Učinkovitost farmakoterapije arterijske hipertenzije u ordinacijama obiteljske medicine u urbanoj, ruralnoj i otočnoj sredini Južne Hrvatske

Jurić, Diana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:054020

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Diana Jurić

UČINKOVITOST FARMAKOTERAPIJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U ORDINACIJAMA OBITELJSKE MEDICINE U URBANOJ, RURALNOJ I OTOČNOJ SREDINI JUŽNE HRVATSKE: POVIJESNO PROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE

Diplomski rad

Akademska godina: 2014./2015.

Mentor:
prof. dr. sc. Matko Marušić, dr. med.
Komentorica:
doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.

Split, rujan 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Diana Jurić

UČINKOVITOST FARMAKOTERAPIJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U ORDINACIJAMA OBITELJSKE MEDICINE U URBANOJ, RURALNOJ I OTOČNOJ SREDINI JUŽNE HRVATSKE: POVIJESNO PROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE

Diplomski rad

Akademska godina: 2014./2015.

Mentor:
prof. dr. sc. Matko Marušić, dr. med.
Komentorica:
doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.

Split, rujan 2015.

SADRŽAJ

1.UVOD 1
1.1. Patofiziologija arterijske hipertenzije 5
1.2. Usporedba svjetskih smjernica za liječenje arterijske hipertenzije 9
2. HIPOTEZA 15
3. ISPITANICI I METODE 17
3.1.Ustroj i protokol istraživanja 18
3.2. Ispitanici 18
3.2.1. Kriteriji uključenja ispitanika 20
3.2.2. Kriteriji isključenja ispitanika 20
3.3. Mjere ishoda 21
3.3.1. Primarne mjere ishoda 21
3.3.2. Sekundarne mjere ishoda 21
3.4. Statistička raščlamba podataka 23
4. REZULTATI 24
5. RASPRAVA 35
6. ZAKLJUČCI 43
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 45
8. SAŽETAK 51
9. SUMMARY 54

ZAHVALA

"It's not what you look at that matters, it's what you see."

Hvala mom mentoru, prof. dr. sc Matku Marušiću, bez kojeg ne bih vidjela ono što gledam, dr. med. Mariju Maličkom, bez kojeg ne bih stvorila ono što stvaram, i doc. dr. sc. Ivančici Pavličević, bez koje ne bih pisala što pišem.

Hvala na beskrajnom strpljenju, milijunima minuta, tisućama sugestija, stotinama pozitivnih misli i desetcima upućenih i kritika, jer – *nihil est tam perfectum, quod non habet defectum*.

Hvala mojim roditeljima, toplini moga doma, snazi moga duha, svjetioniku moga krivudava plova.

Hvala svima onima, kolegama, prijateljima, pojedincima, koji su uvijek znali izabrati pravo vrijeme, pravo mjesto, pravu riječ.

1. UVOD

Arterijska hipertenzija, povišeni arterijski krvni tlak ili asimptomatski tihi ubojica modernog doba sinonimi su glavnog neovisnog čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti (1), kao i vodećeg uzroka posjeta pacijenata liječnicima primarne medicinske skrbi.

Prema dogovoru kardioloških društava, optimalne vrijednosti krvnoga tlaka odrasle osobe iznose za sistolički tlak do 17,2 kPa (120 mmHg), a za dijastolički tlak do 11,3 kPa (85 mmHg) (2). Sistolički tlak u rasponu 120-129 mmHg normalnih je vrijednosti, što vrijedi i za dijastolički tlak u rasponu 80-84 mmHg, dok su visoke normalne vrijednosti pridružene rasponima 130-139 mmHg za sistolički te 85-89 mmHg za dijastolički tlak. Razvrstavanje arterijske hipertenzije prema vrijednostima krvnoga tlaka prikazano je u tablici 1, uz naglašenu nepromijenjenost navedene preporučene klasifikacije još od smjernica Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva (ESH/ESC) objavljenih 2003. i 2007. godine (3).

Arterijska hipertenzija se definira vrijednošću sistoličkoga krvnoga tlaka >18,7 kPa (140 mmHg) ili vrijednošću dijastoličkoga krvnoga tlaka >12,0 kPa (90 mmHg). Taj se stav osniva na dokazima o korisnosti liječenjem induciranog smanjenja krvnoga tlaka koji su proistekli iz meta-analize randomiziranih kliničkih istraživanja (1965.-1995.) na uključenim pacijentima sa spomenutim vrijednostima krvnoga tlaka, te na prospektivnim nerandomiziranim opservacijskim istraživanjima povezanosti krvnoga tlaka i incidencije moždanoga udara i koronarne srčane bolesti (4).

Jednaka klasifikacija rabi se u mladih, srednjovječnih i starijih osoba, dok je drukčiji kriterij, temeljen na percentilima, prihvaćen u djece i adolescenata, za koje podatci iz intervencijskih istraživanja nisu dostupni (5).

Tablica 1. Razvrstavanje vrijednosti krvnoga tlaka prema smjernicama Europskog udruženja za hipertenziju (ESH) i Europskog udruženja za kardiologiju (ESC) objavljenim 2013. godine*

Klasifikacijska skupina	**Sistolički arterijski tlak**			**Dijastolički arterijski tlak**	
	kPa	mmHg		kPa	mmHg
Optimalni	<16,0	<120	i	<10,2	<80
Normalni	<17,3	<130	i/ili	<11,3	<85
Visoki normalni	17,3-18,3	130-139	i/ili	11,3-11,9	85-89
Stadij I hipertenzije (blaga)	18,7-21,2	140-159	i/ili	12,0-13,2	90-99
Stadij II hipertenzije (umjerena)	21,3-23,9	160-179	i/ili	13,3-14,5	100-109
Stadij III hipertenzije (teška)	24,0	≥180	i/ili	14,7	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥18,7	≥140	i	<12,0	<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.

Prema procjeni za 2000. godinu, čak 972 milijuna (957-987 milijuna) ljudi u svijetu imalo je povišeni krvni tlak. Procjenjuje se također i da će do 2025. godine svaki treći stanovnik u dobi nakon 20. godine imati arterijsku hipertenziju, dijagnosticiranu ili ne, odnosno brojčano se izražavajući – čak 1,56 milijardi (1,54-1,58 milijardi) ljudi u svijetu. To je povećanje od 60 % u odnosu na spomenutu procjenu za 2000. godinu (6). Prema sustavnom pregledu prevalencije arterijske hipertenzije iz 2004. godine, utvrđene su značajne varijacije u svijetu, od najniže u ruralnim sredinama Indije (3,4 % muškaraca i 6,8 % žena) do najviše u Poljskoj s čak 72,5 % žena hipertoničarki (68,9 % muškaraca) (7). U mnogim dosad

provedenim nacionalnim istraživanjima nađena je visoka prevalencija arterijske hipertenzije, u rasponu od 20 % do 50 % (8, 9, 10).

Prema rezultatima „Hrvatske zdravstvene ankete“ (HZA) iz 2003. godine, koja je obuhvatila 9.070 osoba u dobi od 18 i više godina, 44,2 % stanovništva (95 % CI=42,6-45,9, CV=1,9) imalo je arterijsku hipertenziju (arterijski tlak ≥140/90 mmHg ili su naveli da uzimaju antihipertenzivnu farmakoterapiju), i to 45,6 % (95 % CI=43,1-48,1) muškaraca i 43,0 % (95 % CI=41,5-44,6) žena (11).

Prevalencija arterijske hipertenzije koleba, dakle, među različitim populacijama i donekle ovisi o čimbenicima kao što su rasa, stil života i stupanj urbanizacije (12). Navedene razlike mogu odražavati učinak dinamičke interakcije između demografskih, genetičkih, sociokulturnih i ekonomskih čimbenika. Štoviše, prevalencija arterijske hipertenzije može biti varijabilna u različitim regijama iste države (13). U određenim je nacijama prevalencija u ruralnoj sredini neočekivano niža (14), unatoč stalnom povećanju, ali ne toliko strmom kao u urbanoj (r=0,67, *P*=0,025) (15), dok je drugdje, kao primjerice u Hrvatskoj susjednoj Srbiji, prevalencija arterijske hipertenzije ipak značajno veća u ruralnoj sredini (16). Kakav je trenutni odnos urbane, ruralne, ali i otočne sredine zastupljen u Hrvatskoj u pogledu određenih značajki vezanih uz arterijsku hipertenziju i njezino liječenje, pitanje je kojemu su rezultati ovog povijesno prospektivnog istraživanja potencijalni odgovor.

Promatra li se selektivno Europu, dostupni su ograničeni podatci o vremenskim trendovima vrijednosti krvnoga tlaka u različitim europskim zemljama, razvijenim i onima u razvoju, bez uočene značajne razlike u prevalenciji, općoj osviještenosti, liječenju i kontroli arterijske hipertenzije; stabilna je samo viša prevalencija među muškarcima u razvijenim zemljama u odnosu na zemlje u razvoju (17). No, pri usporedbi te prevalencije u 6 europskih zemalja naspram SAD-a i Kanade objavljenoj 2003. godine, uočena je značajna razlika – 60 % veća prevalencija u europskim zemljama, uz veće prosječne vrijednosti i arterijskoga krvnoga tlaka – europski prosjek od 136/83 mmHg u odnosu na 127/77 mmHg u Kanadi i SAD-u. Također je uočena i jaka korelacija između prevalencije arterijske hipertenzije i smrtnosti od moždanoga udara uopće (r=0,78) (18), što implicira važnost pravodobnog dijagnosticiranja i početka liječenja arterijske hipertenzije. Prema posljednjim podatcima American Heart Association (*AHA*) postojanje visokoga krvnoga tlaka pokazano je u oko 69 % ljudi s preboljelim prvim infarktom miokarda, u 77 % s preboljelim prvim moždanim udarom i u 74 % onih sa srčanim zatajenjem (19). S 26.235 umrlih osoba 2008. godine i udjelom od 50,3 % u ukupnom mortalitetu, kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u Hrvatskoj (20). Kao čimbenik rizika za sveukupnu smrtnost u Hrvatskoj, prema procjeni

Svjetske zdravstvene organizacije, vodi arterijska hipertenzija s udjelom od 26,4 %, dok se u ostalim zemljama Europske regije taj postotak kreće od 12,8 % u Francuskoj do 48,8 % u Gruziji (21).

Paradoksalno, brojni pomaci u antihipertenzivnoj farmakoterapiji nisu pridonijeli pomaku iz suboptimalnosti postizanja normotenzije. U prilog tomu govori činjenica da su samo u trećine svih hipertoničara u SAD-u postignute ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka, što upućuje na potrebu uvođenja programa prevencije, detekcije i bolje kontrole arterijske hipertenzije (1). Istu poticajnu ulogu trebali bi imati i očekivani rezultati ovog istraživanja učinkovitosti farmakoterapije arterijske hipertenzije u Južnoj Hrvatskoj.

1.1. Patofiziologija arterijske hipertenzije

Specifični uzrok arterijske hipertenzije moguće je ustanoviti samo u oko 10 – 15 % oboljelih. Arterijska hipertenzija etiološki se može označiti kao primarna ili esencijalna, čiji specifični uzrok nije poznat, te sekundarna, koja je posljedica određenog patogenetskog poremećaja, prema kojemu se i razvrstava (2).

Izgledno je da velik broj međusobno povezanih čimbenika pridonosi povišenom krvnom tlaku u hipertenzivnih bolesnika, a njihovi se relativni doprinosi razlikuju od pojedinca do pojedinca. Među intenzivno proučavanim su unos soli, pretilost i inzulinska neosjetljivost, sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) te simpatički živčani sustav. U posljednjih su nekoliko godina procijenjeni i drugi, kao što je genetika, disfunkcija endotela (odražena promjenama u endotelinu i dušikovu oksidu), niska porođajna težina, te intrauterina prehrana i neurovaskularne anomalije (22).

U patogenetskoj podlozi povišenog krvnoga tlaka tek 2 % – 5 % hipertoničara leži bubrežna ili nadbubrežna bolest (22). Renalna hipertenzija, odnosno *bubrežna hipertenzija u užem smislu* posljedica je bolesti bubrežnoga tkiva; nalazi se u akutnom glomerulonefritisu, trudničkoj nefropatiji, kroničnom glomerulonefritisu, pijelonefritisu, ostalim kroničnim bubrežnim bolestima te kroničnom bubrežnom zatajivanju uopće. Poremećaj bubrežnog krvotoka, kao što je primjerice suženje bubrežne arterije ili neke njezine veće grane, obilježje je renovaskularne hipertenzije. 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 (2).

Arterijska hipertenzija može se pojaviti i *kao posljedica bolesti endokrinoga sustava*. Pri nekontroliranom lučenju noradrenalina i adrenalina, malokad dopamina, dope ili

serotonina pri razvoju tumora srži nadbubrežne žlijezde ili drugog kromafinog tkiva, odnosno feokromocitoma, arterijska hipertenzija može biti trajna ili se pak pojavljivati u karakterističnim „skokovima“ tlaka. Specifična hemodinamička obilježja, odnosno povećanje perifernoga otpora i srčanoga minutnoga volumena, vezana su i uz arterijsku hipertenziju u Connovu sindromu (primarnom hiperaldosteronizmu). Dok u Cushingovoj bolesti nije sasvim razjašnjena sama patogeneza arterijske hipertenzije, u akromegaliji se objašnjava povećanjem izvanstaničnog volumena zbog djelovanja hormona rasta i zadržavanja natrija. Arterijska hipertenzija se također nalazi i u hipertireozi, gdje je povišenje tlaka karakteristično samo za sistolički tlak, dok je dijastolički normalan, te u hiperparatireozi (2).

Arterijska hipertenzija u bolestima kardiovaskularnog sustava vezana je uz aterosklerozu velikih arterija, koarktaciju aorte, aortalnu regurgitaciju, perzisitrajući Botallijev duktus i veliku arteriovensku fistulu, hiperkinetički sindrom, kadšto uz srčanu dekompenzaciju te iznenadno u kardiogenom edemu pluća, prilikom koronarne insuficijencije, nakon uklanjanja aortalne aneurizme ili aortokoronarnog premoštenja (2).

Malokad je arterijska hipertenzija neurogena (uz encefalitis ili poliomijelitis), dok pojavu *ijatrogene (*23) najčešće uzrokuju inhibitori ovulacije, točnije estrogeni u oralnim kontraceptivima, kočenjem razgradnje katekolamina, pojačanjem lučenja aldosterona i neposrednim djelovanjem na bubrege te poticanjem sustava renin-angiotenzin (24).

Zloćudna hipertenzija se rjeđe pojavljuje kao prvi oblik arterijske hipertenzije, uglavnom kao faza bolesti u 1 % bolesnika s esencijalnom i sekundarnom hipertenzijom (2).

