine.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Povijesno kohortno istraživanje provelo se analizom broja posjeta kroničnih bolesnika liječniku opće/obiteljske medicine u ordinaciji obiteljske medicine. Posjete su se bilježile na sljedeći način: prva posjeta zbog ispitivane bolesti, odnosno povišenog arterijskog tlaka (I10 prema MKB-klasifikaciji), bila je ona kada je bolest dijagnosticirana te su se od tog dana ispitanici pratili sljedećih 365 dana. Ispitivanje se provelo za vremensko razdoblje od 2012. do 2015. godine, što je ujedno bio i jedan od kriterija uključivanja ispitanika u istraživanje.

Budući da uključivanje pacijenata nije bilo istodobno, a svakog od njih pratilo se jednaki vremenski period, odnosno 365 dana od dana postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije, riječ je o istraživanju dinamične kohorte.

Svi retrospektivni podaci prikupljeni su iz ordinacije obiteljske medicine u Splitu, s pomoću posebno sastavljenog upitnika. Ispitivani su uzorak činili punoljetni novodijagnosticirani hipertoničari, uz odsustvo težih akutnih ili kroničnih bolesti.

### 3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno ukupno 103 pacijenta iste ordinacije obiteljske medicine, od čega 65 pacijenta koji boluju samo od arterijske hipertenzije i 38 pacijenta koji uz dijagnosticiranu arterijsku hipertenziju boluju i od jednog od dva promatrana komorbiditeta (dijabetes ili srčano zatajenje).

Glavni ulazni podatci bili su dob, spol, radni status, bračni status i školska sprema te dijagnoza navedenih komorbiditeta i odgovarajući nalazi.

Datum postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije, kao i je li ju dijagnosticirao specijalist ili liječnik obiteljske medicine također su zabilježeni; datum je bio važan za određivanje jednogodišnjeg vremenskog intervala promatranja svih postavljenih parametara.

Povišenim arterijskim tlakom smatrane su vrijednosti  $\geq 140/90$  mmHg utvrđene auskultacijskom metodom s pomoću živina tlakomjera u tri mjerenja unutar 15 dana (na razini V. faze Korotkovljevih šumova), u skladu sa smjernicama Europskog društva za hipertenziju te Europskog kardiološkog društva iz 2013. godine (5).

Šećerna bolest dijagnosticirana je mjerenjem glukoze u plazmi uzorkovanoj natašte, a povišenim vrijednostima smatrane su se vrijednosti GUK  $\geq 6,6$  mmol/L (42).

Dekompencija srca definirana je kao nesposobnost srca da u arterije izbaci dovoljnu količinu krvi za potrebe tkiva, a javlja se kao posljedica raznih srčanih bolesti (43).

### 3.2.1. Kriteriji uključenja ispitanika

U istraživanje su uključeni svi punoljetni pacijenti oba spola, u kojih je prema medicinskoj evidenciji prvi put dijagnosticirana arterijska hipertenzija u razdoblju od 2012. do 2015. godine (bez obzira je li dijagnozu postavio liječnik obiteljske medicine ili specijalist neke druge grane medicine, najčešće internist). Također, za istraživanje nije bilo važno boluju li pacijenti u trenutku dijagnoze od dijabetesa ili srčanog zatajenja.

### 3.2.2. Kriteriji isključenja ispitanika

Kriteriji za neuključivanje u istraživanje bili su, prije svega, nedostatna medicinska evidencija za traženo razdoblje, kao i arterijska hipertenzija dijagnosticirana u razdoblju prije 2012. godine.

Nadalje, kriterij za neuključivanje bila je prisutnost težih akutnih i kroničnih bolesti, kao što su akutni infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult te različiti zloćudni tumori, gdje zbog povećane učestalosti posjeta liječniku obiteljske medicine nije uvijek bilo moguće točno utvrditi pravi razlog posjete.

## 3.3. Mjere ishoda

### 3.3.1. Glavne mjere ishoda

Kao glavne mjere ishoda praćene su vrste i broj lijekova korištenih za liječenje arterijske hipertenzije. Važna mjera ishoda bio je i broj posjeta ordinaciji opće medicine, bilo zbog pogoršanja osnovne bolesti, bilo zbog kontrole te iste bolesti.

Naposljetku, postignuta kontrola ispitivane bolesti na kraju jednogodišnjeg razdoblja također je glavna mjera ishoda, a postignutom kontrolom smatrala se vrijednost arterijskog tlaka koja je iznosila  $\leq 139/89$  mmHg.

Vrijednost arterijskog tlaka utvrđena je u sjedećem položaju, auskultacijskom metodom s pomoću živina tlakomjera na dva uzastopna kontrolna pregleda u razdoblju od mjesec dana.

### 3.3.2. Sporedne mjere ishoda

Sporedne mjere ishoda ovog istraživanja bile su vrsta i broj lijekova za liječenje pratećih bolesti (dijabetes, srčano zatajenje), kao i broj posjeta ordinaciji obiteljske medicine, bilo zbog pogoršanja osnovne bolesti, bilo zbog kontrole te iste bolesti.

Promatralo se i tko je dijagnosticirao arterijsku hipertenziju, liječnik obiteljske medicine ili specijalist, najčešće internist.

Kao ostale sporedne mjere ishoda analizirani su broj i duljina bolovanja radno aktivnih ispitanika tijekom spomenutog jednogodišnjeg intervala, uz ukupan broj posjeta ordinaciji obiteljske medicine kroz ispitivano razdoblje.

Farmakoterapija pacijenata bila je središte istraživanja pa su zabilježeni lijek(ovi) koji su prvi uvedeni u terapiju, što je ukazivalo na sukladnost s preporukama svjetskih smjernica o izboru određene farmakoterapijske skupine u prvoj liniji. U prvoj liniji liječenja naglasak je stavljen na monoterapijski ili kombinacijski pristup. Dakle, pratili smo liječenje pacijenta kombinacijom više gotovih lijekova s jednom djelatnom tvari u terapiji, kao i učestalost primjene fiksnih kombinacija lijekova s uglavnom dvije djelatne tvari. Jednako važno bilo je provjeriti sukladnost s preporukama svjetskih smjernica o propisivanju lijekova osobama s komorbiditetima.

Zabilježeni su i lijekovi druge, treće i četvrte linije – primjenjeni u farmakoterapiji tijekom promatranog jednogodišnjeg razdoblja, koji su konačno ukazivali na prosječan broj antihipertenziva potrebnih za kontrolu arterijskog tlaka kod pacijenata.

Lijekovi za postojeće komorbiditete, kod pacijenata koji su ih imali, također su analizirani i to prema udjelu vrsta lijekova i broju lijekova korištenih za liječenje komorbiditeta tijekom jednogodišnjeg razdoblja. Broj lijekova koji su pacijenti uzimali mogao je utjecati na adherenciju i konačno postizanje normotenzije na kraju jednogodišnjeg razdoblja.

Još jedna sporedna mjera ishoda bila je pojava komplikacija u liječenju, što je, baš kao i broj korištenih lijekova, moglo utjecati na adherenciju pacijenata i uspješnost liječenja.

### **3.4. Statistička raščlamba podataka**

Prilikom statističke raščlambe podataka korišten je statistički program MedCalc, verzija 12.5. (*MedCalc* Software, Mariakerke, Belgija). Podatci poput dobi pacijenata, vrijednosti arterijskih tlakova i broja posjeta liječniku prikazani su kao medijan, s pratećim 95 % intervalom pouzdanosti. Za usporedbu kvalitativnih varijabli korišten je Fisherov test. Za usporedbu dobi, vrijednosti arterijskoga tlaka prije i nakon godine dana liječenja, broja posjeta ordinaciji obiteljske medicine, te ukupnog broja dana bolovanja pacijenata primijenjen je Mann Whitney U test. Nadalje, Mann Whitney U test korišten je i za usporedbu medijana

ukupnog godišnjeg broja lijekova i broja lijekova za hipertenziju. Vrijednosti  $P < 0,05$  smatrane su statistički značajnima.

