

Univerzitet u Novom Sadu

Medicinski fakultet



Ban Milica

**Kardiovaskularni lekovi u vanbolničkim uslovima na teritoriji
Novog Sada – upotreba i racionalnost farmakoterapijske prakse**

Doktorska disertacija

Mentor:

Prof. dr Ana Sabo

Novi Sad, 2015

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj:
RBB

Identifikacioni broj:
IBR

Tip dokumentacije: Monografska publikacija
TD

Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal
TZ

Vrsta rada: Doktorska disertacija
VR

Autor: Milica Ban
AU

Mentor: Prof. dr Ana Sabo
MN

Naslov rada: Kardiovaskularni lekovi u vanbolničkim uslovima na teritoriji
NR Novog Sada-upotreba i racionalnost farmakoterapijske prakse

Jezik publikacije: Srpski (latinica)
JP

Jezik izvoda: Srpski/engleski
JI

Zemlja publikovanja: Republika Srbija
ZP

Uže geografsko područje: Vojvodina
UGP

Godina: 2015.
GO

Izdavač: Autorski reprint
IZ

Mesto i adresa: 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
MS

Fizički opis rada: Broj poglavlja 8, strana 118, tabela 31, grafikona 9,
FO literaturnih navoda 323

Naučna oblast: Medicina
NO

Naučna disciplina: Farmakologija
DI

Predmetna odrednica/ključne reči: farmakoepidemiologija; kardiovaskularni lekovi; upotreba
PO lekova; ambulantno lečenje; pregled upotrebe lekova;
zdravstveno planiranje

UDK 615.22.03(497.113 Novi Sad)

Čuva se: U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
ČU 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Važna napomena:
VN

Izvod:
ID

Zbog visoke stope morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, udeo lekova za terapiju kardiovaskularnih bolesti značajno učestvuje u ukupno utrošenoj količini lekova u svetu. Evidentan je porast potrošnje lekova za kardiovaskularne bolesti. Radi postizanja što je moguće višeg stepena racionalizacije terapije u većini zemalja stručna tela donose farmakoterapijske smernice kako bi se mogućnost pogrešnog lečenja svela na najmanju moguću meru. Na ovaj način lekaru-praktičaru pružena je sigurnost pravilnog izbora i najadekvatnijeg postupka u datim okolnostima.

Ciljevi ovog istraživanja bili su: 1) izračunavanje ukupne vanbolničke potrošnje lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti na teritoriji Novog Sada i njeno poređenje sa propisivanjem u Republici Srbiji i u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom; 2) analiza strukture propisanih lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti (grupa C prema ATC klasifikaciji) po grupama i njeno poređenje sa propisivanjem u Republici Srbiji i u zemljama sa razvijenom

farmakoterapijskom praksom; 3) analiza strukture propisanih lekova po dijagnozama i provera usklađenosti sa farmakoterapijskim smernicama; 4) komparacija propisanih lekova sa morbiditetnom statistikom kardiovaskularnih bolesti; 5) analiza farmakoekonomskih aspekata propisivanja lekova za kardiovaskularne bolesti.

Sprovedeno istraživanje spada u IV fazu kliničkih ispitivanja-farmakoepidemiološko, retrospektivno, opservaciono. Podaci su prikupljeni na osnovu izveštaja iz elektronske baze podataka za period od 6 meseci (01. 01. 2012 – 01. 07. 2012), na teritoriji grada Novog Sada. Na osnovu ovih podataka na teritoriji grada Novog Sada analizirana je upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti na 100% uzorku stanovnika. Ispitivanje se sastojalo iz dva dela. Prvi deo obuhvata prikupljanje, obradu i analizu podataka o ukupno propisanoj količini lekova za kardiovaskularne bolesti na teritoriji grada Novog Sada. U drugom delu istraživanja korišćenjem podataka dobijenih iz državne „Apotheke Novi Sad“ detaljnije je analizirana upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti izdatih na recept. Upotreba lekova analizirana je: prema uzrastu i polu pacijenata, prema dijagnozama za koje su lekovi propisani i prema ceni. Struktura upotrebe lekova po indikacijama za dijagnoze kod kojih je ukupna upotreba propisanih lekova bila veća od 1 DDD/1000stanovnika/dan upoređena je sa postojećim nacionalnim vodičima i sa upotrebom u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom, odnosno sa međunarodnim vodičima. Ovi podaci upoređeni su sa morbiditetnom statistikom na teritoriji grada Novog Sada.