Budući da su neki od nabrojenih specifičnih uzroka arterijske hipertenzije otklonjivi operativnim liječenjem, uvijek je važno prvo potražiti, odnosno isključiti, sve moguće specifične uzroke nakon dijagnosticiranja arterijske hipertenzije, a prije početka liječenja. No, znatan udio među svim arterijskim hipertenzijama (9/10) pripada ipak esencijalnoj hipertenziji, visoko heterogenom poremećaju s multifaktorijalnom etiologijom, uz moguće, ali ne nužno, postojanje nasljednih i okolišnih čimbenika rizika.

Pozitivna obiteljska anamneza učestala je osobina hipertoničara. Uočena je veća prediktivna važnost arterijske hipertenzije majke u odnosu na oca; to je otkriveno u istraživanju provedenom na 1.031 ispitanika (raspona godina 30-49) s pridruženim normotenzivnim kontrolama (25). Arterijska je hipertenzija otprilike dvostruko učestalija u osoba sa samo jednim ili oba roditelja hipertoničara. U zaključcima mnogih epidemioloških istraživanja pojavljuje se pretpostavka o 30 %-tnom udjelu genetskih čimbenika u varijaciji krvnoga tlaka u različitim populacijama (22). *Nasljedna sklonost* posljedica je mutacije uglavnom većega broja gena (26), iako postoji i nekoliko rijetkih monogenskih vrsta arterijske

hipertenzije, kao što su primjerice Liddleov sindrom, glukokortikoidima otklonjiv aldosteronizam, i druge (2). Meta-analizom nekoliko istraživanja usmjerenih na genom otkriveno je ukupno 29 SNP-ova (engl. *single nucleotide polymorphisms*) povezanih s arterijskom hipertenzijom, debljinom ventrikularne stijenke, moždanim udarom i koronarnom srčanom bolesti (27). Novija su istraživanja usmjerena na funkcionalne varijacije određenih gena, kao što je primjerice gen za glukokinazu, čija je aberantna metilacija značajno povezana s rizikom razvoja esencijalne hipertenzije, uz istaknutu ulogu disfunkcije metabolizma glukoze u razvoju same arterijske hipertenzije (28), angiotenzinskog gena (29), gena za angiotenzin-konvertirajući enzim (30), gena za β2-adrenoreceptore ili α-aducin (citoskeletni protein) (31). Otkriveno je pritom da smanjena razina DNA-metilacije (CpG1 metilacija) promotora gena za α-aducin (ADD1) značajno modificira rizik nastanka esencijalne hipertenzije (32).

Epidemiološki rezultati upućuju na uloge okolišnih čimbenika u multifaktorijalnoj definiciji esencijalne hipertenzije – psihosocijalnog stresa, nedostatne fizičke aktivnosti, alkoholizma te načina prehrane – povećanog unosa natrija, uz nizak unos kalija ili kalcija (25).

Psihosocijalni čimbenici mogu putem telencefaličnih struktura djelovati na aktivnost vazomotoričkoga centra, dok u stanjima stresa oslobođeni adrenalin, djelujući na presinaptičke β-receptore, povećava oslobađanje noradrenalina na simpatičkim završetcima. Uz dva navedena živčana mehanizma koji bi mogli poticati i održavati arterijsku hipertenziju, ističe se i nesklad adrenergičkih α- i β-receptora. U fazi razvoja esencijalne hipertenzije prevladava povećanje srčanoga minutnog volumena (vjerojatno djelovanje β-receptora), dok je u fazi održavanja dominantno povećanje perifernoga otpora (djelovanje α-receptora) (2).

Hiperinzulinemija, te susljedna inzulinska neosjetljivost, koje su česte u pretilih bolesnika, imaju posebno značenje u samoj patogenezi, a u prilog njihove povezanosti s arterijskom hipertenzijom govori visoka učestalost arterijske hipertenzije među bolesnicima od šećerne bolesti tipa 2 (50%). Inzulin povećava bubrežnu reapsorpciju natrija i adrenergičku aktivnost, dok inzulinska neosjetljivost smanjuje aktivnost Na-K crpke (2). Procjenjuje se da se 35-75 % kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija dijabetičara može pripisati arterijskoj hipertenziji, a koja također utječe i na razvoj dijabetičke retinopatije. Zbog svih se tih razloga arterijska hipertenzija i dijabetes trebaju liječiti što ranijim i što agresivnijim pristupom (33). Pretilim osobama periferni otpor povećavaju i slobodne masne kiseline, povećanjem vazokonstrikcijskog djelovanja katekolamina i potiskivanjem vazodilatacijskog djelovanja dušikovog (II) oksida, NO (2).

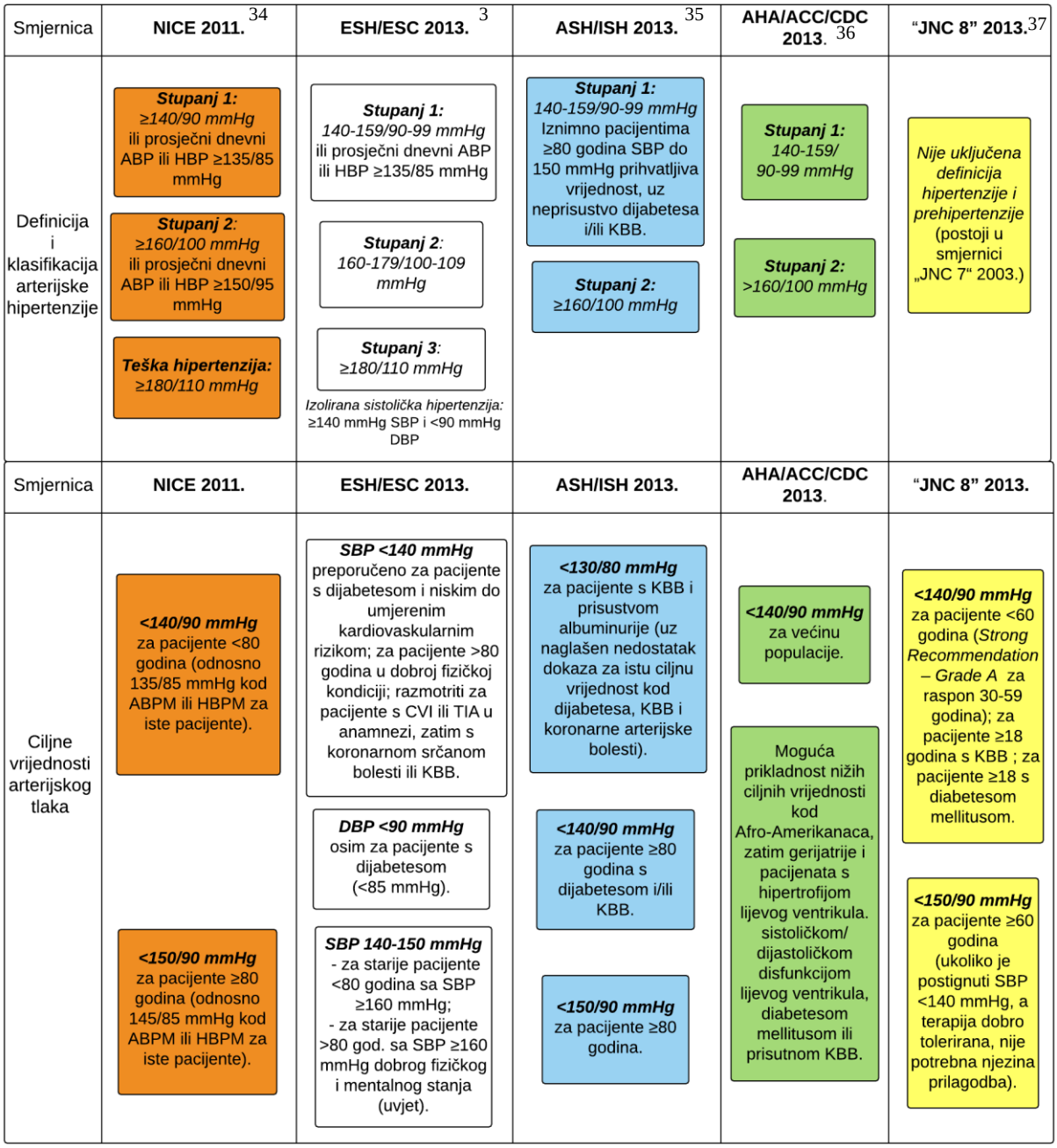
Sve je navedeno usko povezano i s važnošću nefarmakoloških mjera, koje obuhvaćaju prestanak pušenja, smanjenje tjelesne težine (preporučeni opseg struka <102 cm za muškarce, <88 cm za žene), smanjenje unosa NaCl (preporuka 5-6 g dnevno), smanjenje unosa alkohola (preporuka 20-30 g etanola dnevno za muškarce i 10-20 g etanola dnevno za žene), povećanu tjelesnu aktivnost (30 minuta umjerene dinamičke tjelesne aktivnosti 5 do 7 dana u tjednu) i promjenu prehrambenih navika (povrće, voće, niskomasni mliječni proizvodi) (3). Cilj je promjene životnih navika utjecaj na druge kardiovaskularne čimbenike rizika, kao što su hiperlipidemija, inzulinska neosjetljivost, hipertrofija lijeve klijetke, sniženje arterijskoga tlaka te posljedično smanjenje potrebe za antihipertenzivnim lijekovima. Nefarmakološke mjere kamen su temeljac primarne prevencije arterijske hipertenzije, a primjenjuju se i u liječenju, te se nalaze u preporukama većine svjetskih smjernica o liječenju arterijske hipertenzije.

1.2. Usporedba svjetskih smjernica za liječenje arterijske hipertenzije

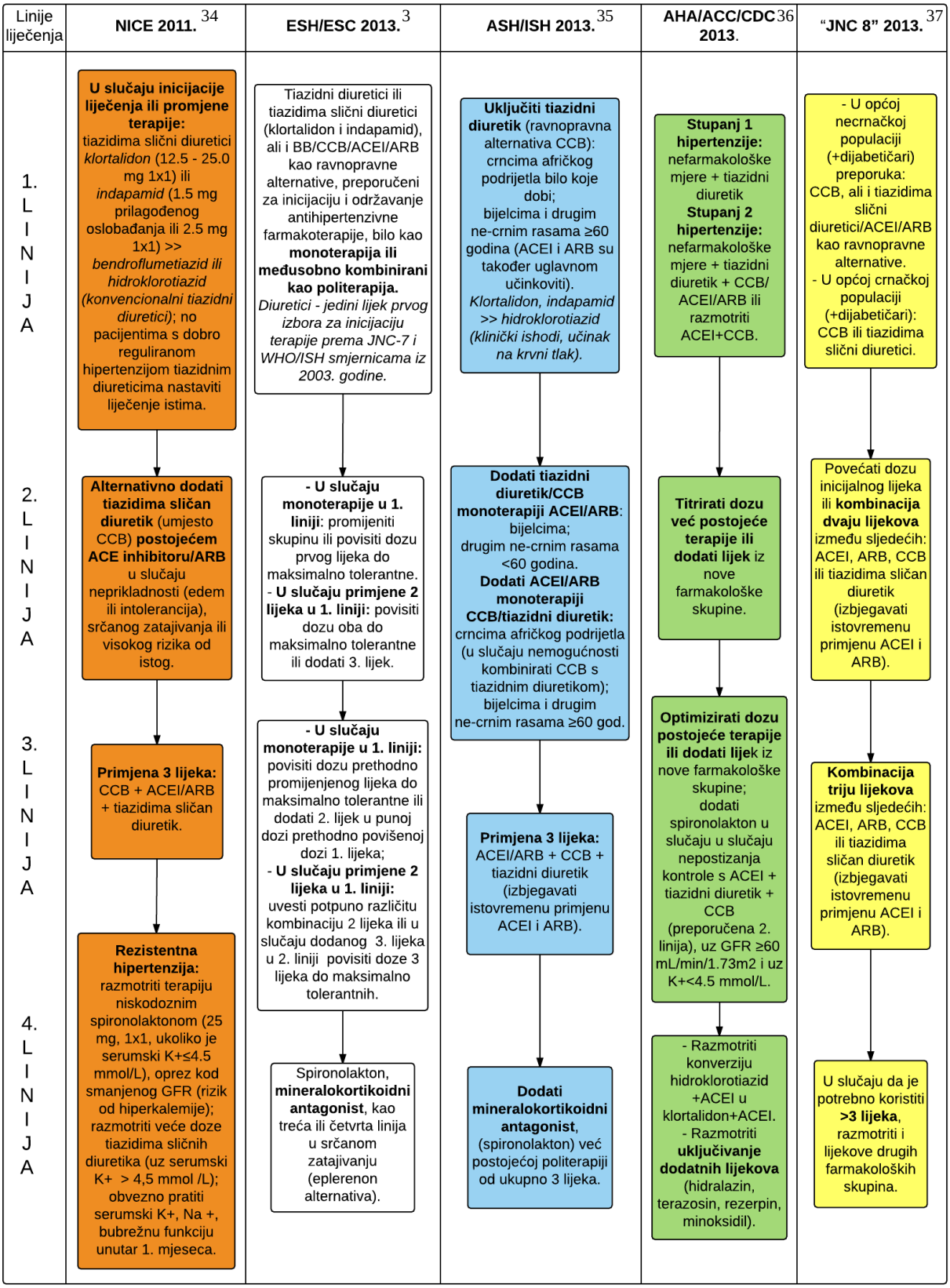
Budući da je arterijska hipertenzija jedan od najznačajnijih čimbenika rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, a koji je moguće modificirati, potrebno je harmonizirati (koliko je to dopustivo individualnošću pacijenata) odgovarajući način pristupa liječenju arterijske hipertenzije. Svjetske smjernice za liječenje arterijske hipertenzije, koje imaju za cilj kvalitetno liječenje utemeljeno na dokazima (engl. *evidence-based medicine*) pružaju liječnicima znatnu pomoć i služe kao savjetodavni putokaz u liječenju.

Budući da se one stalno ažuriraju najnovijim znanstvenim saznanjima, uspoređeno je trenutno aktuelnih pet svjetskih smjernica – britanske smjernice Centra za kliničku praksu Nacionalnoga instituta za izvrsnost zdravstvene zaštite (NICE) iz 2011. godine (34), smjernice Američkog i Međunarodnog društva za hipertenziju (ASH/ISH) iz 2013. godine (35), smjernice Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva (ESH/ESC) (3), smjernice od strane *American Heart Association* u suradnji s *American College of Cardiology* i Centrom za kontrolu i prevenciju bolesti (AHA/ACC/CDC) (36) te smjernice SAD-a („JNC 8“) (37), koje su sve također prvi put objavljene godine 2013.