## **4. REZULTATI**



Statistička analiza obuhvatila je ukupno 103 pacijenta, odnosno 65 pacijenata kojima je dijagnosticirana čista hipertenzija i 38 pacijenata kojima je uz hipertenziju dijagnosticiran i neki od komorbiditeta (dijabetes, srčano zatajenje). Prvo su analizirane opće značajke pacijenata, a odnosile su se na dob, spol, radni i bračni status te školsku spremu, a zatim su postavljene glavne i sporedne mjere ishoda, uz posebnu analizu značajki same farmakoterapije.

U istraživanje su uključeni pacijenti oba spola stariji od 18 godina te se analizom pokazalo da je najstariji ispitanik u skupini sa čistom hipertenzijom imao 84 godine, a u skupini s komorbiditetima 90. Nadalje, najmlađi ispitanik u skupini sa čistom hipertenzijom imao je 38 godina, dok je onaj u skupini s komorbiditetima imao 35. Srednja vrijednost dobi uključenih ispitanika u skupini sa čistom hipertenzijom iznosila je 66 godina te je izražena kao medijan, dok je u skupini s komorbiditetima ta vrijednost iznosila 74,5 godina. Skupina koja je imala hipertenziju i komorbiditet/e bila je značajno starija od skupine koja je imala samo hipertenziju ( $P < 0,001$ ).

U nastavku analize ostalih općih značajki ispitanika (Tablica 7) utvrđeno je da se skupina ispitanika sa čistom hipertenzijom i skupina ispitanika s pratećim komorbiditetima nisu značajno razlikovale po spolu ( $P = 0,420$ ), radnom statusu ( $P = 0,134$ ) i bračnom statusu ( $P = 0,189$ ). Navedene skupine značajno su se razlikovale po školskoj spremi, tako što je u skupini koja je imala čistu hipertenziju bilo značajno više obrazovanih nego u skupini s komorbiditetima ( $P < 0,05$ ).

Tablica 7. Opće značajke pacijenata s novodijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom u skupini sa i bez komorbiditeta

Značajka ispitanika	Arterijska hipertenzija (n=65)	Arterijska hipertenzija uz komorbiditet (n=38)	P*
<b>Dob; godine</b> (medijan, 95 % CI)	66,0 (60,1- 68,0)	74,5 (69,9-78,5)	<0,001†
<b>Spol (%)</b>			0,420
Muškarci	47,7	48,6	
Žene	52,3	51,4	
<b>Radni status (%)</b>			0,134
Zaposlen	33,9	18,9	
Nezaposlen	1,5	/	
Umirovljenik/ca	64,6	81,1	
Bez podataka	/	/	
<b>Bračni status (%)</b>			0,189
Oženjen/udana	64,6	71,0	
Razveden/a	1,5	2,6	
Neoženjen/neudana	6,1	/	
Udovac/ica	12,3	26,4	
Bez podataka	15,4	/	
<b>Školska sprema (%)</b>			<0,05
Osnovna škola	13,8	36,8	
Srednja stručna sprema	49,2	31,6	
Viša stručna sprema	18,5	13,2	
Visoka stručna sprema	18,5	18,4	
Bez podataka	/	/	

\*Za izračun P-vrijednosti korišten je Fisherov test.

†Iznimno je primijenjen Mann Whitney U test.

Za testiranje razlika među skupinama, vezanih za glavne mjere ishoda, korišten je Mann Whitney U test za nezavisne uzorke. Prilikom usporedbe arterijskih tlakova na početku mjerenja utvrđeno je da je sistolički arterijski tlak bio viši za skupinu koja je bolovala samo od arterijske hipertenzije ( $P < 0,05$ ). Test je pokazao da je tijekom jednogodišnjeg liječenja došlo do značajnog smanjenja sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka u obje skupine ispitanika ( $P < 0,05$ ), kao i da je skupina ispitanika sa čistom hipertenzijom na kraju jedne godine liječenja imala značajno viši sistolički ( $P < 0,05$ ) i dijastolički ( $P < 0,05$ ) arterijski tlak u odnosu na skupinu s komorbiditetima. U obje skupine postignuta je visoka stopa normotenzije; u skupini sa čistom arterijskom hipertenzijom stopa normotenzije iznosila je 78,9 %, a u skupini s komorbiditetima 81,6 % (Tablica 8). Navedene stope izražene su udjelom ispitanika sa srednjom vrijednošću sistoličkoga tlaka  $\leq 139$  mmHg i dijastoličkoga tlaka  $\leq 89$  mmHg, izmjerenih u razdoblju od mjesec dana nakon protekle godine liječenja, na temelju dvaju mjerenja.

Tijekom godine dana ispitanici iz skupine koja je imala hipertenziju i komorbiditet/e češće su posjećivali liječnika nego oni iz skupine sa čistom hipertenzijom (95 % CI, 7-52 vs. 1-43). Nadalje, ispitanici iz skupine s komorbiditetima su češće posjećivali liječnika zbog kontrole osnovne bolesti (arterijske hipertenzije) nego ispitanici iz skupine s čistom hipertenzijom (95 % CI, 2-29 vs. 1-24). Kada se analizirao broj posjeta liječniku obiteljske medicine zbog pogoršanja osnovne bolesti (arterijske hipertenzije), utvrđeno je da su zbog navedenog razloga obje skupine podjednako često odlazile k liječniku ( $P = 0,201$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Glavne mjere ishoda istraživanja uspješnosti jednogodišnjeg liječenja novodijagnosticirane arterijske hipertenzije u skupini pacijenata sa i bez komorbiditeta

Glavna mjera ishoda	Arterijska hipertenzija (n=65)	Arterijska hipertenzija uz komorbiditet (n=38)	P*
Stopa postizanja normotenzije (%)	78,9	81,6	0,207
<b>Arterijski tlak (mmHg; medijan, 95 % CI) prije početka liječenja:</b>			
Sistolički tlak	160 (150,6-160,0)	150 (150,0-160,0)	0,032
Dijastolički tlak	90 (90,0-95,0)	90 (85,0-90,0)	>0,008
<b>Arterijski tlak (mmHg; medijan, 95 % CI) nakon godine dana liječenja‡:</b>			
Sistolički tlak 1	135 (130,0-140,0)	130 (126,8- 140,0)	0,012
Sistolički tlak 2	135 (130,0-140,0)	130 (130,0-138,2)	0,002
Dijastolički tlak 1	80 (78,7-81,3)	80 (80,0-85,0)	0,018
Dijastolički tlak 2	80 (80,0-80,0)	80 (80,0-85,0)	0,011
<b>Broj posjeta ordinaciji opće/obiteljske medicine (medijan, 95 % CI)</b>			
Ukupan broj posjeta	19,5 (18,0-22,3)	24 (21,5-30,5)	0,007
Zbog pogoršanja hipertenzije	0 (0,0-1,0)	1 (0,0-1,0)	0,201
Zbog kontrole hipertenzije	9 (7,7-10,0)	11,5 (9,5-15,0)	0,005

\* Za izračun P-vrijednosti korišten je Mann Whitney U test

Fisherov test, korišten za usporedbu sporednih mjera ishoda među skupinama, pokazao je da se skupine nisu značajno razlikovale po tome je li arterijsku hipertenziju dijagnosticirao liječnik obiteljske medicine ili specijalist ( $P=0,611$ ). Ako promatramo cijeli uzorak, liječnik obiteljske medicine dijagnosticirao je arterijsku hipertenziju u čak 87 % slučajeva.

U obje skupine učestalost komplikacija tijekom jednogodišnjeg liječenja bila je manja od 10 %, odnosno u skupini sa čistom hipertenzijom iznosila je 9,2 %, dok je u skupini s komorbiditetom iznosila 5,4 % (Tablica 9).

Radno aktivni spitanici iz skupine sa čistom arterijskom hipertenzijom rijetko su koristili bolovanja tijekom promatranog razdoblja te je utvrđeno da su pacijenti iz skupine s komorbiditetom imali značajno veći broj dana bolovanja tijekom istog razdoblja ( $P=0,035$ ; Mann Whitney U test).

Tablica 9. Sporedne mjere ishoda istraživanja uspješnosti jednogodišnjeg liječenja novodijagnosticirane arterijske hipertenzije u skupini pacijenata sa i bez komorbiditeta

Sporedna mjera ishoda	Arterijska hipertenzija (n=65)	Arterijska hipertenzija uz komorbiditet (n=38)	$P^*$
<b>Dijagnoza arterijske hipertenzije (%)</b>			
Liječnik obiteljske medicine	83,1	86,8	0,611
Specijalist (najčešće internist)	16,9	13,2	
Bez podataka	/	/	
<b>Komplikacije liječenja (%)</b>			
Bez podataka	9,2	5,4	0,356
<b>Otvorena bolovanja tijekom godine dana liječenja (medijan, 95 % CI)</b>			
Ukupan broj dana	0 (0,0-1,0)	21 (0-21)	0,035†

\*Za izračun  $P$ -vrijednosti korišten je Fisherov test.

† Iznimno je korišten Mann Whitney U test.

Farmakoterapijski pristup pacijentima sa čistom hipertenzijom i onima s pridruženim komorbiditetima razlikovao se, što se moglo zaključiti, između ostalog, po udjelima odabranih farmakoterapijskih skupina lijekova u prvoj liniji liječenja (Tablica 10).

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) su u obje skupine bili najčešće propisivani lijekovi prvog izbora za liječenje arterijske hipertenzije, dok su blokatori kalcijevih kanala u skupini sa čistom arterijskom hipertenzijom, kao prvi lijek, bili uvedeni u 20 % slučajeva, a u skupini s komorbiditetima u samo 5,3 % slučajeva.

U skupini sa čistom arterijskom hipertenzijom diuretici su kao prvi lijek propisivani gotovo četiri puta rjeđe (6,2 %) nego u skupini s komorbiditetima (23,7 %). Od diuretika kao samostalni lijekovi propisivani su diuretici Henleove petlje, tj. furosemid i torasemid, kao i tiazidima slični diuretici, indapamid i klortalidon.

Nadalje, antagonisti receptora za angiotenzin II nijednom nisu propisani ispitanicima iz skupine s komorbiditetima kao početni lijek, a u skupini sa čistom hipertenzijom 1,5 % pacijenata ih je uzimalo u prvoj liniji liječenja. Blokatori alfa-adrenergičkih receptora nijednom nisu uključeni u terapiju, dok je kasnije njihov udio među farmakoterapijskim skupinama bio 1,2 % (Tablica 11), a predstavnik skupine koji se jedini propisivao bio je moksonidin.

Fiksne kombinacije lijekova bile su značajno zastupljene u obje skupine ispitanika (>25 %), u prvoj liniji liječenja, a i tijekom jednogodišnjeg razdoblja. Najčešća propisivana kombinacija u cijelom uzorku bila je ona ACE inhibitora i diuretika (19,9 %), mahom hidroklorotiazida, koji na hrvatskom tržištu postoji samo kao kombinacija s drugim antihipertenzivima. Diuretici su se također propisivali u kombinaciji s blokatorima  $\beta$ -adrenergičkih receptora te blokatorima kalcijevih kanala. Kombinacija blokatora  $\beta$ -adrenergičkih receptora i blokatora kalcijevih kanala nijednom nije propisana u prvoj liniji liječenja, ali ni tijekom cijelog jednogodišnjeg razdoblja.

Blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora su za manje od 10 % pacijenata u obje skupine bili lijekovi prvog izbora, međutim, tijekom razdoblja od godine dana gotovo 20 % pacijenata iz cijelog uzorka imalo ih je u svojoj terapiji (Tablica 11).

Tablica 10. Značajke farmakoterapije novodijagnosticirane arterijske hipertenzije kod pacijenata sa i bez komorbiditeta

Značajka farmakoterapije	Arterijska hipertenzija (n=65)	Arterijska hipertenzija uz komorbiditet (n=38)
<b>Farmakoterapijska skupina</b>	Udio (%) u prvoj liniji liječenja	
1. ACEI†	23,1	34,2
2. BB	9,2	2,6
3. CCB‡	20,0	5,3
4. Diuretici	6,2	23,7
5. ARB§	1,5	0,0
6. Fiksna kombinacija:¶		
- ACEI + diuretik	21,5	18,4
- BB + diuretik	4,6	2,6
- ARB + diuretik	1,5	2,6
- ACEI + CCB	7,7	5,3
- BB + CCB	0,0	0,0
7. >1 lijeka (2 ili 3 lijeka) ¶	4,9	0,0

†Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

||Blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora

‡Blokatori kalcijevih kanala

§Antagonisti receptora za angiotenzin II

¶ Fiksna kombinacija dviju farmakoterapijskih skupina smatra se jednim lijekom.

Tablica 11. Udio (%) farmakoterapijskih skupina lijekova tijekom jednogodišnjeg liječenja arterijske hipertenzije u cijelom uzorku (N=103)

Farmakoterapijska skupina	Udio (%) farmakoterapijskih skupina
1. ACEI†	23,3
2. BB	18,4
3. CCB‡	14,7
4. Diuretici	12,3
5. ARB§	1,8
6. Antagonisti imidazolinskih receptora	1,2
7. Fiksna kombinacija dviju skupina:	
- ACEI + diuretik	16,6
- BB + diuretik	3,1
- ARB + diuretik	1,2
- ACEI + CCB	8,6
- BB + CCB	0,0

†Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

||Blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora

‡Blokatori kalcijevih kanala

§Antagonisti receptora za angiotenzin II



Liječenje arterijske hipertenzije monokomponentnim lijekom započelo je čak 71 % ispitanika iz skupine s komorbiditetima, dok je na isti način terapiju započelo 38,5 % ispitanika iz skupine sa čistom hipertenzijom. U obje skupine je kod gotovo 90 % navedenih pacijenata postignuta normotenzija ( $P=0,988$ ). Međutim, nakon 365 dana liječenja, značajno se smanjio broj ispitanika koji su liječeni lijekom sa samo jednom djelatnom tvari, a posebno u skupini ispitanika s komorbiditetom, gdje se na kraju tek 28,9 % ispitanika liječilo monokomponentnim lijekom (Tablica 12). Ostali ispitanici, koji nisu liječeni monokomponentnim lijekom, u čak 65,8 % slučajeva bili su liječeni fiksnim kombinacijama lijekova, koje su smatrane monoterapijom.

Tijekom jednogodišnjeg razdoblja broj lijekova koje su uzimali pacijenti u obje skupine nije se međusobno značajno razlikovao ( $P=0,475$ ), ali se ukupan broj lijekova korištenih tijekom istog razdoblja značajno razlikovao ( $P<0,001$ ), tako što je skupina s komorbiditetom koristila veći broj lijekova od skupine sa čistom hipertenzijom.