Te su smjernice uspoređene u pogledu definicije i razvrstavanja arterijske hipertenzije, kao i ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka (slika 1) te preporuka o primjeni pojedinih farmakoterapijskih skupina u određenim linijama liječenja, kao što su tiazidni i tiazidima slični diuretici (slika 2), blokatori kalcijevih kanala (slika 3), inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima i blokatori receptora za angiotenzin II (slika 4), antagonisti beta-adrenergičkih receptora (slika 5) i ostali antihipertenzivni agensi (slika 6).

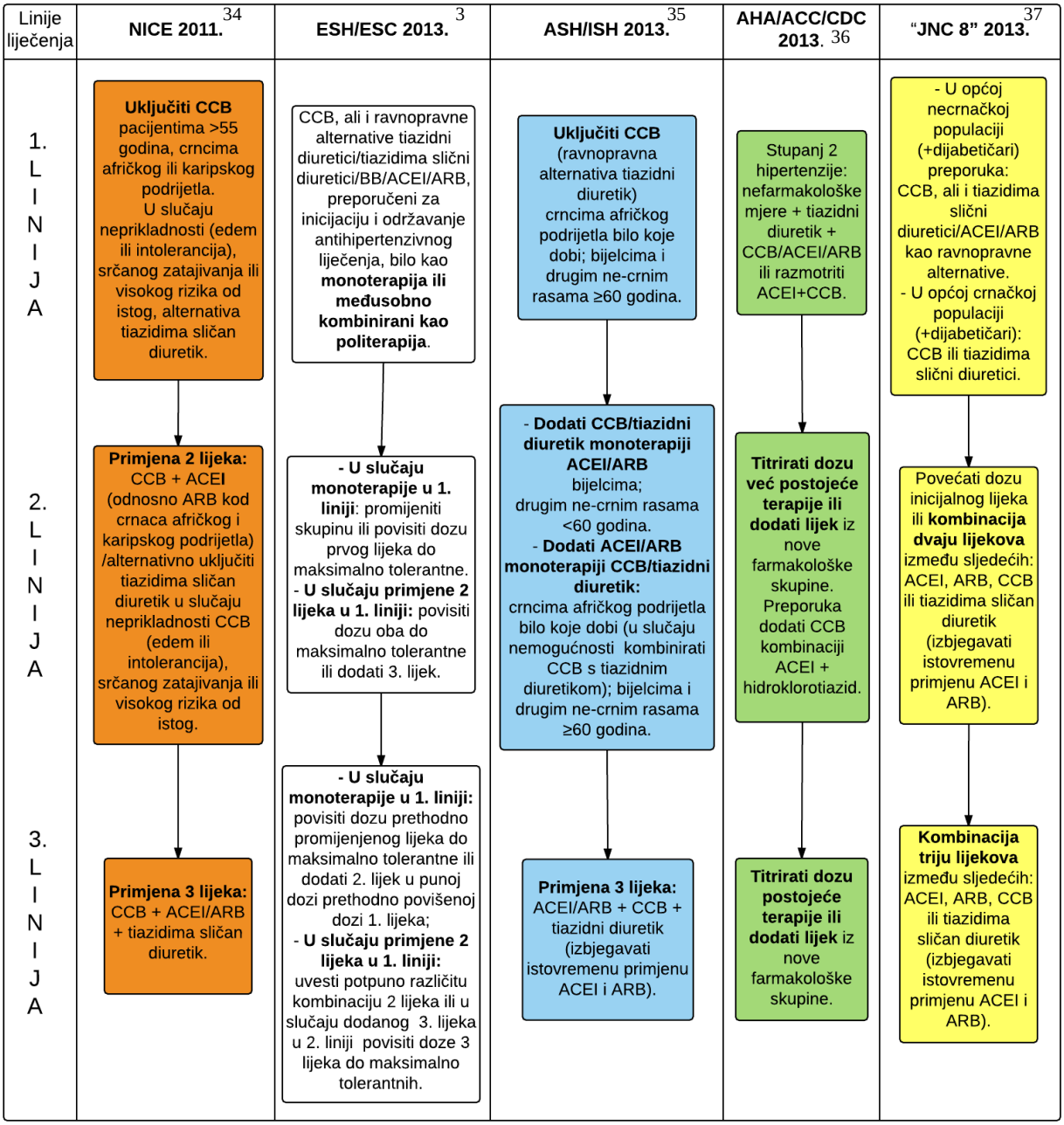


Slika 1. Usporedba definicija i klasifikacija arterijske hipertenzije te ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka prema navedenim svjetskim smjernicama. **Kratica:** ABP – ambulatory blood pressure; ABPM – ambulatory blood pressure monitoring; AHA/ACC/CDC – American Heart Association/American College of Cardiology/Centers for Disease Control and Prevention; ASH/ISH – American Society of Hypertension/International Society of Hypertension; DBP – dyastolic blood pressure; ESH/ESC – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; HBP – home blood pressure; HBPM – home blood pressure monitoring; "JNC 8" – the Eighth Joint National Committee; KBB – kronična bubrežna bolest; NICE – National Institute for Health and Care Excellence (United Kingdom); SBP – systolic blood pressure.

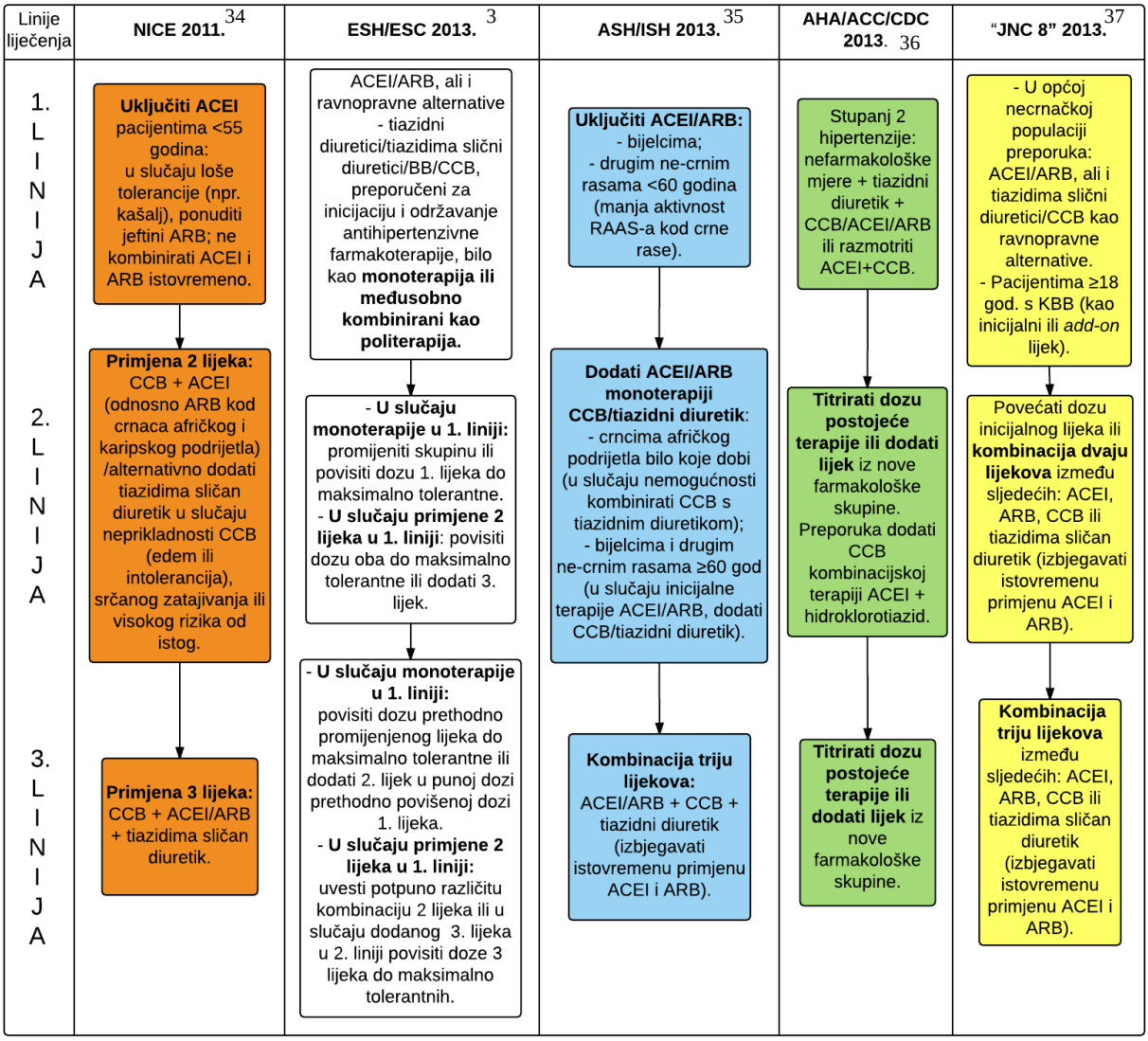


Slika 2. Usporedba preporuka svjetskih smjernica o primjeni diuretika u prvoj, drugoj, trećoj i četvrtoj liniji liječenja arterijske hipertenzije. **Kratice:** ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor (inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima); ARB – angiotensin II receptor blocker (antagonist receptora za angiotenzin II); BB – beta-blocker (β-blokator);

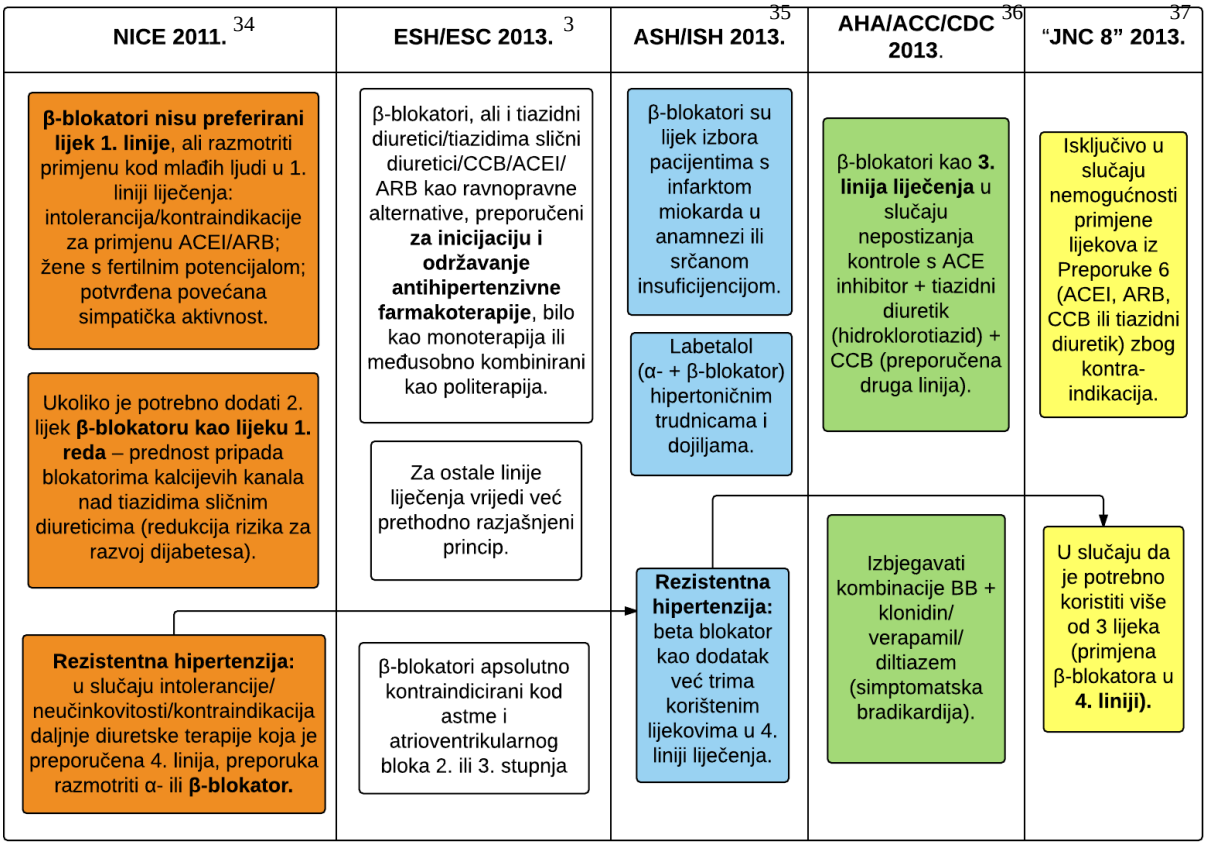
CCB – calcium channel blocker (blokator kalcijevih kanala); GFR – glomerular filtration rate (glomerularna filtracija).



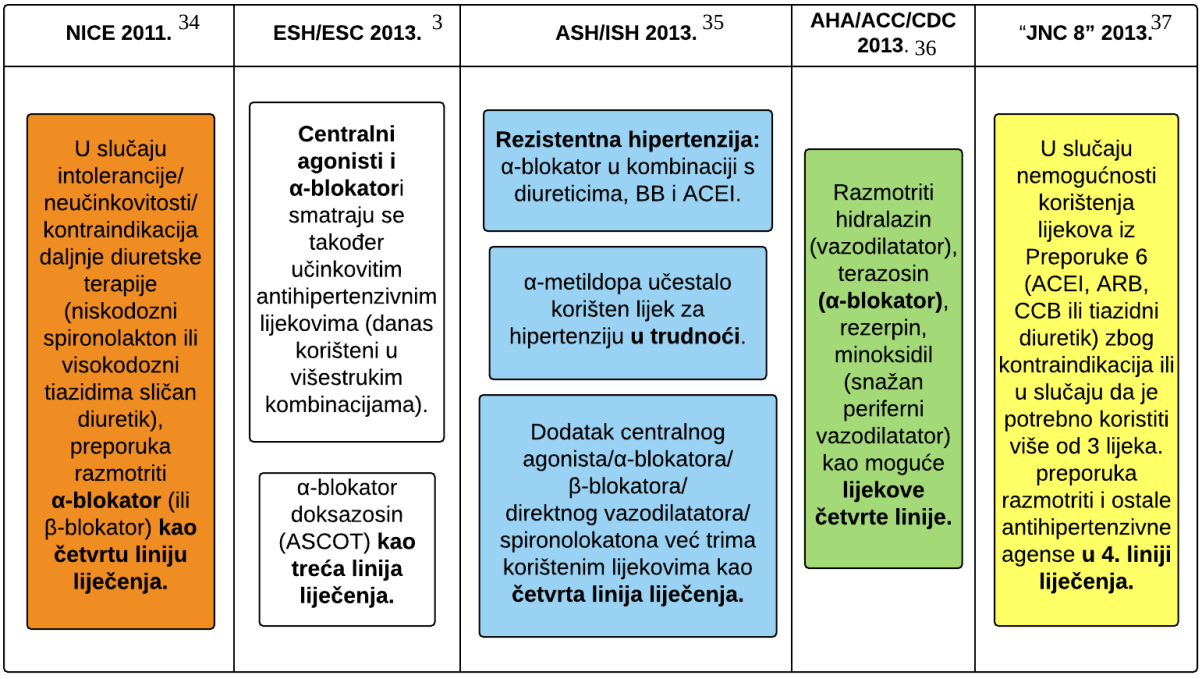
Slika 3. Usporedba preporuka svjetskih smjernica o primjeni blokatora kalcijevih kanala u prvoj, drugoj i trećoj liniji liječenja arterijske hipertenzije.



Slika 4. Usporedba preporuka svjetskih smjernica o primjeni inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatora receptora za angiotenzin II (ARB) u prvoj, drugoj i trećoj liniji liječenja arterijske hipertenzije. **Kratice:** KBB – kronična bubrežna bolest; RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav.



Slika 5. Usporedba preporuka svjetskih smjernica o primjeni blokatora beta-adrenergičkih receptora u različitim linijama liječenja arterijske hipertenzije.



Slika 6. Usporedba preporuka svjetskih smjernica o primjeni pojedinih ostalih antihipertenzivnih agenasa u različitim linijama liječenja arterijske hipertenzije.

2. HIPOTEZA

Slabija prometna povezanost, slabija dostupnost ordinacija obiteljske medicine i javnih ljekarni te niži socio-ekonomski standard osnova su razlika ruralne i otočne sredine u odnosu na urbanu. Cilj je ovog istraživanja utvrditi njihov utjecaj na razlike u postizanju kontrole arterijske hipertenzije, odnosno usporediti značajke i učinkovitost farmakoterapije novodijagnosticirane arterijske hipertenzije u navedenim trima sredinama Južne Hrvatske.

3. ISPITANICI I METODE

3.1.Ustroj i protokol istraživanja

Povijesno prospektivno istraživanje provelo se analizom određenih parametara pridruženih hipertoničnim pacijentima i njihovom jednogodišnjem liječenju, s danom dijagnosticiranja arterijske hipertenzije kao početnom vremenskom točkom. Dan prve dijagnoze arterijske hipertenzije (I10 prema MKB-klasifikaciji) morao se pronaći u vremenskom intervalu od 2008. godine do prvih mjeseci 2014. godine, što je ujedno bio i jedan od kriterija uključenja ispitanika u istraživanje. Budući da uključivanje pacijenata nije bilo istodobno, a svakog se pratilo jednaki vremenski period, odnosno 365 dana od dana postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije, riječ je o istraživanju dinamične kohorte.

Svi su retrospektivni podatci prikupljeni iz medicinske dokumentacije uključenih ordinacija obiteljske medicine s odabranih područja Južne Hrvatske, a s pomoću posebno konstruiranog upitnika. Ispitivani su uzorak činili punoljetni novodijagnosticirani hipertoničari, uz odsustvo težih akutnih ili kroničnih bolesti te diabetesa mellitusa, kao pratećih komorbiditeta.

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno ukupno 219 pacijenata iz navedenih triju sredina, od čega 64 pacijenta iz urbane sredine, 82 pacijenta iz ruralne sredine te 73 pacijenta iz otočne sredine Južne Hrvatske. Ukupno su 4 pacijenta iz ruralne sredine, kao i 2 iz otočne, morali biti naknadno isključeni iz istraživanja i daljnje obrade podataka, budući da je dijabetes u tim slučajevima bio prisutan i prije postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije (kriterij isključenja u daljnjem tekstu). Stoga je statistički obrađeno ukupno 213 pacijenata, odnosno 64 pacijenta iz urbane, 78 iz ruralne i 71 pacijent iz otočne sredine. Ostale hipertenzivne pacijente, ali s dijabetesom, devet liječnika obiteljske medicine nije niti uzimalo u razmatranje prilikom uključivanja pacijenata u istraživanje, poštujući postavljene kriterije.

Mjesto stanovanja, dob, spol, radni status, bračni status i školska sprema te već prethodno prisutni komorbiditeti ili oni stečeni tijekom ispitivanog razdoblja (uz dislipidemiju diferenciranu kao najčešću prateću bolest) glavni su ulazni podatci, odnosno opće značajke pacijenata.

Dan, mjesec i godina postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije također su zabilježeni; oni su poslužili za određivanje jednogodišnjeg vremenskog intervala promatranja svih postavljenih parametara. Povišenim arterijskim tlakom smatrane su vrijednosti ≥140/90

mmHg utvrđene auskultacijskim (na razini V. faze Korotkovljevih šumova) ili oscilometrijskim poluautomatskim sfigomanometrima u ordinacijama obiteljske medicine u skladu sa smjernicama Europskog društva za hipertenziju te Europskog kardiološkog društva iz 2013. godine (3).

Urbana sredina predstavljena je gradom Splitom, ruralna sredina gradom Imotskim, općinama Lećevica, Muć i Runovići, dok su općine Postira i Pučišća na otoku Braču te grad Korčula na otoku Korčula predstavnici otočne sredine Južne Hrvatske (tablica 2).

Tablica 2. Stanovništvo prema spolu i tipu naselja, Popis 2011.

Općina / grad	Muški spol	Ženski spol	Ukupno
Grad Split	84.477	93.625	178.102
Grad Imotski	5.230	5.534	10.764
Općina Lećevica	298	285	583
Općina Muć	1.949	1.933	3.882
Općina Runovići	1.222	1.194	2.416
Općina Postira	791	768	1.559
Općina Pučišća	1.117	1.054	2.171
Grad Korčula	2.812	2.851	5.663

Izvor: Popis stanovništva 2011., Državni zavod za statistiku.

Uzorak pacijenata s arterijskom hipertenzijom dijagnosticiranom u razdoblju 2008. – 2014. godine biran je iz skupa osiguranika uključenih ukupno dviju ordinacija ugovorenih u djelatnosti opće/obiteljske medicine iz urbane sredine (Splita), ukupno četiriju ordinacija ugovorenih u djelatnosti opće/obiteljske medicine iz ruralne sredine i ukupno triju ordinacija iz otočne (tablica 3), u skladu sa svim postavljenim kriterijima uključenja i isključenja ispitanika u istraživanje.

Tablica 3. Popis ordinacija ugovorenih u djelatnosti opće/obiteljske medicine

Ordinacija opće/obiteljske medicine	**Ukupan broj osiguranika**
Split 1	1.509
Split 2	1.851
Imotski	2.267
Lećevica	326
Donji Muć	859
Runovići	1.781
Postira	1.259
Pučišća	908
Korčula	1.026

Izvor: Portal otvorenih podataka Republike Hrvatske.

3.2.1. Kriteriji uključenja ispitanika

Punoljetni pacijenti oba spola, s arterijskom hipertenzijom dijagnosticiranom po prvi puta u razdoblju 2008.-2014. godine (bez obzira je li dijagnozu postavio liječnik obiteljske medicine ili specijalist neke druge grane medicine, najčešće internist).

3.2.2. Kriteriji isključenja ispitanika

Nedostatna medicinska evidencija za traženo razdoblje, kao i arterijska hipertenzija dijagnosticirana u razdoblju prije 2008. godine, bili su kriteriji za neuključivanje pacijenata u istraživanje.

Kriterij za uključivanje također nije bio zadovoljen u slučaju 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 bilo uvijek moguće točno utvrditi pravi razlog posjete.

Budući da različite metaboličke abnormalnosti značajne za dijabetes patogenetski pridonose razvoju arterijske hipertenzije (38) te je njezina prevalencija gotovo dvostruko veća u pacijenata s prisutnim dijabetesom u odnosu na nedijabetičare (39), ispitanici u kojih je u ispitivanom razdoblju pravodobno dijagnosticiran povišeni arterijski tlak, ali su ranije

bolovali od šećerne bolesti, također nisu uključeni u istraživanje. Ukupno je šest dijabetičara naknadno isključeno iz istraživanja zbog nepoštivanja postavljenih kriterija od strane pojedinih liječnika prilikom uključivanja ispitanika u istraživanje.

3.3. Mjere ishoda

Različitim se izravnim i neizravnim varijablama nastojalo potvrditi postavljenu hipotezu o očekivanim razlikama u postizanju normotenzije u gradu, selu i na otoku. Stoga su definirane tri primarne mjere ishoda koje jasno i izravno odgovaraju na postavljeno istraživačko pitanje. Osim toga, definirane su i zamjenske, sekundarne mjere ishoda koje se mogu dovesti u vezu s primarnima, unatoč tome što neizravno mjere obilježje na koje se odnosi postavljena hipoteza istraživanja.

3.3.1. Primarne mjere ishoda

Vrjednovanje postignute kontrole arterijske hipertenzije na kraju jednogodišnjega razdoblja jedna je od primarnih mjera ishoda te se postignutom kontrolom smatrala aritmetička sredina vrijednosti dvaju mjerenja arterijskoga tlaka provedenih 365 dana (dopušteno odstupanje ± 15 dana) od dana dijagnosticiranja arterijske hipertenzije koja je iznosila ≤139/89 mmHg.

Osim toga, u primarne je mjere ishoda uvrštena i aritmetička sredina vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga tlaka prije liječenja te aritmetička vrijednost sistoličkoga i dijastoličkoga tlaka nakon godine dana liječenja, pridružena svakoj pojedinoj sredini, kao i postojanje komplikacija liječenja (kardiovaskularne ili nuspojave liječenja).

3.3.2. Sekundarne mjere ishoda

Jednom od sekundarnih mjera ishoda ovog istraživanja činjenica je čime je liječenje prvotno započeto – higijensko-dijetetskim mjerama (engl. *DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension)* primijenjenim bez istodobne medikamentozne terapije ili medikamentoznom terapijom primijenjenom odmah, drugim riječima – izbor farmakoloških ili nefarmakoloških mjera za inicijalnu terapiju.

U drugoj je sekundarnoj mjeri ishoda diferencirana osoba koja je postavila dijagnozu, odnosno odabrala prvotni lijek (liječnik obiteljske medicine ili specijalist neke druge grane medicine, najčešće internist).

Osim toga, promatralo se i propisivanje lijekova s Osnovne ili Dopunske liste lijekova, za svaku ispitivanu sredinu, ali i za svakog liječnika pojedinačno. Podatci o statusu lijekova na Listi lijekova, odnosno pripadnosti Osnovnoj ili Dopunskoj listi, preuzeti su iz trenutno važeće Liste lijekova koja je u primjeni od svibnja 2015. godine (40). Broj propisanih recepata godišnje, odnosno broj propisanih pakiranja godišnje tijekom istraživanja isključen je iz sekundarnih mjera ishoda, zbog diskutabilne valjanosti parametra.

Ostalim sekundarnim mjerama ishoda pripadaju broj i duljina bolovanja uzročno-posljedično povezani s ispitivanom dijagnozom tijekom spomenutog jednogodišnjeg intervala te broj posjeta ordinaciji obiteljske medicine, ovisno o pogoršanju arterijske hipertenzije ili kontroli kao razlogu dolaska.

Vrlo detaljnim pristupom u samu farmakoterapiju zabilježeni su i lijek(ovi) prvi uvedeni u terapiju, što je odmah impliciralo potrebu za provjerom sukladnosti s preporukama svjetskih smjernica o izboru određene farmakoterapijske skupine u prvoj liniji. Poseban je naglasak u prvoj liniji liječenja stavljen na monoterapijski ili kombinacijski pristup, odnosno prisutnost kombinacija dvaju ili više gotovih lijekova s jednom djelatnom tvari u terapiji, kao i učestalost primjene fiksnih kombinacija lijekova s uglavnom dvije djelatne tvari.
Svi su ostali lijekovi – druge, treće i četvrte linije – primjenjeni u farmakoterapiji tijekom promatranog jednogodišnjeg intervala također zabilježeni, predstavljajući podlogu izračunu medijana godišnjeg broja lijekova po pacijentu.

Kao još jedna od zamjenskih mjera ishoda, zabilježen je i ukupni dnevni broj tableta, antihipertenzivnih i istodobno primjenjivanih drugih lijekova za sva ostala kronična stanja zastupljena u istom jednogodišnjem intervalu, kao nezavisna varijabla zavisnoj adherenciji i ustrajnosti, odnosno pacijentovoj suradljivosti u primjenjivanju antihipertenzivne farmakoterapije ili cjelokupno gledajući – konačnom postizanju ili nepostizanju normotenzije. Budući da je ukupan dnevni broj tableta antihipertenzivnih i drugih spomenutih lijekova svakog od ispitanika u određenim periodima tijekom promatrane godine dana varirao, izračunat je prosječni ukupni dnevni broj tableta na razini cijele godine za svakog pojedinog ispitanika te je korišten za izračun medijana ukupnog dnevnog broja tableta za svaku ispitivanu sredinu pojedinačno.

Istraživanjem je obuhvaćen i ekonomski aspekt jednogodišnje farmakoterapije arterijske hipertenzije u urbanoj, ruralnoj i otočnoj sredini, izračunom srednje vrijednosti ukupnog godišnjeg troška liječenja jednog novodijagnosticiranog hipertoničara od strane svakog od 9 uključenih liječnika obiteljske medicine. Srednja je vrijednost izražena kao medijan. Spomenuti godišnji trošak liječenja značajan za Hrvatski zavod za zdravstveno

osiguranje za svakog je hipertoničara izračunat kao suma umnožaka svih cijena za pojedinačno pakiranje s PDV-om svih pojedinih lijekova (različitog zaštićenog imena lijeka; oblika, jačine i pakiranja) koju plaća Zavod i pridruženog broja originalnih pakiranja svih pojedinih lijekova koje je jedan liječnik obiteljske medicine propisao svom pacijentu tijekom godine dana. Spomenuta cijena originalnog pakiranja, s PDV-om, za svaki je pojedini lijek, različitog zaštićenog imena lijeka; oblika, jačine i pakiranja, preuzeta s trenutno važeće Liste lijekova, Osnovne ili Dopunske, u primjeni od 30. svibnja 2015. godine (40).