Tablica 12 . Značajke farmakoterapije arterijske hipertenzije tijekom jednogodišnjeg liječenja

Značajka farmakoterapije	Arterijska hipertenzija (n=65)	Arterijska hipertenzija uz komorbiditet (n=38)	$P^*$
Početak liječenja monokomponentnim lijekom (%)	38,5	71,0	0,899
Uspješno liječenje započeto s monokomponentnim lijekom (%)	88,0	88,9	0,988
Liječenje monokomponentnim lijekom i nakon 365 dana (%)	24,6	28,9	0,299
<b>Godišnji broj lijekova (medijan, 95 % CI)</b>			
Za hipertenziju	2(1-2)	1(1-2)	0,475†
Ukupan broj lijekova	2(1-2)	3(3-4)	<0,001†

\* Za izračun  $P$ -vrijednosti korišten je Fisherov test.

† Iznimno je korišten Mann Whitney U test.

Osim što je analizirana farmakoterapija arterijske hipertenzije, analizirane su i farmakoterapije pratećih komorbiditeta.

Prilikom analize farmakoterapije za srčano zatajenje pacijenata u skupini s komorbiditetom uočeno je da su najzastupljeniji lijekovi bili diuretici (48 %), točnije, diuretici Henleove petlje, a najčešće propisivan diuretik bio je furosemid. Blokatori beta-adrenergičkih receptora bili su drugi po zastupljenosti u liječenju (28 %), a propisivani su bisoprolol i nebivolol, selektivni beta blokatori. Ostalim lijekovima koji su korišteni za liječenje srčanog zatajenja pripadaju inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), antagonisti receptora za angiotenzin II i kardiotonik metildigoksin (Tablica 13).

Tablica 13. Udio (%) farmakoterapijskih skupina lijekova za srčano zatajenje u skupini pacijenata s komorbiditetom tijekom jednogodišnjeg razdoblja

<b>Farmakoterapijska skupina</b>	<b>Udio (%) farmakoterapijskih skupina</b>
1. ACEI†	8,0
2. Diuretici	48,0
3. BB	28,0
4. ARB§	4,0
5. Metildigoksin	12,0

†Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

||Blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora

§Antagonisti receptora za angiotenzin II

Pacijenti koji su uz arterijsku hipertenziju bolovali i od dijabetesa najčešće su uzimali metformin, kao temelj liječenja, samostalno (40 %) ili u kombinaciji s inhibitorima dipeptidil peptidaze 4 (gliptinima). Derivati sulfonilureje bili su drugi po zastupljenosti u liječenju dijabetesa tijekom jednogodišnjeg razdoblja (30 %), a jedini predstavnik skupine bio je gliklazid. Vrlo slična skupina sekretogoga, glinidi, propisivani su za samo 2,5 % pacijenata. Jedina skupina oralnih antidijabetika koja nije korištena tijekom jednogodišnjeg razdoblja bili su inhibitori crijevnih glukozidaza, dok je 17,5 % dijabetičara tijekom promatranog razdoblja koristilo dugodjelujuće i kratkodjelujuće inzuline u kontroli glikemije (Tablica 12).

Tablica 14. Udio (%) farmakoterapijskih skupina lijekova za dijabetes u skupini pacijenata s komorbiditetom tijekom jednogodišnjeg razdoblja

<b>Farmakoterapijska skupina</b>	<b>Udio (%) farmakoterapijskih skupina</b>
1. Metformin	40,0
2. Metformin + inhibitor dipeptidil peptidaze 4	7,5
3. Inhibitor dipeptidil peptidaze 4	2,5
4. Derivat sulfonilureje	30,0
5. Glinidi	2,5
6. Inhibitori crijevnih glukozidaza	/
7. Inzulin	17,5

## **5. RASPRAVA**

Cijelo istraživanje osmišljeno je kako bi uz analizu profila pacijenata i njihove farmakoterapije dobili uvid u način liječenja arterijske hipertenzije te sukladnost postupanja liječnika s ESH/ESC smjernicama iz 2013. godine. Istraživanjem se htjelo dokazati da postoje razlike u pristupu liječenju osoba sa čistom hipertenzijom i osoba koje uz hipertenziju boluju od prateće bolesti (dijabetes ili srčano zatajenje), ali da neovisno o tome svi pacijenti, uz prikladnu terapiju, mogu postići normotenziju, odnosno kontrolirani arterijski tlak. Ovo istraživanje pokazalo je da se postignute stope normotenzije ne razlikuju između dvije navedene skupine ( $P=0,207$ ), unatoč razlikama u dobi i obrazovanju pacijenata, propisivanju lijekova u prvoj liniji liječenja te ukupnom godišnjem broju lijekova. Stopa normotenzije za obje skupine bila je veća od 75 %, s tim da je veću stopu normotenzije (81,6 %) imala skupina ispitanika koji su uz arterijsku hipertenziju imali i neki od komorbiditeta (Tablica 8).

Dobiveni rezultati znatno se razlikuju od rezultata istraživanja provedenog u Hrvatskoj 2003. i 2004. godine. Navedeno istraživanje obuhvatilo je 814 pacijenata s arterijskom hipertenzijom, od kojih je samo 23 % imalo kontrolirani arterijski tlak (tlak niži od 140/90 mm Hg) (44). Osvrnemo li se na naše istraživanje, to bi značilo da se kontrola arterijske hipertenzije u Hrvatskoj poboljšala gotovo četverostruko tijekom posljednjeg desetljeća. Lošija kontrola tlaka bila je postignuta kod pacijenata s dijabetesom i srčanim zatajenjem, što također odstupa od naših rezultata.

Istraživanjem koje je od 2002. do 2006. provedeno u Njemačkoj (45), na 3278 ispitanika, utvrđeno je da je stopa normotenzije bila 42,1 % kod osoba bez komorbiditeta, dok je kod osoba s postojećim komorbiditetima ona iznosila 21,7 %. Oba istraživanja imala su znatno veći broj ispitanika nego naše istraživanje, a u drugom spomenutom istraživanju navodi se da je razdoblje tijekom kojeg se pratilo ispitanike bilo 5 godina, dok smo u našem istraživanju ispitanike pratili tijekom godine dana.

Značajno istraživanje, provedeno na uzorku od 37651 ispitanika u danskim ordinacijama obiteljske medicine (46), pokazalo je da 39 % osoba s dijagnosticiranom čistom hipertenzijom ima kontrolirani arterijski tlak (<140/90 mm Hg). Od 9843 pacijenta s dijabetesom, 16,5 % (95 % CI: 15,8 – 17,3) postiglo je normotenziju. Ispitanici koji su uz arterijsku hipertenziju bolovali od dijabetesa i srčanog zatajenja normotenziju su postigli u 22,3 % slučajeva (95 % CI: 20,6 – 23,9). Nadalje, 47,4 % pacijenata koji su kao komorbiditet imali samo srčano zatajenje uspjelo je postići kontrolirane vrijednosti arterijskog tlaka.

Sustavni pregled iz 2004. godine ističe kako se postignuta kontrola arterijskog tlaka razlikuje diljem svijeta pa je Koreja navedena kao država s najmanjom (5,4 %), a Barbados kao država s najvećom (58 %) stopom postizanja normotenzije uz farmakološku terapiju (47).