3.4. Statistička raščlamba podataka

Za statističku je raščlambu podataka primijenjen statistički program MedCalc, verzija 12.5. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Za opis podataka, prvo je utvrđena normalnost raspodjele podataka putem histograma te Kolmogorov-Smirnovljevog testa, ovisno o čemu su podatci prikazani kao medijan ili artimetička sredina s pratećim 95 % intervalom pouzdanosti. Za usporedbu kvalitativnih varijabli korišten je χ^2- test. Za usporedbu dobi, srednje vrijednosti arterijskoga tlaka prije i nakon godine dana liječenja, broja posjeta ordinaciji obiteljske medicine, te ukupnog broja dana bolovanja prema mjestu boravka pacijenata, primijenjen je test analize varijance, ANOVA, post-hoc Scheffé test. Za usporedbu medijana utroška godišnjeg broja lijekova po pacijentu i medijana godišnjeg troška liječenja jednog novodijagnosticiranog hipertoničara od strane pojedinog liječnika obiteljske medicine korišten je Kruskal-Wallisov test, post-hoc Mann-Whitneyjev U test. Vrijednosti $P<0,05$ smatrane su statistički značajnima. Metoda regresijske analize primijenjena je pri utvrđivanju prediktivnih prognostičkih čimbenika postizanja normotenzije.

4. REZULTATI

Statistička raščlamba obuhvatila je ukupno 213 pacijenata, odnosno 64 pacijenta iz urbane, 78 iz ruralne i 71 pacijenta iz otočne sredine. Analizirane su opće značajke pacijenata, u koje su pripadali dob, spol, radni i bračni status, školska sprema i prisustvo komorbiditeta pacijenata, postavljene primarne i sekundarne mjere ishoda, značajke same farmakoterapije kao i ekonomski aspekti iste.

U istraživanje su uključeni pacijenti oba spola i uz postavljenu dobnu granicu (>18 godina), te se 89 godina pokazalo maksimalnom uključenom dobi, naspram minimalnih 25. Srednja vrijednost dobi uključenih ispitanika u otočnoj i ruralnoj sredini iznosila je 57 godina, i izražena je kao aritmetička vrijednost, dok je u urbanoj ista bila 60 godina (P=0,319).

Pri analizi ostalih općih značajki ispitanika (tablica 4), veći je udio uključenih žena hipertoničarki bio u gradu, dok su na selu i otoku prednjačili muškarci (64,1 % vs. 57,7 % vs. 54,9 %; P=0,022). Osim toga, hipertoničari su se iz urbane, ruralne i otočne sredine Južne Hrvatske razlikovali i po radnom statusu (P<0,001) te školskoj spremi (P=0,024), dok to nije utvrđeno za bračni status (P=0,283).

Znatno veća prevalencija dislipidemije bila je u gradu (50 %), kao najčešće prateće bolesti, u odnosu na selo i otok (12,1 %; 26,1 %). Među komorbiditetima pronašle su se endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti (najčešće pretilost, problemi sa štitnjačom, dislipidemije), duševni poremećaji i poremećaji ponašanja (najčešće depresija, posttraumatski stresni poremećaj, anskioznost), bolesti srca i krvožilnog sustava (aritmija, tahikardija, kardiomiopatija) te bolesti ostalih organskih sustava (najznačajnije bolesti mrežnice, benigna hiperplazija prostate, osteoporoza).

Logističkom se regresijom pokušalo utvrditi koji od navedenih općih i pojedinih drugih čimbenika utječu na uspješnost postizanja normotenzije. Za 111 ispitanika od ukupno 213 koji su imali podatke za sve uključene čimbenike (dob, spol, radni status, bračni status, školska sprema, mjesto stanovanja, liječnik obiteljske medicine, sistolički arterijski tlak, dijastolički arterijski tlak, početak liječenja higijensko – dijetetskim mjerama ili odmah medikamentoznom terapijom) bilo je moguće testiranje modela te nije pronađen niti jedan čimbenik sa značajnom stopom predikcije (sve P-vrijednosti >0.05). Stoga bi za utvrđivanje prediktivnih prognostičkih čimbenika bilo potrebno povećanje veličine uzorka.

Tablica 4. Opće značajke pacijenata s novodijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom u gradu (Split), selu (Imotski, Donji Muć, Runovići i Lećevica) i na otoku (Brač i Korčula)

Značajka ispitanika	**Grad (n=64)**	**Selo (n=78)**	**Otok (n=71)**	***P****
Dob; godine *(aritm. sredina, 95 % CI)*	60 (57 – 63)	57 (54 – 59)	57 (54 – 60)	0,319†
Spol (%)				
Muškarci	35,9	57,7	54,9	0,022
Žene	64,1	42,3	45,1	
Radni status (%)				
Zaposlen	39,3	29,5	57,1	<0,001
Nezaposlen	9,8	43,6	8,6	
Umirovljenik/ca	50,8	26,9	34,3	
Bez podataka	4,9	/	1,4	
Bračni status (%)				
Oženjen/udana	65,0	66,2	73,2	0,283
Razveden/a	5,0	1,3	0,0	
Neoženjen/neudana	11,7	19,5	15,5	
Udovac/ica	18,3	13,0	11,3	
Bez podataka	6,3	1,3	/	
Školska sprema (%)				
Osnovna škola	12,5	37,2	25,7	0,024
Srednja stručna sprema	69,6	55,1	54,3	
Viša stručna sprema	5,4	2,6	14,3	
Visoka stručna sprema	12,5	5,1	5,7	
Bez podataka	12,5	/	1.4	
Komorbiditeti (%)				
Prisustvo više pratećih bolesti	50,0	87,9	73,9	0,003
Dislipidemija (kao najčešća)	50,0	12,1	26,1	

*Za izračun *P*-vrijednosti korišten je χ^2- test.

†Iznimno je primijenjen test ANOVA.

Testom za zavisne uzorke pokazano je značajno smanjenje sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskoga tlaka u cijelom uzorku ukupno poslije godine dana liječenja (P<0,001). Razmjerno visoke stope uspješnosti reguliranja arterijske hipertenzije utvrđene su pri statističkoj raščlambi primarnih mjera ishoda istraživanja (tablica 5). Navedene su stope izražene udjelom ispitanika sa srednjom vrijednošću sistoličkoga tlaka ≤139 mmHg i dijastoličkoga tlaka ≤89 mmHg poslije godine dana liječenja (odnosno 365 ± 15 dana) na temelju dvaju mjerenja. U gradu je bilo izliječeno 57,8 %, na selu 57,7 % i 56,3 % na otoku (P=0,981). Isto vrijedi i za komplikacije liječenja, odnosno učestalost kardiovaskularnih komplikacija ili nuspojava liječenja, od kojih je najčešća bila kašalj uzrokovan smanjenjem bradikininske razgradnje primjenom ACE inhibitora. Jedino se dijastolički arterijski tlak razlikovao u uspoređivanim sredinama, i to nakon godine dana liječenja (P=0,012, tablica 5).

Tablica 5. Primarne mjere ishoda istraživanja uspješnosti jednogodišnjeg liječenja novodijagnosticirane arterijske hipertenzije u gradu (Split), selu (Imotski, Donji Muć, Runovići i Lećevica) i na otoku (Brač i Korčula)

Primarna mjera ishoda	**Grad (n=64)**	**Selo (n=78)**	**Otok (n=71)**	***P****
Stopa postizanja normotenzije (%)	57,8	57,7	56,3	0,981*
Arterijski tlak [mmHg; *aritmetička sredina, 95 % CI]* ***prije početka liječenja:***				
Sistolički tlak	159 (156,1-161,7)	162 (158,8-165,9)	159 (155,2-163,2)	>0,05†
Dijastolički tlak	96 (94,0-98,0)	97 (95,5-99,5)	98 (95,7-99,8)	>0,05†
Arterijski tlak [mmHg; *aritmetička sredina, 95 % CI]* ***nakon godine dana liječenja‡:***				
Sistolički tlak	141 (138,1-143,8)	137 (134,7-140,2)	137 (134,1-139,2)	0,073†
Dijastolički tlak	86 (84,4-87,6)	85 (83,1-86,8)	82 (80,8-84,0)	0,012†
Komplikacije liječenja (%)	6,3	9,0	8,5	0,838*
Bez podataka	1,6	/	/	

*χ^2- test.

†ANOVA.

‡Budući da je riječ o istraživanju povijesnih kontrola s nemogućnošću utjecaja na postojanje zapisa mjerenja arterijskog tlaka točno 365 dana od dana dijagnosticiranja arterijske hipertenzije, dopušteno je vremensko odstupanje od ± 15 dana, odnosno zapisi o dva mjerenja arterijskog tlaka trebali su postojati u vremenskom rasponu 350-380 dana od dana dijagnosticiranja arterijske hipertenzije.

Isključivo nefarmakološke, odnosno higijensko-dijetetske mjere kao inicijalne mjere uvedene odmah poslije postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije, više su primjenjivane na otoku, zatim u gradu te najmanje na selu (25,7 % vs. 21,9 % vs. 10,3 %; *P*=0,043, tablica 6). Nefarmakološka terapija bez uključene medikamentozne, zadržana tijekom cijele godine liječenja novodijagnosticirane arterijske hipertenzije, udjelom ispitanika bila je malo viša u gradu (7,9 %) u odnosu na 5,2 % i 2,9 % ispitanika s nefarmakološkom terapijom na selu i otoku.

Specijalisti neke druge grane medicine (najčešće internisti) u odnosu na liječnika obiteljske medicine većim su udjelom u gradu (20,3 %) sudjelovali u postavljanju dijagnoze ili odabiru prvog lijeka pri usporedbi sa selom (5,1 %) i otokom (11,4 %) (*P*=0,020).

Statistički značajna razlika nije utvrđena pri izboru lijekova s Osnovne ili Dopunske liste tijekom jednogodišnje farmakoterapije među trima ispitivanim sredinama (*P*=0,152, tablica 6), dok su se pojedinačni rezultati uključenih liječnika obiteljske medicine ipak razlikovali, pri jednakoj analizi udjela (%) lijekova s Osnovne ili Dopunske liste lijekova od ukupnog broja svih lijekova propisanih svim pacijentima jednog liječnika u okviru jednogodišnje farmakoterapije (*P*=0,001, tablica 9).

Najveći prosječni broj posjeta ordinaciji godišnje zbog kontrole arterijske hipertenzije ustanovljen je u ruralnoj sredini, uz gotovo jednak rezultat u urbanoj i preklapajuće 95 %-tne intervale pouzdanosti (95 % CI, 6,9-9,0 vs. 7,3-9,2), dok su ispitanici iz otočne sredine posjećivali svog liječnika obiteljske medicine prosječno 6,6 puta godišnje (95 % CI, 5,5-7,6). Ispitivane se tri sredine pak nisu razlikovale u prosječnom broju posjeta ispitanika na godišnjoj razini zbog pogoršanja arterijske hipertenzije (*P*=0,285, tablica 6).

Uključeni ispitanici malokad su koristili bolovanja zbog pogoršanja ili komplikacija arterijske hipertenzije te nije utvrđena statistički značajna razlika u ukupnom prosječnom broju dana bolovanja među ispitanicima iz urbane, ruralne i otočne sredine (*P*=0,692).

Tablica 6. Sekundarne mjere ishoda istraživanja uspješnosti jednogodišnjeg liječenja arterijske hipertenzije u gradu (Split), selu (Imotski, Donji Muć, Runovići i Lećevica) i na otoku (Brač i Korčula)

Sekundarna mjera ishoda	**Grad (n=64)**	**Selo (n=78)**	**Otok (n=71)**	***P****
Početak liječenja (%)				
Higijensko-djetetske mjere	21,9	10,3	25,7	0,043
Medikamentozna terapija	78,1	89,7	74,3	
Bez podataka	/	/	1,4	
Odabir prvog lijeka (%)				
Liječnik obiteljske medicine	79,7	94,9	88,6	0,020
Specijalist (najčešće internist)	20,3	5,1	11,4	
Bez podataka	/	/	1,4	
Udio (%) tijekom 1 godine:				
Lijekova s Osnovne liste	69,8	85,7	81,4	0,152
Lijekova s Dopunske liste	22,2	9,1	15,7	
Pacijenata bez uklj. lijekova	7,9	5,2	2,9	
Bez podataka	1,6	1,3	1,4	
Broj posjeta ordinaciji opće/obiteljske medicine *(aritm. sredina, 95 % CI)*				
Zbog pogoršanja hipertenzije	0,3 (0,1-0,4)	0,2 (0,0-0,4)	0,4 (0,1-0,7)	0,285†
Zbog kontrole hipertenzije	8,0 (6,9-9,0)	8,3 (7,3-9,2)	6,6 (5,5-7,6)	0,042†
Otvorena bolovanja zbog arterijske hipertenzije *(aritm. sredina, 95 % CI)*				
Ukupan broj dana	1,8 (0,0-4,2)	3,6 (0,0-10,0)	1,2 (0,0-2,6)	0,692†

*χ^2- test.
†ANOVA.

Razlike u farmakoterapijskom pristupu u gradu, selu i na otoku (tablica 7), izražene su, između ostalog, u udjelima odabranih farmakoterapijskih skupina lijekova, kako u prvoj liniji liječenja (P=0,037), tako i tijekom cijelog jednogodišnjeg liječenja u svim linijama liječenja ukupno (tablica 8).

Blokatori kalcijevih kanala najčešće su propisivana skupina inicijalne terapije u gradu (28,6 %), dok su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima na prvom monoterapijskom mjestu u selu (28,0 % pacijenata) i na otoku (22,7 % pacijenata) u prvoj liniji liječenja, izuzme li se politerapijski pristup, prisutan s gotovo jednako visokim udjelom na selu i otoku. Antagonisti receptora za angiotenzin II uopće nisu uvođeni u prvoj liniji ni u gradu, ni selu, dok su se u fiksnoj kombinaciji s hidroklorotiazidom u prvoj liniji propisivali isključivo na selu (samo 1,3 % pacijenata, tablica 7).

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima su na razini cijelog uzorka (s isključenih ukupno 16 ispitanika kojima medikamentozna terapija nije primijenjena tijekom 365 dana praćenja) najčešće uključivana farmakoterapijska skupina tijekom liječenja s udjelom od 26,1 %, uzimu li se u obzir svi lijekovi barem jednom uvedeni u terapiju svakog ispitanika od strane svih 9 liječnika obiteljske medicine tijekom godine dana praćenja (tablica 8). S 19,0 % slijede blokatori beta-adrenergičkih receptora, blokatori kalcijevih kanala sa 17,0 % i diuretici s 15,6 %. Tiazidu sličan diuretik, klortalidon (Hygroton®) i diuretici Henleove petlje, furosemid (Fursemid®) i torasemid (Tomid®), korišteni su kao monokomponentni lijekovi u različitim linijama liječenja, dok se hidroklorotiazid nalazio isključivo u fiksnim kombinacijama, u kojima je jedino i registriran, i to najviše s ACE inhibitorima, ramiprilom i lizinoprilom, zatim β-blokatorom bisoprololom te antagonistima receptora za angiotenzin II, losartanom i valsartanom. Tiazidu sličan diuretik, indapamid, korišten je i kao monokomponentni lijek (Tertensif SR®, Indamid SR®) i u fiksnoj kombinaciji s perindoprilom (Co-Perineva®, Prexanil Combi A®). Najmanje su uključivani monokomponentni lijekovi tijekom godine dana liječenja antagonisti receptora za angiotenzin II – losartan i valsartan s 3,4 % te selektivni agonist imidazolinskih receptora – moksonidin s 0,3 %. Blokatori alfa-adrenergičkih receptora jesu farmakoterapijska skupina koja nijednom nije uključena u terapiju u svim trima sredinama. Najčešće primjenjivana fiksna kombinacija tijekom godine dana liječenja u gradu, selu i na otoku jest spomenuta kombinacija ACE inhibitora i diuretika, dok je najmanje propisivana kombinacija blokatora kalcijevih kanala i blokatora beta-adrenergičkih receptora s 0,3 % udjela, odnosno fiksna kombinacija bisoprolola i amlodipina.

Medijan godišnjeg broja lijekova po pacijentu bio je jednak u gradu i na otoku, i iznosi jedan, za razliku od dva lijeka po pacijentu godišnje na selu i uz neutvrđenu statistički značajnu razliku (*P*=0,135, tablica 7). Isto vrijedi i za ukupni dnevni broj tableta, sume dnevnih tableta antihipertenzivnih i lijekova za sva druga zastupljena kronična stanja u vremenskom intervalu od 365 dana (*P*=0,217, tablica 7), koja je također prikazana kao medijan u svakoj od triju ispitivanih sredina.

Tablica 7. Značajke farmakoterapije novodijagnosticirane arterijske hipertenzije u gradu (Split), selu (Imotski, Donji Mući, Runovići i Lećevica) i na otoku (Brač i Korčula)

Značajka farmakoterapije	**Grad (n=64)**	**Selo (n=78)**	**Otok (n=71)**	***P****
Farmakoterapijska skupina	Udio (%) u prvoj liniji liječenja			
1. Diuretici	5,4	10,7	1,5	0,037
2. ACEI†	25,0	28,0	22,7	
3. CCB‡	28,6	6,7	13,6	
4. ARB§	0,0	0,0	1,5	
5. BB‖	8,9	10,7	21,2	
6. Fiksna kombinacija:¶				
- *ACEI + diuretik*	8,9	12,0	7,6	
- *BB + diuretik*	3,6	0,0	3,0	
- *ARB + diuretik*	0,0	1,3	0,0	
- *ACEI + CCB*	1,8	2,7	0,0	
- *BB + CCB*	0,0	0,0	0,0	
7. >1 lijeka (2 ili 3 lijeka) ¶	17,9	28,0	28,8	
Ukupan dnevni broj tableta* *(medijan, 95 % CI)*	1,5 (1-2)	1,5 (1-2)	2 (1-2,6)	0,217
Godišnji broj lijekova po pacijentu *(medijan, 95 % CI)*	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,135††

*Primijenjen je χ^2- test.

†Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima.

‡Blokatori kalcijevih kanala.

§Antagonisti receptora za angiotenzin II.

‖Blokatori β-adrenergičkih receptora.

¶ Fiksna kombinacija dviju farmakoterapijskih skupina smatra se jednim lijekom.

**Izračunat je prosječni ukupni dnevni broj tableta na razini cijele godine za svakog pojedinog ispitanika (budući da je broj tableta svakog ispitanika varirao tijekom spomenute godine dana) te je korišten za izračun medijana ukupnog dnevnog broja tableta za svaku ispitivanu sredinu pojedinačno.

††Iznimno je primijenjen Kruskal-Wallis test.

Tablica 8. Udio (%) farmakoterapijskih skupina lijekova tijekom jednogodišnjeg liječenja arterijske hipertenzije u cijelom uzorku*

Farmakoterapijska skupina	**Udio (%) farmakoterapijskih skupina**
1. Diuretici	15,6
2. ACEI†	26,1
3. CCB‡	17,0
4. ARB§	3,4
5. BB‖	19,0
6. Antagonisti imidazolinskih receptora	0,3
7. Fiksna kombinacija dviju skupina:	
- *ACEI + diuretik*	10,8
- *BB + diuretik*	2,3
- *ARB + diuretik*	1,7
- *ACEI + CCB*	3,4
- *BB + CCB*	0,3

*Cijeli uzorak (N=197), s isključenim svim ispitanicima bez primijenjenih farmakoloških mjera liječenja (ukupno njih 16).

†Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima.

‡Blokatori kalcijevih kanala.

§Antagonisti receptora za angiotenzin II.

‖Blokatori β-adrenergičkih receptora.

Ukupno su liječnici tijekom 365 dana liječenja upotrijebili 85 različitih zaštićenih naziva antihipertenziva, što je izračunato bez uzimanja u obzir primjene različitih doziranja pridruženih jednom zaštićenom nazivu. Hygroton®, čija je djelatna tvar klortalidon,

najpropisivaniji je zaštićeni naziv u prvoj godini liječenja arterijske hipertenzije ispitivanog uzorka Južne Hrvatske, uz Irumed® (lizinopril), zatim slijede Iruzid® (fiksna kombinacija lizinoprila i hidroklorotiazida), Concor COR® (bisoprolol) te Gopten® (trandolapril).

Propisivanje lijekova s Osnovne ili Dopunske liste lijekova tijekom jednogodišnje antihipertenzivne farmakoterapije nije se statistički značajno razlikovalo među gradom, selom i otokom cjelokupno (*P*=0,152, tablica 6), ali jest među liječnicima uključenim u istraživanje (*P*=0,001, tablica 9).

Tablica 9. Propisivanje lijekova s Osnovne i Dopunske liste lijekova tijekom jednogodišnjeg liječenja arterijske hipertenzije od dana njezina dijagnosticiranja u gradu (Split), selu (Imotski, Donji Muć, Runovići i Lećevica) i na otoku (Brač i Korčula)

Liječnik	***Mjesto***	**Udio (%) lijekova s liste lijekova**		*P**
		Osnovne	**Dopunske**	
1	grad	83,1	16,9	0,001
2	grad	61,3	38,7	
3	selo	90,3	9,7	
4	selo	92,3	7,7	
5	selo	68,2	31,8	
6	selo	71,7	28,3	
7	otoci	88,9	11,1	
8	otoci	77,8	22,2	
9	otoci	60,7	39,3	

*χ^2- test.

Ukupni godišnji trošak liječenja jednog novodijagnosticiranog hipertoničara značajan za Zavod nije se razlikovao među uključenim liječnicima obiteljske medicine (tablica 10), jedino je liječnik rednog broja 6 imao veći godišnji trošak liječenja svog jednog pacijenta u odnosu na ostale. Zbog malog uzorka pacijenata po jednom liječniku, za sve se ostale liječnike nije moglo statistički tvrditi da za liječenje jednog hipertoničara troše različito.

Liječnik rednog broja 5 nije uključen u statističku analizu zbog nemogućnosti izračuna godišnjeg troška liječenja jednog pacijenta, za koji su bili potrebni podatci o cijenama pojedinačnog pakiranja s porezom na dodanu vrijednost svih pojedinih lijekova (različitog

zaštićenog imena lijeka; oblika, jačine i pakiranja) koju plaća Zavod te broja originalnih pakiranja svih pojedinih lijekova koje je jedan liječnik obiteljske medicine propisao svom pacijentu tijekom godine dana liječenja arterijske hipertenzije. Liječnik rednog broja 5 nije dostavio podatke o broju propisanih pakiranja pojedinih lijekova po svakom od uključenih pacijenata.

Tablica 10. Ukupni godišnji trošak liječenja jednog novodijagnosticiranog hipertoničara u gradu (Split), selu (Imotski, Donji Muć, Runovići i Lećevica) i na otoku (Brač i Korčula)

Liječnik	***Mjesto***	**Godišnji trošak liječenja jednog pacijenta*** (medijan, 95 % CI)	***P***
1	grad	139,3 (106,7-154,0)	<0,001†
2	grad	190,53 (81,4-327,8)	
3	selo	118,59 (50,0-282,4)	
4	selo	265,25 (127,4-331,7)	
5	selo	/	
6†	selo	290,25 (214,1-394,7)	
7	otoci	124,215 (90,8-201,2)	
8	otoci	110,3 (70,8-166,2)	
9	otoci	243,67 (172,3-287,1)	

*Suma umnožaka svih cijena za pojedinačno pakiranje s PDV-om svih pojedinih lijekova (različitog zaštićenog imena lijeka; oblika, jačine i pakiranja) koju plaća Zavod i pridruženog broja originalnih pakiranja svih pojedinih lijekova koje je jedan liječnik obiteljske medicine propisao jednom svom pacijentu tijekom godine dana liječenja. Spomenuti godišnji trošak iskazan je kao medijan svih izračunatih suma umnožaka pridruženih svakom od pacijenata jednog liječnika obiteljske medicine.

†Primijenjen Kruskal-Wallis test. Samo se liječnik rednog broja 6 razlikovao od ostalih liječnika, za sve se ostale liječnike nije moglo statistički tvrditi da za liječenje jednog hipertoničara troše različito, zbog malog uzorka pacijenata po jednom liječniku obiteljske medicine.

5. RASPRAVA

Zamisao opservacijskog istraživanja učinkovitosti farmakoterapije arterijske hipertenzije u ordinacijama obiteljske medicine u urbanoj, ruralnoj i otočnoj sredini Južne Hrvatske ležala je u različitostima prometne dostupnosti, socio-ekonomskog standarda i stupnja zdravstvene osviještenosti, čime se htjelo dokazati kako ista različitost postoji i u postizanju normotenzije novodijagnosticiranih hipertoničara u gradu, selu i na otocima Južne Hrvatske. Ovo je istraživanje pokazalo da se postignute stope normotenzije ne razlikuju (*P*=0,981), usprkos uočenim razlikama u izboru inicijalne terapije među trima ispitivanim sredinama (*P*=0,037), usklađenosti s preporukama svjetskih smjernica, kao i financijskim značajkama liječenja. Rezultati upućuju na povećanje uspješnog reguliranja arterijskoga tlaka, usporedi li se dobivenu stopu reguliranja arterijske hipertenzije sa samo 14,8 % ispitanika (95% CI = 13,2-16,4; CV = 5,6) s postignutom normotenzijom iz već spomenute „Hrvatske zdravstvene ankete“ (HZA) iz 2003. godine (11), odnosno s 23 % prema rezultatima iz 2005. godine (41). No, rezultati postignutih stopa reguliranja arterijske hipertenzije koji bi bili usporedivi prema donekle jednakim kriterijima uključenja i isključenja u istraživanjima provedenim na području Republike Hrvatske, posebice u pogledu komorbiditeta, nisu pronađeni.

Dobivena se stopa postizanja normotenzije u ovom istraživanju razlikuje od stopa iz dosad provedenih najpoznatijih svjetskih istraživanja. Svjetsko presječno istraživanje s čak 153.996 odraslih osoba (statistički obrađenih 142.042) s 5 kontinenata raspona godina od 35 do 70, uključenih u vremenskom razdoblju od siječnja 2003. do prosinca 2009. godine, imalo je sličan cilj – usporediti, osim prevalencije i opće osviještenosti, liječenje i postizanje kontrole arterijskoga tlaka među urbanim i ruralnim sredinama država s visokim, umjerenim i niskim dohotkom (42). U samo 32,5 % ispitanika koji su primali medikamentoznu terapiju uspješno je postignuta normotenzija, što potencijalno upućuje na ohrabrujuću znatno veću stopu uspješnosti kontrole arterijskoga tlaka na ispitivanim područjima Južne Hrvatske. Jednaki je zaključak i pri usporedbi s isključivo europskim rezultatima, gdje je u pregledu opservacijskih i kliničkih istraživanja provedenih u Italiji u rasponu 2005.-2011. godine (*PubMed, MEDLINE, OVID, EMBASE databases*) objavljenom 2012. godine, s uključenih približno 160.000 pacijenata, 37 % njih bilo normotenzivno uz primjenu farmakoterapije (43). No, bitno je naglasiti da je u talijanskom uzorku ukupno 11,4 % uključenih hipertoničara imalo diabetes mellitus kao komorbiditet, a što je osnova dvojbenog uspoređivanja oba navedena svjetska rezultata stope postizanja normotenzije s našom. Uzorak prvotno spomenute PURE studije (42) također nije bio restriktivno odabran u pogledu komorbiditeta, kao što je to slučaj u našem istraživanju, odnosno njihov je uzorak uključivao i ispitanike sa

svim mogućim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, uključujući i dijabetes. To vrijedi i za nacionalno istraživanje provedeno u Srbiji, kojem se pridružuje rezultat od 20,9 % uključenih ispitanika kojima je ordinirana medikamentozna terapija, a kontrola arterijskoga tlaka uspješno postignuta (16). U naše istraživanje nisu uključeni ispitanici s ozbiljnijim akutnim ili kroničnim bolestima (kao što su primjerice akutni infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i različiti zloćudni tumori), kao ni ispitanici s dijabetesom, ali jesu sa svim ostalim već prethodno navedenim komorbiditetima. No, u spomenutom se srpskom istraživanju razmjerno niska stopa reguliranja visokoga krvnoga tlaka ipak nastojala objasniti znatnim povećanjem broja pacijenata sa stadijem 2 arterijske hipertenzije, zatim lošijim socio-ekonomskim statusom u ruralnoj sredini, u kojoj je stopa nepostignute kontrole bila učestalija nego u urbanoj.