Iako su sve studije pratile stopu postizanja normotenzije, razlikovale su se, osim po veličini uzorka, po grupiranju ispitanika, kriterijima uključenja i isključenja, dobi uključenih ispitanika itd. U svim je studijama skupina koja je bolovala od arterijske hipertenzije i komorbiditeta postizala lošiju kontrolu arterijskog tlaka od skupine sa čistom hipertenzijom. U našem istraživanju te su stope podjednake i skupina ispitanika s komorbiditetom postigla je nešto veću stopu normotenzije, a s obzirom na to da se istraživanje provodilo samo u jednoj ordinaciji obiteljske medicine, teško je uspoređivati ga s većinom svjetskih istraživanja. Veću kontrolu arterijske hipertenzije kod osoba s komorbiditetima možemo povezati s većim ukupnim brojem posjeta liječniku, kao i s većim brojem posjeta zbog kontrole osnovne bolesti. Učestalijim posjetima pacijenti su liječniku omogućili kontinuiranu kontrolu arterijskog tlaka u ordinaciji obiteljske medicine, zajedno s temeljitijom provjerom pacijentovih navika uzimanja lijeka, mogućih nuspojava i cjelokupne adherencije.

U ovom istraživanju najčešće korištena skupina lijekova u cijelom uzorku bili su ACE inhibitori, korišteni kao samostalni lijekovi, ali i u fiksnoj kombinaciji s drugim lijekovima, osobito s tiazidnim diureticima (Tablica 11). Lijekovi su propisani u skladu s ESH/ESC smjernicama, koje navode da su ACE inhibitori ravnopravni sa četiri ostale glavne skupine lijekova, ali imaju prednost kod pacijenata s dijabetesom te se preporučuju kod pacijenata sa srčanim zatajenjem (5), što može objasniti veliki udio ACE inhibitora u liječenju arterijske hipertenzije u cijelom uzorku.

Rezultati koje smo dobili prate rezultate HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) studije, koji su potvrdili da se korištenjem ACE inhibitora smanjuju makrovaskularne posljedice dijabetesa i arterijske hipertenzije (48). Iz sustavnog pregleda, izrađenog na temelju 92 kliničke studije, utvrđeno je da ACE inhibitori snižavaju sistolički arterijski tlak za 8 mm Hg, a dijastolički za 5 mm Hg (49). ACE inhibitorima su tijekom godine dana koju smo promatrali dodani novi lijekovi za arterijsku hipertenziju (Tablica 12) ili je monokomponentni lijek zamijenjen fiksnom kombinacijom, zbog nezadovoljavajućih rezultata snižavanja arterijskog tlaka.

Antagonisti receptora za angiotenzin II (ARB) korišteni su kod 1,8 % pacijenata tijekom cijele godine. Iako je meta analizom 23 randomizirane kliničke studije dokazano da nema značajne razlike u snižavanju tlaka između ARB – a i ACE inhibitora (50), losartan, valsartan i ostali predstavnici skupine propisivali su se uglavnom kod pojave nuspojava na ACE inhibitore. Između dviju navednih skupina lijekova ACE inhibitori izbor su prvoj liniji liječenja (5) zbog niže cijene (51), što nije zanemariv čimbenik u cjeloživotnoj terapiji bolesti poput arterijske hipertenzije.

Kada je analizirana terapija za srčano zatajenje, ustanovljeno je da su se ACE inhibitori za tu indikaciju koristili dvostruko češće nego antagonisti receptora za angiotenzin II, ali su ARB ipak imali veći udio (4 %) u spomenutoj terapiji nego u antihipertenzivnoj. ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) studijom dokazano je da su obje skupine lijekova jednako korisne u snižavanju arterijskog tlaka i kardiovaskularnih rizika kod pacijenata sa srčanim zatajenjem (52).

Blokatori kalcijevih kanala, kao početna terapija, propisivani su četiri puta rjeđe pacijentima koji su uz arterijsku hipertenziju bolovali i od komorbiditeta (Tablica 10), što je u skladu sa smjernicama (5), koje navedenu skupinu lijekova ne preporučuju kod osoba koje boluju od dijabetesa, kao ni kod osoba sa srčanim zatajenjem (Tablica 3). Nadalje, propisivani su samo dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, kao što su amlodipin i lacidipin, kako bi se izbjegla pojava bradikardije i negativnog inotropnog djelovanja, karakterističnih za fenilalkilaminske blokatore kalcijevih kanala (53).

Diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid) su u prvoj liniji liječenja češće korišteni kod pacijenata s komorbiditetima (23,7 %) nego kod pacijenata sa čistom hipertenzijom (6,2 %). Takvi rezultati mogu se povezati s dobi ispitanika; skupina s komorbiditetima u prosjeku je bila značajno starija od druge skupine (74,5 vs. 66), a starijim osobama preporučuje se upotreba diuretika u prvoj liniji liječenja (5). Tek dvjema osobama s dijabetesom bio je propisan hidroklorotiazid, u kombinaciji s ACE inhibitorom, što je u skladu s ESH/ESC smjernicama, koje ističu da tiazidne diuretike treba izbjegavati kod osoba s dijabetesom jer mogu uzrokovati hiperglikemiju (5). Klortalidon, furosemid i indapamid propisivani su kao lijekovi prvog izbora, iako je svim ispitanicima s navedenom terapijom tijekom 365 dana dodan barem još jedan antihipertenziv.

Fiksnom kombinacijom diuretika s drugim lijekovima tijekom promatranog razdoblja liječilo se više od 20 % ispitanika, a najčešća fiksna kombinacija bila je ona koja je sadržavala ACE inhibitor i diuretik (16,6 %). Fiksne kombinacije propisivale su se nakon neuspjele terapije monokomponentnim lijekom, s obzirom na to da se na taj način, osim značajnijeg sniženja arterijskog tlaka, postiže i bolja adherencija pacijenata, uslijed jednostavnijeg režima doziranja, kao i kontrola mogućih nuspojava (54).

Diuretici su, kao najzastupljeniji lijekovi, korišteni i u terapiji srčanog zatajenja (Tablica 13) i ključni su za simptomatsko liječenje u slučaju preopterećenja tekućinom, koje se očituje kao plućna kongestija ili periferni edem (34). Meta-analiza 18 kliničkih studija

navodi da primjena diuretika u visokim dozama snižava rizik od srčanog zatajenja za 83 % , dok je isti rizik uz nisku dozu diuretika manji za 42 % (55).

Blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora imali su skroman udio u prvoj liniji liječenja (<10 % za obje skupine), a taj se udio udvostručio tijekom promatranog razdoblja. ESH/ESC smjernice upućuju na  $\beta$ -blokatore u prvoj liniji liječenja (4), iako ih ostale svjetske smjernice smještaju tek u treću ili četvrtu liniju liječenja (37, 38, 39, 40). Sustavni pregled i meta-analiza iz 2006. godine upućuju na nedostatak razloga za korištenje blokatora  $\beta$ -adrenergičkih receptora u prvoj liniji liječenja, s obzirom na to da im je dokazana manja učinkovitost od ACE inhibitora i blokatora kalcijevih kanala, kao i manja podnošljivost u odnosu na diuretike (56).

Za razliku od učestalosti u liječenju arterijske hipertenzije, blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora drugi su po učestalosti u liječenju kroničnog zatajivanja srca te je dokazana njihova učinkovitost na smanjenje smrtnosti i hospitalizacija kao posljedica zatajenja srca (57). Istraživanja također upućuju na potrebu za daljnjom analizom njihovog utjecaja na preživljenje i poboljšanje kvalitete života te njihovih međusobnih razlika. Jednim od takvih istraživanja, COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) istraživanjem iz 2003. godine ustanovljeno je da karvedilol, neselektivni  $\beta$  blokator, više utječe na produljenje životnog vijeka oboljelih od srčanog zatajenja nego selektivni  $\beta$  blokator, metoprolol (58).