Preciziraju li se rezultati spomenute svjetske PURE studije (engl. *Prospective Urban Rural Epidemiology study*) (42) na razlike u urbanim i ruralnim sredinama država s niskom dohotkom, u koje spada i Republika Hrvatska, vidljivo je kako su i opća osviještenost (48,4% [95% CI, 41,0 %-55,8 %] u urbanoj i 31,2% [95 % CI, 25,2 %-38,0 %] u ruralnoj sredini) i primjena liječenja (36,1 % [95 % CI, 29,0 %-43,9 %] u urbanoj i 19,9 % [95 % CI, 15,2 %-25,7 %] u ruralnoj sredini) prednjačili u urbanim sredinama. Dosljedno niži bio je i postotak ispitanika s postignutom normotenzijom u ruralnim sredinama u usporedbi s urbanim. Stopa reguliranja arterijske hipertenzije u urbanoj, ruralnoj i otočnoj sredini Južne Hrvatske, ne samo što je bez statistički značajne razlike (P=0,981), nego je i razmjerno visoka (57, 8 % – grad, 57,7 % – selo, 56,3 % – otok), posebice poslije usporedbe s rasponom svjetskih stopa postizanja normotenzije iz sustavnog pregleda iz 2004. godine, od najnižih 5,4 % u Koreji do najviših 58 % u Barbadosu (7). Još je jednom potrebno naglasiti razliku kriterija uključenja i isključenja u svim dosad navedenim istraživanjima u usporedbi s našim, kao potencijalno objašnjenje razlika u stopama postignute normotenzije, odnosno razmjerno visoke stope postizanja normotenzije u našem istraživanju u koje pacijenti s dijabetesom nisu uključeni. Da je s višim vrijednostima sistoličkoga i dijastoličkoga krvnoga tlaka povezan diabetes mellitus, osim toga i dob (lošija kontrola pacijenata starijih od 60 godina), hipertrofija lijeve klijetke, bolesti mrežnice te pušenje, pokazalo se pri analizi stope postizanja kontrole i rizičnih čimbenika među uključenih 814 hipertoničara u istraživanju provedenom u Hrvatskoj 2005. godine (41).

Rezultati našeg istraživanja ipak se razlikuju od rezultata već provedenog povijesno prospektivnog istraživanja na području Južne Hrvatske, u kojem je utvrđen ipak veći postotak normotenzivnih pacijenata u urbanoj sredini (Split) pri usporedbi s ruralnom (Trilj), osvrtom

na 2005. i 2010. godinu (44). No, u spomenuto su istraživanje bile uključene ukupno dvije ordinacije, za razliku od ukupno devet ordinacija u ovom istraživanju usporedne tematike, a osim toga, ni u tom istraživanju nisu isključeni pacijenti koji su uz arterijsku hipertenziju imali i dijabetes, a što znatno utječe na sam ishod liječenja. Niži prosječni arterijski tlak u presječnom istraživanju provedenom u Hrvatskoj 2005. godine također je bio pridružen ispitanicima iz urbanih sredina (41), kao i u već spomenutom nacionalnom istraživanju provedenom u Srbiji (16), gdje je manje učestala stopa uspješnoga reguliranja arterijske hipertenzije u ruralnim sredinama objašnjena znatno većim brojem kućanstava s lošijim financijskim statusom (65,1 % vs 23,3 %) i većim udjelom ispitanika, u odnosu na one iz urbanih sredina, s izjavom o nedostatku novčanih sredstava kao razlogu neliječenja arterijske hipertenzije (23,6 % vs. 14,5 %). Najučestalijim razlogom izostanka liječenja uključeni su hipertoničari ipak naveli nepostojanje potrebe za primjenom antihipertenzivnih lijekova (55,3 %). Jedan od ciljeva ovog istraživanja također je bilo djelovanje na povećanje opće osviještenosti, prevencije, detekcije i bolje kontrole arterijske hipertenzije, uz istaknutu važnost kontinuirane primjene antihipertenzivne farmakoterapije.

Najkorišteniji antihipertenzivni lijekovi u spomenutoj svjetskoj PURE studiji bili su ACE inhibitori, odnosno blokatori receptora za angiotenzin II, uz otprilike jednaku zastupljenost diuretika, blokatora beta-adrenergičkih receptora i blokatora kalcijevih kanala (42). To se uglavnom vidi i u rezultatima ovog istraživanja (tablica 8). ACE inhibitori bili su najzastupljeniji lijekovi prve linije na selu (28,0 %) i otoku (22,7 %), izuzme li se politerapijski pristup u prvoj liniji, dok su blokatori kalcijevih kanala ipak najčešći izbor u gradu (28,6 %, tablica 7). Izbor farmakoterapijskih skupina prve linije sasvim je u skladu s posljednjim smjernicama Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva (ESH/ESC) iz 2013. godine (3), u kojima se ističe potpuna ravnopravnost preporučenih sljedećih farmakoterapijskih skupina pri inicijaciji ili održavanju antihipertenzivne farmakoterapije: diuretici – tiazidni diuretici, klortalidon i indapamid, β-blokatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori i blokatori receptora za angiotenzin II, i to kao monoterapija ili međusobno kombinirani kao politerapija. Jedino pri specifičnim oštećenjima ciljnih organa gradiraju se ipak skupine prema učinkovitosti, temeljem rezultata istraživanja primjene pojedinih skupina lijekova u spomenutim stanjima. Ne postoje dokazi o spolu ili dobi kao čimbenicima koji utječu na izbor (45, 46), osim u slučaju fertilnog potencijala ili trudnoće u odnosu na potencijalno teratogene antagoniste sustava renin-angiotenzin-aldosteron. No, dobna razgraničenja ipak su postavljena u preporukama engleskih smjernica Centra za kliničku praksu Nacionalnoga instituta za izvrsnost zdravstvene zaštite iz 2011. godine (34),

kao i smjernica Američkog društva za hipertenziju i Međunarodnog društva za hipertenziju iz 2013. godine (35) (primjerice blokatori kalcijevih kanala >55 godina, odnosno 60 godina; ACEI/ARB <55 godina, odnosno 60 godina).

β-blokatore u prvoj liniji ne ističu američke smjernice objavljene od „JNC 8“ (engl. *Eighth Joint National Comittee*) panela (37), zbog utvrđene veće stope kardiovaskularne smrtnosti, IM, ili moždanog udara kao primarnih ishoda, u usporedbi s antagonistima receptora za angiotenzin II (atenolol vs. losartan u LIFE studiji) (47). Zastupljenost je β-blokatora u inicijalnom liječenju veća na otoku, i to s relativno visokim udjelom (21,2 %), u odnosu na selo (10,7 %) i grad (8,9 %) (tablica 7). Iako je moguće da su tako visoki udjeli β-blokatora u inicijalnom liječenju uvjetovani pridruženim komorbiditetima ili pojedinim stanjima koji označuju kontraindikaciju za primjenu određene skupine antihipertenzivnih lijekova (3), potencijalno bi bila potrebna veća osviještenost liječnika obiteljske medicine o preporukama iz svjetskih smjernica vezanim uz primjenu β-blokatora odmah u prvoj liniji liječenja, budući da su u svim ostalim već spomenutim smjernicama, osim u ESH/ESC smjernici iz 2013. godine, preporučeni tek kao treća (36) ili četvrta linija liječenja (34, 35, 37).

Iako su diuretici jedini lijek prvog izbora prema „JNC 7“ smjernici iz 2003. godine, kao i smjernici Svjetske zdravstvene organizacije i Međunarodnog društva za hipertenziju iz iste godine (3), samo su s 1,5 % zastupljeni u prvoj liniji na otoku, zatim u gradu (5,4 %) i najviše na selu (10,7 %) (tablica 7). Diuretici su preporučeni u inicijalnoj terapiji arterijske hipertenzije u gotovo svim navedenim svjetskim smjernicama (slika 2) – tiazidima slični diuretici (klortalidon i indapamid) u preporukama su ESH/ESC smjernica iz 2013., NICE smjernica iz 2011. i „JNC 8“ smjernica iz 2013. (3, 34, 37), dok se tiazidni diuretici nalaze u preporukama ESH/ESC smjernica, ASH/ISH smjernica te AHA/ACC/CDC smjernica objavljenih 2013. godine (3, 35, 36). Iako izbor lijeka uvelike ovisi ne samo o pridruženim komorbiditetima ili kontraindikacijama, nego i samim sklonostima bolesnika (ovdje stava prema potrebi učestalog mokrenja), bilo bi potrebno dodatno istražiti razloge ne toliko čestog izbora diuretske terapije u prvoj liniji.

Fiksna kombinacija diuretika i ACE inhibitora najučestalije je uključivana fiksna kombinacija u prvoj liniji liječenja i u gradu, i selu, i na otoku, u usporedbi s β-blokatorima i antagonistima receptora za angiotenzin II u kombinaciji s diuretikom, odnosno ACE inhibitorima u kombinaciji s blokatorima kalcijevih kanala. U svim trima sredinama uočene prednosti kombinacijskog pristupa aplicirane u liječenje potencijalno su vidljive u udjelima primijenjenih fiksnih kombinacija i učestalosti primjene dvaju/više lijekova u prvoj liniji (u

gradu ukupno 30,4 %, na selu 44,0 % i na otoku 39,4 %; tablica 7). Zbog fiziološke i farmakološke sinergije niskodoznoj kombinaciji pridruženo je, ne samo značajnije smanjenje arterijskoga tlaka dokazano meta-analizom više od 40 istraživanja (48), nego i manje nuspojava u odnosu na monoterapiju u maksimalnoj dozi, a usto su izbjegnute i nepotrebne frustracije pacijenta i liječnika pri titraciji, niska suradljivost i nepotrebno odgađanje postizanja kontrole arterijskoga tlaka, što je i dokazano u nedavnoj velikoj kohortnoj studiji. Inicijacija terapije kombinacijom dvaju lijekova bila je povezana s reduciranim rizikom pojavnosti terapijskog diskontinuiteta pri usporedbi s monoterapijom (49). Budući da je primjena fiksnih kombinacija s dvije ili više djelatnih komponenti u odnosu na kombinaciju dvaju ili više lijekova s jednom djelatnom komponentom povezana sa značajnim poboljšanjem suradljivosti (ustrajnosti i adherencije) pacijenata (50), možda je potrebna veća osviještenost liječnika na području Južne Hrvatske o prednostima fiksnih kombinacija u odnosu na kombinacije odvojenih lijekova. U prilog tomu udjeli su fiksnih kombinacija uključenih u jednogodišnje liječenje arterijske hipertenzije na razini cijelog ispitivanog uzorka (tablica 8). Iako je postignuta kontrola razmjerno visoka u odnosu na svjetski standard, ona može biti i viša, odnosno – nužno je i da bude takva.

Dobiveni rezultati ekonomskog aspekta jednogodišnjeg liječenja arterijske hipertenzije i uočene razlike u propisivanju lijekova s Osnovne ili Dopunske liste lijekova među uključenim liječnicima obiteljske medicine, kao i ukupnom godišnjem trošku liječenja jednog novodijagnosticiranoga hipertoničara (što je vrlo značajno za Zavod), jasno upućuju na potrebu za lokalno prilagođenim nacionalnim smjernicama o liječenju arterijske hipertenzije koje se moraju temeljiti na rezultatima provedenih farmakoekonomskih analiza. Analizom troška i učinkovitosti potrebno je doći do najisplativijeg oblika početnoga liječenja arterijske hipertenzije. Pritom treba posebno voditi računa o sniženju cijena lijekova na ovim područjima i o promjenama Liste lijekova; sve to zajedno upućuje na potrebu obavljanja farmakoekonomske procjene u redovitim razdobljima.

Za izradu kvalitetnih farmakoekonomskih analiza potrebno je raspolagati brojim definiranim pokazateljima, primjerice točnim epidemiološkim podatcima o arterijskoj hipertenziji, izravnim troškovima liječenja uključujući i lijekove, podatcima o troškovima liječenja posljedica arterijske hipertenzije, kao što su moždani udar ili infarkt miokarda, a zatim i o posrednim troškovima liječenja (51). Stoga se otvara prostor daljnjim istraživanjima koja će biti podloga uspješnom i racionalnom liječenju arterijske hipertenzije.

U istraživanje je uključeno ukupno 9 različitih ordinacija s područja Južne Hrvatske, odnosno 9 liječnika obiteljske medicine, od kojih su većina bili specijalisti obiteljske medicine. Nastojalo se postići što veću reprezentativnost uzorka i varijabilnost promatranog stanja, odnosno višestranost samog pristupa liječenju. Osim toga, usporedbom sa sličnim istraživanjima provedenim u Hrvatskoj, vidljivo je da su prikupljeni vrlo detaljni podatci o jednogodišnjoj farmakoterapiji i lijekovima izbora za pojedine linije liječenja tijekom istog intervala, obuhvativši istovremeno i trošak značajan za Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Ovo istraživanje ujedinjuje različit niz aspekata iz kojih se promatra učinkovitost farmakoterapije novodijagnosticirane arterijske hipertenzije.

Jedno od ograničenja reprezentativnosti uzorka jest njegova veličina, što je ujedno i ograničenje pri određivanju prognostičkih čimbenika, koje nije bilo moguće utvrditi logističkom regresijom zbog samo 52 % pacijenata iz cijelog uzorka koji su imali sve potrebne podatke.

Također, sukladno navedenim kriterijima za uključivanje, ispitanici u kojih je u ispitivanom razdoblju pravodobno dijagnosticiran povišen arterijski tlak, ali su već od ranije bolovali od šećerne bolesti, isključeni su iz istraživanja, što je donekle moglo utjecati na rezultat.

Svi uključeni hipertoničari izabrani su u ordinacijama obiteljske medicine od strane liječnika sukladno svim postavljenim kriterijima, uz ipak neisključivu mogućnost određenih sklonosti pojedinih od njih uključivanju pacijenata u istraživanje ovisno o postignutoj kontroli nakon godine dana. To ograničenje istraživanja moguće je izbjeći promjenom njegove vrste – konverzijom iz retrospektivnog u prospektivno istraživanje ili potpunim isključivanjem opcije ispunjavanja upitnika od strane samog liječnika, neovisno o okolnostima.

Usto se pojavljuje i problem redovitog bilježenja rezultata mjerenja arterijskoga tlaka u okviru elektroničkog medicinskog informacijskog sustava za koji se pokazalo da mu liječnici, na žalost, i nisu previše skloni. Ograničeni veličinom uzorka iz svake sredine, nismo ipak bili u mogućnosti isključiti iz istraživanja sve one pacijente sa samo jednim umjesto dvaju mjerenja arterijskoga tlaka nakon godine dana od dana dijagnosticiranja I10.

Pri izračunu ukupnog godišnjeg troška liječenja jednog novodijagnosticiranog hipertoničara, cijena jednog originalnog pakiranja za svaki pojedinačni lijek primijenjen u farmakoterapiji svakog pojedinog pacijenta preuzeta je s trenutno važeće Liste lijekova, odnosno Osnovne i Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje koje su u primjeni od 30. svibnja 2015. godine (40). To je učinjeno zbog nemogućnosti pristupa Listama lijekova na stranicama HZZO-a koje su vrijedile u vremenskim razdobljima koji su

zahvaćali jednogodišnje intervale praćenja svakog pojedinog pacijenta. I pri praćenju propisivanja lijekova s Osnovne ili Dopunske liste lijekova također su preuzeti podatci o trenutnom statusu lijeka isključivo sa spomenute Liste lijekova iz 2015. godine .