Osim navedenih lijekova, u terapiji ispitanika sa srčanim zatajenjem, s udjelom od 12 %, korišten je digoksin, odnosno metildigoksin, jedan od najstarijih lijekova za ovu indikaciju. Liječenje metildigoksinom opravdano je kod osoba koje boluju od uznapredovalog zatajenja srca, sa smanjenom ejectiveskom frakcijom srca i kod kojih je broj hospitalizacija zbog te bolesti u stalnom porastu, unatoč upotrebi novijih lijekova poput ACE inhibitora ili ARB-a (56). Pretpostavljamo da su pacijenti iz našeg istraživanja, prije terapije metildigoksinom, već duži niz godina uzimali standardnu terapiju, iako pri uključivanju ispitanika u istraživanje nismo zabilježavali kada su dijagnosticirani postojeći komorbiditeti.

Kada se osvrnemo na lijekove u terapiji pacijenata s dijabetesom, vidljivo je da je najveći udio u terapiji imao metformin (Tablica 14), bigvanid koji je osnova u liječenju dijabetesa tipa II. Zahvaljujući svojem učinku na jetru i smanjenju periferne rezistencije na inzulin, kao i činjenici da ne uzrokuje hipoglikemiju, koristi se i godinama nakon otkrića njegovog djelovanja (59). Metformin se u terapiji pojavio i u kombinaciji s gliptinima (sitagliptin, vidagliptin), novijim lijekovima koji omogućavaju učinkovito snižavanje glukoze u krvi, kao i postotka HbA1c (glikozilirani hemoglobin), dok istovremeno djeluju na smanjenje tjelesne težine, što je za oboljele od dijabetesa tipa II iznimno važno. Uvođenje



navedene kombinacije u terapiju preporučuje se kada terapija metforminom nije rezultirala uspješnim snižavanjem glukoze u krvi, ali čak i u prvoj liniji terapije. U podlozi te činjenice stoji dokazana učinkovitost gliptina i manja doza metformina u kombinaciji s gliptinom, što smanjuje učestalost gastrointestinalnih nuspojava koje metformin uzrokuje (60).

Derivati sulfonilureje koristili su se čak petnaest puta češće nego lijekovi sličnog mehanizma djelovanja, glinidi. Takvi rezultati vjerojatno su posljedica niske cijene derivata sulfonilureje i njihove dugovječnosti na našem tržištu, kao i poznatog mehanizam djelovanja te spektra nuspojava (61).

Ovim istraživanjem nastojalo se kroz različite aspekte terapije usporediti liječenje pacijenata sa čistom arterijskom hipertenzijom s liječenjem pacijenata koji uz osnovnu bolest imaju i neki od komorbiditeta (dijabetes ili srčano zatajenje). Uzorak, kojeg su činila 103 ispitanika jedne ordinacije obiteljske medicine u Splitu, je upitne reprezentativnosti u odnosu na brojna veća istraživanja provedena u Hrvatskoj, Europi i svijetu. Rezultati za glavnu mjeru ishoda, postignutu stopu normotenzije, značajno se razlikuju od rezultata ostalih studija, što se može pripisati veličini uzorka, kao i upitnoj vjerodostojnosti podataka. Naime, mnogi pacijenti nisu imali upisane podatke o arterijskom tlaku nakon godine dana liječenja, pa smo podatke o njihovim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka morali zatražiti od njih samih.

Za određeni broj hipertoničara iz odabrane ordinacije obiteljske medicine postojao je podatak za samo jedno mjerenje tlaka nakon jednogodišnjeg liječenja pa je ista vrijednost arterijskog tlaka upisana za oba mjerenja, zbog ionako problematične veličine uzorka.

Pregledom terapije svih pacijenata utvrđeno je da je da je tijekom godine dana od dijagnosticiranja arterijske hipertenzije više od 70 % pacijenata za tu indikaciju uzimalo više lijekova ili fiksnu kombinaciju dvaju lijekova (Tablica 12), što je također moglo utjecati na postizanje izrazito velike stope normotenzije. Ispitanici iz obje skupine uzimali su podjednaki broj lijekova (dva) za hipertenziju tijekom promatranog razdoblja no kako smo fiksne kombinacije smatrali jednim lijekom, možemo zaključiti da je većina ispitanika tijekom liječenja uzimala i više od 2 djelatne tvari. Ispitanici su u obje skupine liječniku dolazili uglavnom zbog kontrole arterijske hipertenzije, ali možemo pretpostaviti da je praćenje pacijenata bilo otežano pojavom e-recepata i telefonskim narudžbama lijekova, čime su izostali posjeti pacijenata liječniku i detaljnija analiza stanja pacijenata te učinkovitosti njihove trenutne terapije.

Lijekovi su propisivani u skladu s ESH/ESC smjernicama; jedino što odstupa od smjernica jest udio pacijenata koji su terapiju započeli monokomponentnim lijekom. Više od

60 % ispitanika sa čistom hipertenzijom u prvoj liniji liječili su se s više lijekova ili s fiksnim kombinacijama lijekova (Tablica 12). To se može pripisati vrlo visokim vrijednostima arterijskog tlaka izmjerenog pri dijagnozi, kao i činjenici da su neki pacijenti promijenili svojeg liječnika obiteljske medicine. U tom slučaju značilo bi da su oni bili višegodišnji hipertoničari, ali im je hipertenzija u ovoj ordinaciji prvi put zabilježena unutar razdoblja kojeg smo analizirali.

Iako su postignuti zadovoljavajući rezultati u postizanju normotenzije za obje skupine ispitanika, uz različit pristup ispitanicama s komorbiditetima i bez njih, potrebno je istraživanje proširiti na veći broj pacijenata te na više ordinacija, kako bi dobili reprezentativne rezultate, barem za kontrolu arterijske hipertenzije u gradu Splitu.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Skupina pacijenata sa čistom hipertenzijom i skupina pacijenata s arterijskom hipertenzijom i pridruženim komorbiditetom/ima ne razlikuju se po stopi postizanja normotenzije u novodijagnosticiranih hipertoničara nakon godine dana liječenja.
2. Stopa postizanja normotenzije u novodijagnosticiranih hipertoničara nakon 365 dana liječenja u obje skupine je izrazito visoka (~80 %). Ona je viša nego one objavljene u rezultatima znatno većih studija, kod kojih se i skupine međusobno razlikuju po stopi postignute normotenzije (42,1 % kod osoba bez komorbiditeta, 21,7 % kod osoba sa postojećim komorbiditetima, u njemačkoj studiji s 3278 ispitanika; 39 % kod osoba bez komorbiditeta i u prosjeku 29 % kod osoba s postojećim komorbiditetima u danskom istraživanju s 37651 ispitanika). Upućuje na moguće povećanje uspješnosti liječenja arterijske hipertenzije u Hrvatskoj, s obzirom na to da je stopa normotenzije objavljena 2005. godine iznosila 23 %.
3. Lijekovi su propisivani u skladu s ESH/ESC smjernicama, a pristup liječenju za dvije skupine međusobno se razlikovao, što je uočljivo prema različitim udjelima lijekova propisanih u prvoj liniji liječenja.
4. Potrebno je proširiti dosadašnje istraživanje na veći broj pacijenata i ordinacija, kako bi rezultati bili pouzdaniji.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill M. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals Part 1. *Circulation*. 2005;111(5):700-12.
2. WHO: Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: World Health Organization; [citirano 2016 Sep 10]. Dostupno na: <http://www.who.int/about/contacthq/en/>.
3. Pavletić PM, Vuksanović MS, Rački S. Arterijska hipertenzija. *Medicina fluminensis*. 2010; 46,(4):376-89.
4. Lawes CM, Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, i sur. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
6. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C i sur. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009 Sep;27(9):1719-42.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
8. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M. i sur. Hypertension prevalence and blood pressure in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
9. Alwan A. Cardiovascular diseases in the Eastern Mediterranean Region. *World health statistics quarterly*. 1993;46(2):97-100.
10. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiology of Arterial Hypertension in Croatia and Worldwide. *MEDICUS* 2007;16(2):137-45.
11. Jelaković B, Kuzmanić D, Laganović M. Epidemiologija hipertenzije u Hrvatskoj EH-UH 2001; Liječnički vjesnik. 2001;123:334-6.
12. Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj: rezultati EH-UH studije. U: Prostorna distribucija populacijskih kardiovaskularnih rizika u Hrvatskoj. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2005.
13. Basile JN. Systolic blood pressure. It is time to focus on systolic hypertension- especially in older people. *BMJ*. 2002 Oct 26;325(7370):917-8.
14. Vitezić D, Knežević A. Smjernice u propisivanju lijekova u hipertenziji. U: Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 359-70.

15. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. *BMJ*. 2001 Apr 14;322(7291):912–6.
16. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension Part I: Definition and Etiology. *Circulation*. 2000 Jan; 101(3):329-35.
17. Barlassina C, Lanzani C, Manunta P, Bianchi G. Genetics of essential hypertension: from families to genes. *J Am Soc Nephrol: JASN*. 2002;13(3):155–64.
18. Simsolo RB, Romo MM, Rabinovich L, Bonanno M, Grunfeld B. Family history of essential hypertension versus obesity as risk factors for hypertension in adolescents. *Am J Hypertens*. 1999;12(3):260–3.
19. Hu DC, Zhao XL, Shao JC, Wang W, Qian J, Chen AH i sur. Interaction of six candidate genes in essential hypertension. *Genet Mol Res*. 2014 Oct 20;13(4):8385-95.
20. Domenic A, Sica MD. Endocrine Causes of Secondary Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Jul;10(7):534-40.
21. Bhalla A, D'Cruz S, Lehl SS, Singh R. Renovascular Hypertension – Its Evaluation and Management. *JACM*. 2003;4(2):139-46.
22. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828–34.
23. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res* 2012;44:328–33.
24. Trojnaraska O, Szczepaniak-Chiche L, Mizia-Stec K, Gabriel M, Bartczak A, Grajek S i sur. Vascular remodeling in adults after coarctation repair: impact of descending aorta stenosis and age at surgery. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:447–55.
25. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*. 2014; 37:253–92.
26. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD i sur. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:72–5.
27. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. U: Swales JD. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. str 1233–48.
28. Bhatt SP, Luqman-Arafath TK, Guleria R. Non-pharmacological management of hypertension. *Indian J Med Sci*. 2007 Nov;61(11):616-24.
29. Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Apr;13(4):244-51.

30. Pavlić –Renar I. Smjernice za farmakoterapiju glikemije u šećernoj bolesti. U: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 422-32.
31. Bisognano JD, Townsend KA, Skyles AJ, Samuels KM. Prevalence of comorbidities and their influence on blood pressure goal attainment in geriatric patients. *Am J Geriatr Cardiol.* 2007 Jan-Feb;16(1):24-9.
32. Iannello S, Milazzo P, Belfiore F. Animal and human tissue Na,K-ATPase in normal and insulin-resistant states: regulation, behaviour and interpretative hypothesis on NEFA effects. *Obes Rev.* 2007 May;8(3):231-51.
33. Župan Ž, Božić A. Smjernice u liječenju akutnog zatajivanja srca. U: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 379-94.
34. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007 Sep; 93(9): 1137–46.
35. Dickenstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G i sur. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the ESC in collaboration with the HFA and endorsed by the ESICM. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:933-89.
36. Radovanovic CA, dos Santos LA, Carvalho MD, Marcon SS. Arterial hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014 Jul-Aug;22(4):547-53.
37. National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. London: NICE; 2011. NICE clinical guideline 127. Dostupno na: <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.
38. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG i sur. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 2013; DOI:10.1111/jch.12237. Available here: *J Hypertens.* 2014 Jan;32(1):3-15.
39. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA, i sur. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension.* 2014 Apr;63(4):878-85. Published online before print November 15, 2013, doi:10.1161/HYP.0000000000000003.
40. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J i sur. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults:



report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20.

41. Tocci G, Palano F, Pagannone E, Chin D, Ferrucci A, Volpe M. Fixed-combination therapies in hypertension management: focus on enalapril/lercanidipine. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Feb;7(2):115-23.
42. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2011;2:8-34.
43. Cleland J, Dargie H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L. Smjernice za dijagnostiku i liječenje kroničnog zatajivanja srca Europskog kardiološkog društva. *European Heart Journal* 2005; 26(11):1115-40.
44. Vitezić D, Burke T, Mrić-Pelčić J, Mavrić Z, Zaputović L, Zupan G i sur. Characteristics of blood-pressure control in treated hypertensive patients in Croatia. *Blood Press Suppl*. 2005 Dec;2:33-41.
45. Van den Berg N, Meinke-Franze C, Fiss T, Baumeister S, Hoffmann W. Prevalence and determinants of controlled hypertension in a German population cohort. *BMC Public Health* 2013;13:594-601.
46. Paulsen SM, Andersen M, Thomsen JL, Schroll H, Larsen PV, Lykkegaard J i sur. Multimorbidity and Blood Pressure Control in 37 651 Hypertensive Patients From Danish General Practice. *Journal of the American Heart Association*. 2012; 2(1):e004531, doi: 10.1161/JAHA.112.004531.
47. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004 Jan;22(1):11-9.
48. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet*. 2000;355:253–9.
49. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD003823, doi: 10.1002/14651858.
50. Powers B, Greene L, Balfe LM. Updates on the treatment of essential hypertension: a summary of AHRQ's comparative effectiveness review of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and direct renin inhibitors *J Manag Care Pharm*. 2011 Oct;17(8):1-14.
51. Nguyen Q, Dominguez J, Nguyen L, Gullapalli N. Hypertension Management: An Update. *Am Health Drug Benefits*. 2010 Jan-Feb;3(1):47–56.

52. Shamita M, Stevermer JJ. ACE inhibitors and ARBs: One or the other-not both-for high-risk patients. *J Fam Pract.* 2009 Jan;58(1):24–7.
53. Van Zwieten PA Pfaffendorf M. Similarities and differences between calcium antagonists: pharmacological aspects. *J Hypertens Suppl.* 1993 Mar;11(1):3-11.
54. Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs.* 2001;61(7):943-54.
55. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS i sur. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 1997;277:739–45.
56. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2006 Nov;24(11):2131-41.
57. Shibataa MC, Flather MD, Wangc D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure *European Journal of Heart Failure.*2001;3:351-7.
58. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M i sur. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Jul;362(9377):7-13.
59. Aguayo Rojas LB, Brito Gomes M. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:6. Published online 2013 Feb 15, doi: 10.1186/1758-5996-5-6.
60. Green J, Feinglos M. New combination treatments in the management of diabetes: focus on sitagliptin – metformin. *Vasc Health Risk Manag.* 2008 Aug;4(4):743–51.
61. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2006 May;55(5):20-7.

## **8. SAŽETAK**

## **NASLOV RADA**

Utjecaj komorbiditeta na liječenje arterijske hipertenzije – analiza propisivanja antihipertenziva u ordinacijama obiteljske medicine: povijesno kohortno istraživanje.