Zahvaljujući uvođenju elektronskog recepta (e-recepta) u sklopu informatizacije zdravstva provedene u Republici Hrvatskoj, broj posjeta ordinaciji obiteljske medicine postaje diskutabilan parametar kao sekundarna mjera ishoda istraživanja. Pacijenti preferiraju posjetu liječniku (a što se samo po sebi i nameće logičnim) zamijeniti vremenski znatno kraćim telefonskim pozivom ordinaciji i naručivanjem uglavnom već ustaljene mjesečne terapije propisane od strane liječnika.

Srodan po dvojbenosti jest i broj propisanih recepata kao parametar koji nije naposljetku uzet u razmatranje, budući da antihipertenzivna farmakoterapija pripada u trajno liječenje bolesnika s kroničnom bolešću, pri čemu izabrani liječnik primarne medicinske skrbi ima pravo osiguranoj osobi propisati na jedan ponovljivi recept lijek za liječenje do najviše 180 dana (52). No, liječnicima je u informacijskom sustavu ponovljivi recept zabilježen kao jedan recept, iako je zapravo riječ o većem broju najčešće mjesečnih ponavljanja, što dovodi do neujednačenosti prikupljenih kvantitativnih podataka.

Budući da su originalna pakiranja svih lijekova iz istraživanja bila različita po broju tableta (20, 28, 30, 50, 60, 90 tableta) i propisivana ovisno o predviđenom dnevnom doziranju svakog pojedinog ispitanika, ukupni broj propisanih originalnih pakiranja u gradu, selu ili na otoku također nije uzet u razmatranje kao sekundarna mjera ishoda. To bi bilo moguće kada bi sva originalna pakiranja bila jednakog broja tableta.

6. ZAKLJUČCI

1. Urbana, ruralna i otočna sredina Južne Hrvatske ne razlikuju se po stopi postizanja normotenzije u novodijagnosticiranih hipertoničara nakon godine dana liječenja.

2. Stopa postizanja normotenzije u novodijagnosticiranih hipertoničara nakon godine dana liječenja u svim trima sredinama razmjerno je visoka (~57 %). Ona je viša nego one objavljene u najpoznatijim svjetskim rezultatima (32,5 % iz PURE studije; 37 % iz talijanskog istraživanja s uključenih 160.000 ispitanika u oba). Upućuje na moguće povećanje uspješnosti reguliranja arterijske hipertenzije u Hrvatskoj, jer je rezultat iz 2005. godine bio 23 %.

3. Potrebna je veća osviještenost liječnika o prednostima fiksnih kombinacija u odnosu na kombinacije odvojenih lijekova jer bi takva promjena strategije liječenja trebala dodatno povisiti stopu postignute normotenzije.

4. Uočene su razlike u odabiru lijekova s Osnovne ili Dopunske liste lijekova među liječnicima, kao i ukupnom godišnjem trošku liječenja jednog novodijagnosticiranog hipertoničara značajnom za Zavod. To upućuje na potrebu za nacionalnim smjernicama o liječenju arterijske hipertenzije koje se moraju temeljiti na rezultatima farmakoekonomskih analiza.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. Annu Rev Public Health. 2006;27:465-90.

2. Šmalcelj A, Mohaček I. Poremećaji arterijskog tlaka. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 928-40.

3. 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.

4. Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull. 1994 Apr;50(2):272-98.

5. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009 Sep;27(9):1719-42.

6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.

7. 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.

8. Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, et al. Trends in blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2000/01. J Hypertens. 2004 Aug;22(8):1479-85.

9. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: the Ansan study. J Hypertens. 2001 Sep;19(9):1523-32.

10. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrières J. Trends in hypertension prevalence and management in Southwestern France, 1985-1996. J Clin Epidemiol. 2000 Dec;53(12):1230-5.

11. Erceg M, Hrabak-Zerjavić V, Ivicević Uhernik A. [Regional characteristics of arterial hypertension in adult population of Croatia]. Acta Med Croatica. 2007 Jun;61(3):293-8.

12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Racial/ethnic disparities in prevalence, treatment, and control of hypertension--United States, 1999-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 Jan 14;54(1):7-9.

13. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens. 2005 Oct;23(10):1817-23.

14. Ibrahim MM. The Egyptian National Hypertension Project (NHP): preliminary results. J Hum Hypertens. 1996 Feb;10 Suppl 1:S39-41.

15. Gupta R. Trends in hypertension epidemiology in India. J Hum Hypertens. 2004 Feb;18(2):73-8.

16. Grujić V, Dragnić N, Kvrgić S, Sušnjević S, Grujić J, Travar S. Epidemiology of hypertension in Serbia: results of a National Survey. J Epidemiol. 2012;22(3):261-6.

17. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. J Hypertens. 2009 May;27(5):963-75.

18. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. JAMA. 2003 May 14;289(18):2363-9.

19. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013 Jan 1;127(1):e6-e245.

20. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2008. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2009. str. 41.

21. The European Health Report 2005: Public health action for healthier children and populations. Geneva: WHO; 2005.

22. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. BMJ. 2001 Apr 14;322(7291):912-6.

23. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S; Italian Society of Hypertension (SIIA). Clinical management of drug-induced hypertension: 2013 Practical Recommendations of the Italian Society of Hypertension (SIIA). High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014 Mar;21(1):77-9.

24. White K, Potter JE, Hopkins K, Amastae J, Grossman D. Hypertension among oral contraceptive users in El Paso, Texas. J Health Care Poor Underserved. 2013 Nov;24(4):1511-21.

25. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. Prev Med. 1988; 17:387– 402.

26. Hu DC, Zhao XL, Shao JC, Wang W, Qian J, Chen AH, et al. Interaction of six candidate genes in essential hypertension. Genet Mol Res. 2014 Oct 20;13(4):8385-95.

27. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011 Sep 11;478(7367):103-9.

28. Fan R, Wang WJ, Zhong QL, Duan SW, Xu XT, Hao LM, et al. Aberrant methylation of the GCK gene body is associated with the risk of essential hypertension. Mol Med Rep. 2015 Aug;12(2):2390-4.

29. Kim HK, Lee H, Kwon JT, Kim HJ. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Jul 16. pii: 1470320313516174.

30. He Q, Fan C, Yu M, Wallar G, Zhang ZF, Wang L, et al. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. PLoS One. 2013 Oct 1;8(10):e75870.

31. Benowitz NL. Lijekovi za liječenje hipertenzije. U: Katzung BG, Maters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 168 str.

32. Han L, Liu P, Wang C, Zhong Q, Fan R, Wang L, et al. The interactions between alcohol consumption and DNA methylation of the ADD1 gene promoter modulate essential hypertension susceptibility in a population-based, case-control study. Hypertens Res. 2015 Apr;38(4):284-90.

33. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. Hypertension. 1995 Dec;26(6 Pt 1):869-79.

34. 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.

35. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. 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.

36. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA, et al. 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.

37. James PA , Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 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.

38. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. J Am Soc Nephrol. 2004 Nov;15(11):2816-27.

39. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension. 2001 Apr;37(4):1053-9.

40. HZZO: Tražilica za lijekove [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; [citirano 2015 Sep 17]. Dostupno na: http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/arhiva-liste-lijekova/.

41. Vitezić D, Burke T, Mrsić-Pelcić J, Mavrić Z, Zaputović L, Zupan G, et al. Characteristics of blood-pressure control in treated hypertensive patients in Croatia. Blood Press Suppl. 2005 Dec;2:33-41.

42. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA. 2013 Sep 4;310(9):959-68.

43. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. J Hypertens. 2012 Jun;30(6):1065-74.

44. Čikara A, Pavličević I, Perić I. Level of hypertension control: comparison of a rural and urban family practice centre in South Croatia. Wien Klin Wochenschr. 2013 Apr;125(7-8):173-9.

45. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart J. 2008 Nov;29(21):2669-80.

46. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2008 May 17;336(7653):1121-3.

47. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction

in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.

48. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009 Mar;122(3):290-300.

49. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. J Hypertens. 2010 Jul;28(7):1584-90.

50. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010 Feb;55(2):399-407.

51. Vitezić D, Knežević A. Smjernice u propisivanju lijekova u hipertenziji. U: Francetić I, Vitezić D. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 234-244.

52. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept. Narodne novine. 2009;17(09):356.

8. SAŽETAK

NASLOV RADA

Učinkovitost farmakoterapije arterijske hipertenzije u ordinacijama obiteljske medicine u urbanoj, ruralnoj i otočnoj sredini Južne Hrvatske: povijesno prospektivno istraživanje.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Usporedba značajki i učinkovitosti terapijskog pristupa novodijagnosticiranoj arterijskoj hipertenziji u urbanoj, ruralnoj i otočnoj sredini (Split vs. Dalmatinska zagora vs. južnohrvatski otoci), u prvoj godini liječenja. Prepostavili smo postojanje razlike u drukčijoj prometnoj povezanosti u gradu i višem socio-ekonomskom standardu, geografskoj izoliranosti otoka i sela te slabijoj dostupnosti ordinacija OM i javnih ljekarni.

ISPITANICI I METODE

Podatci su prikupljeni iz medicinskih dokumentacija 9 ordinacija OM te se svakog uključenog pacijenta pratilo jednak vremenski period (365 dana) od dana dijagnosticiranja I10. U slučaju nedostatne medicinske evidencije, težih akutnih i kroničnih bolesti te prisustva diabetesa mellitusa, ispitanici nisu uključeni u istraživanje. Primarne mjere ishoda bile su stope postignute kontrole, srednje vrijednosti arterijskoga tlaka prije i nakon godine dana liječenja te komplikacije liječenja. Sekundarne su bile izbor inicijalnih mjera liječenja, postavljanje dijagnoze od strane liječnika OM ili specijalista (najčešće internist), propisivanje lijekova s Osnovne ili Dopunske liste, duljina bolovanja te broj posjeta ordinaciji OM. Zabilježeni su i uključeni lijekovi, ukupan dnevni broj tableta te godišnji broj lijekova po pacijentu. Istraživanjem je obuhvaćen i ekonomski aspekt farmakoterapije. Za statističku je raščlambu podataka korišten statistički program MedCalc (Mariakerke, Belgija).

REZULTATI

Statistička analiza obuhvatila je ukupno 213 pacijenata. Veći je udio uključenih žena hipertoničarki bio u gradu, dok su na selu i otoku prednjačili muškarci (64,1 % vs. 57,7 % vs. 54,9 %; P=0,022). Razmjerno su visoke stope postizanja normotenzije bile prisutne u sve tri sredine (57,8 % vs. 57,7 % vs. 56,3 %; P=0,981). Jedino se dijastolički arterijski tlak razlikovao nakon godine dana liječenja (P=0,012). Blokatori kalcijevih kanala najčešće su propisivana skupina inicijalne terapije u gradu (28,6 %), dok su ACE inhibitori na prvom monoterapijskom mjestu na selu (28,0 %) i otoku (22,7 %), ali i u okviru promatrane godine dana liječenja u cijelom uzorku. Propisivanje lijekova s Osnovne ili Dopunske liste lijekova razlikovalo se među liječnicima uključenim u istraživanje (P=0,001).

ZAKLJUČCI

Urbana, ruralna i otočna sredina Južne Hrvatske ne razlikuju se po stopi postizanja normotenzije u novodijagnosticiranih hipertoničara nakon godine dana liječenja, i ona je razmjerno visoka (~57 %). Viša je nego one objavljene u najpoznatijim svjetskim rezultatima te potencijalno upućuje na povećanje uspješnosti reguliranja arterijske hipertenzije u Hrvatskoj. Potrebna je veća osviještenost liječnika o prednostima fiksnih kombinacija jer bi takva promjena strategije liječenja trebala dodatno povisiti stopu postignute normotenzije. Uočene razlike u odabiru lijekova s Osnovne ili Dopunske liste lijekova među liječnicima, kao i ukupnom godišnjem trošku liječenja jednog novodijagnosticiranog hipertoničara značajnom za Zavod, upućuju na potrebu za nacionalnim smjernicama o liječenju arterijske hipertenzije koje se moraju temeljiti na rezultatima farmakoekonomskih analiza.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE

Effectiveness of arterial hypertension treatment in family medicine clinics in urban, rural and island environment in South Croatia: historical prospective study.

OBJECTIVES

Comparison of characteristics and effectiveness of hypertension control in urban, rural and island environment (Split vs. Dalmatian hinterland vs. southern Croatian islands), in the first year of treatment. We assumed different living conditions – better transport connections and higher socio-economic standard in the city, the geographical isolation of hinterland and islands with less access to medical services and public pharmacies.

PATIENTS AND METHODS

Data were collected from medical records of 9 family medicine practice by following each patient the same period (365 days) from the visit when hypertension was diagnosed. In case of insufficient medical records, severe acute and chronic diseases or diabetes mellitus, patients were not involved in the study. The primary outcome measures were rates of achieving normotension, mean arterial pressure before and after one-year treatment and complications of treatment. Secondary outcome measures included choice of initial treatment, diagnosis by a physician or a medical specialist, prescribing drugs fully or partially covered by Croatian Health Insurance Fund, length of sick leave and number of visits to physicians. Types of antihypertensive medication, number of daily pills and annual number of drugs per patient were also compared. The research also covered economic aspect of pharmacotherapy. For the statistical analysis of data, the program MedCalc (Mariakerke, Belgium) was used.

RESULTS

Statistical analysis included a total of 213 patients. A higher proportion of women with hypertension was in urban areas while men led in rural and island areas (64,1 % vs. 57,7 % vs. 54,9 %; P=0,022). Relatively high success rates of achieving normotension one year following the initial diagnosis were found in all three areas (57,8 % vs. 57,7 % vs. 56,3 %; P=0,981). Only diastolic blood pressure differed after one-year treatment (P=0,012). Calcium channel blockers were the most frequently prescribed pharmacotherapeutic group of initial treatment in urban areas (28,6 %) while ACE inhibitors were in rural (28,0 %) and island areas (22,7 %), as well as within observed one-year treatment of the whole sample.

Prescribing medications from Croatian list of medications fully or partially covered by Croatian Health Insurance Fund differed among involved physicians (*P*=0,001).

CONCLUSION

Urban, rural and island areas of the South Croatia do not differ by rate of achieving normotension in newly diagnosed hypertensive patients after one-year treatment, and it’s relatively high (~57 %). It's higher than other most significant international results. It potentially referrs to more successful regulation of arterial hypertension in Croatia. It's required to raise physicians' awareness about benefits of fixed-drug combinations in order to increase rate of achieving normotension even more. Differences in total annual cost of treating one newly diagnosed hypertensive patient for the Croatian Health Insurance Fund and prescribing preferences among physicians clearly point to necessary national guidelines for the management of arterial hypertension based on the pharmacoeconomic studies.