## **CILJ ISTRAŽIVANJA**

Usporedba učinkovitosti terapijskog pristupa pacijentima s povišenim arterijskim tlakom bez pratećih bolesti s pristupom pacijentima koji imaju povišeni arterijski tlak praćen komorbiditetom (dijabetesom ili srčanim zatajenjem). Pretpostavili smo postojanje razlike u pristupu i značajkama terapije, ali i podjednaki uspjeh u liječenju arterijske hipertenzije na kraju jednogodišnjeg razdoblja.

## **ISPITANICI I METODE**

Podatci su prikupljeni iz dokumenata o povijesti bolesti pacijenata u jednoj OM te se sve uključene pacijente pratilo jednak vremenski period (365 dana) od dana dijagnosticiranja arterijske hipertenzije, bez obzira na to kad im je dijagnosticiran komorbiditet. U slučaju nedostatne medicinske evidencije, težih akutnih i kroničnih bolesti te dijagnoze osnovne bolesti u razdoblju prije promatranog ispitanici nisu uključeni u istraživanje. Primarne mjere ishoda bile su stope postignute normotenzije, vrsta i broj lijekova za arterijsku hipertenziju te broj posjeta liječniku zbog kontrole osnovne bolesti. Sekundarne mjere ishoda bile su vrste i broj lijekova za liječenje pratećih bolesti (dijabetes, srčano zatajenje), ukupan broj posjeta liječniku tijekom godine dana, komplikacije osnovne ili pratećih bolesti te duljina bolovanja radno aktivnih ispitanika. Zabilježen je i podatak o tome je li arterijsku hipertenziju dijagnosticirao specijalist ili liječnik OM te koliko se pacijenata liječilo monoterapijom, fiksnim kombinacijama ili većim brojem lijekova. Za statističku raščlambu podataka korišten je statistički program MedCalc (Mariakerke, Belgija).

## **REZULTATI**

Statistička analiza obuhvatila je ukupno 103 pacijenata. Veći je udio starijih hipertoničara bio u skupini s komorbiditetima (74,5 vs. 66,  $P<0,001$ ), dok su ispitanici iz skupine bez komorbiditeta bili značajno obrazovaniji ( $P<0,05$ ). Visoke stope postizanja normotenzije bile su prisutne u obje skupine (78,9 % vs. 81,6 %,  $P=0,207$ ). Sistolički i dijastolički arterijski tlak nakon godine dana liječenja bili su značajno viši u skupini sa čistom hipertenzijom ( $P<0,05$ ). ACE inhibitori najčešće su propisivana skupina u prvoj liniji terapije, ali i u okviru promatranog razdoblja liječenja u cijelom uzorku (23,3 %). Tijekom jednogodišnjeg razdoblja

29,5 % ispitanika u terapiji je imalo fiksne kombinacije, a samo 26,2 % ih je koristilo monokomponentni lijek za kontrolu arterijske hipertenzije. Pacijenti sa srčanim zatajenjem u terapiji su najčešće imali diuretike (48 %), a pacijenti s dijabetesom metformin (40 %).

## **ZAKLJUČCI**

Skupina sa čistom hipertenzijom i skupina s komorbiditetima nisu se razlikovale po stopi postizanja normotenzije u novodijagnosticiranih hipertoničara nakon jednogodišnjeg liječenja, a navedena stopa prilično je visoka (~80%). Ona je viša nego one objavljene u rezultatima znatno većih europskih studija, kod kojih se i skupine međusobno razlikuju po stopi postignute normotenzije, te upućuje na moguće povećanje uspješnosti liječenja arterijske hipertenzije u Hrvatskoj. Lijekovi su propisivani u skladu s ESH/ESC smjernicama, a pristup liječenju za dvije skupine međusobno se razlikovao prema udjelima lijekova propisanih u prvoj liniji liječenja. Potrebno je proširiti dosadašnje istraživanje na veći broj pacijenata i ordinacija, kako bi rezultati bili vjerodostojniji.

## **9. SUMMARY**

## **DIPLOMA THESIS TITLE**

The impact of comorbidities on the treatment of arterial hypertension - analysis of prescribing antihypertensive drugs in family medicine clinics: historical cohort study.

## **OBJECTIVES**

Comparison of efficacy of a therapeutic approach to patients with high blood pressure without accompanying diseases with the approach to patients who have high blood pressure accompanied by comorbidities (diabetes or heart failure). We assumed the existence of differences in the approach and features of the therapy, but also equal success in the treatment of arterial hypertension at the end of the one-year period.

## **PATIENTS AND METHODS**

Data were collected from medical records of one family medicine practice by following all patients the same period (365 days) from the visit when hypertension was diagnosed regardless of when the other comorbidities were diagnosed. In case of insufficient medical records, severe acute and chronic diseases or diagnosis of the underlying disease in the period preceding the given, patients were not involved in the study. The primary outcome measures were rates of achieving normotension, types and number of medications for hypertension and number of visits to the doctor in order to control the underlying disease. Secondary outcome measures included types and number of drugs for the treatment of comorbidities (diabetes, heart failure), total number of visits to the doctor during the year, complications caused by underlying illness or comorbidities and length of sick leave, considering employed patients. There was also information on whether hypertension was diagnosed by a physician or a medical specialist, as well as how many patients were treated with monotherapy, fixed combinations or with various drugs. For the statistical analysis of data, the program MedCalc (Mariakerke, Belgium) was used.

## **RESULTS**

Statistical analysis included a total of 103 patients. A higher proportion of elderly hypertensive patients was in the group with comorbidities (74.5 vs. 66,  $P<0.001$ ), while patients from the group without comorbidities were significantly more educated ( $P<0.05$ ). High rates of achieving normotension were present in both groups (78.9 % vs. 81.6 %,  $P=0.207$ ). Systolic and diastolic blood pressure after one year of treatment were significantly

higher in the group with hypertension only ( $P<0.05$ ). ACE inhibitors were the most prescribed group in the first-line therapy and during the analyzed period of treatment in the whole sample (23.3 %). During the one-year period, 29.5 % of patients had a fixed combination in the therapy and only 26.2 % used monocomponent drug to control hypertension. Patients with heart failure in therapy most usually used diuretics (48 %) and patients with diabetes used metformin (40 %).

## **CONCLUSION**

Group of patients with only hypertension and group of patients with comorbidities did not differ at rate of achieved normotension in newly diagnosed hypertensive patients after one year of treatment, and was quite high (~ 80 %). It is higher than those published in the results of significantly larger European studies, in which the groups differed at rate of achieved normotension and it could indicate a possible increase in the success of treatment of arterial hypertension in Croatia. The drugs were prescribed in accordance with the ESH/ESC guidelines, and approach to treatment for the two groups mutually differed, according to different proportion of drugs prescribed as first-line treatment. It is necessary to expand the current research on a larger number of patients and medical offices, to make the results more valid.



## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Karolina Sedej

**Datum i mjesto rođenja:** 23.12. 1992. godine, Split, Republika Hrvatska

**Adresa:** A. B. Šimića 26, 21 000 Split

**Telefon:** +385 98 753 056

**Elektronička pošta:** [karolinasedej1@gmail.com](mailto:karolinasedej1@gmail.com)

**Državljanstvo:** Republike Hrvatske

## **OBRAZOVANJE**

**2011. – 2016.** Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

**2007. – 2011.** Opća gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

**1999. – 2007.** Osnovna škola „Blatine-Škrabe“, Split

## **RADNO ISKUSTVO**

**3.2016. – 9.2016.** Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna „Dobri“

**2011. – 2016.** Studentski poslovi u Studentskom centru Split

## **POSEBNE VJEŠTINE**

**Rad na računalu:** Aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa, Eskulap 2000

**Strani jezik:** Engleski jezik – aktivno u govoru i pismu

**Vozačka dozvola:** B kategorija