Ukupno propisana količina lekova za kardiovaskularne bolesti u posmatranom periodu iznosila je 399,79 DDD/1000st/dan. Od te količine, preko polovine (201,11DDD/1000st/dan) propisivanih lekova za kardiovaskularne bolesti su lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin, slede blokatori kalcijumskih kanala, zatim blokatori beta-adrenergičkih receptora, a na četvrtom mestu po ukupno propisanoj količini su lekovi za terapiju bolesti srca. Od najčešćih dijagnoza za koje su propisivani lekovi za kardiovaskularne bolesti, najzastupljenije su bile arterijska hipertenzija, a potom ishemijska bolest srca.

Upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti u vanbolničkoj sredini na teritoriji grada Novog Sada (399,79 DDD/1000st/dan) viša je u odnosu na zemlje u okruženju (Hrvatsku, Crnu Goru), a niža u odnosu na zemlje sa razvijenom farmakoterapijskom praksom. U odnosu na zemlje sa razvijenom farmakoterapijskom praksom postoje odstupanja u pogledu strukture propisivanja. Struktura propisivanja lekova za kardiovaskularne bolesti odstupa od važećih nacionalnih vodiča o racionalnoj upotrebi lekova za kardiovaskularne bolesti u Republici Srbiji. Istovremeno struktura propisanih lekova nije u skladu sa morbiditetnom statistikom kardiovaskularnih bolesti prema zvaničnim podacima. Među 10 najčešće propisanih lekova nalaze se i skupi lekovi, koji imaju adekvatne, a mnogo jeftinije paralele. Nedovoljno i neracionalno lečenje kardiovaskularnih bolesti verovatno su jedan od značajnih razloga za visoku smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u Srbiji.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: 27.09.2012
DP

Datum odbrane: _____
DO

Članovi komisije:
KO

Predsednik: Prof. dr Zdenko Tomić, Medicinski fakultet Novi Sad

Član: Prof. dr Silva Dobrić, Vojnomedicinska akademija Beograd

Član: Doc. dr Svetlana Goločorbin-Kon, Medicinski fakultet Novi Sad

Član: Doc. dr Olga Horvat, Medicinski fakultet Novi Sad

Član: Doc. dr Saša Vukmirović, Medicinski fakultet Novi Sad

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
MEDICAL FACULTY OF NOVI SAD**

Key word documentation

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type:

DT

Monograph documentation

Type of record:

TR

Textual printed material

Contents code:

CC

PhD thesis

Author:

AU

Milica Ban

Mentors:

MN

Professor Ana Sabo, MD, PhD

Title:

TI

Cardiovascular drugs in outpatient conditions in Novi Sad –
use and rational pharmacotherapy practice

Language of text:

LT

Serbian

Language of abstract:

LA

Serbian/English

Country of publication:

CP

Republic of Serbia

Locality of publication:

LP

Vojvodina

Publication year: 2015.
PY

Publisher: Author reprint
PU

Publication place: 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
PP

Physical description: Number of chapters 8, pages 118, tables 31, charts 9,
PD references 323

Scientific field: Medicine
SF

Scientific discipline: Pharmacology
SD

Subject/key words: Pharmacoepidemiology; Cardiovascular Agents; Drug
SKW Utilization; Ambulatory Care; Drug Utilization Review;
Health Planning

UDC 615.22.03(497.113 Novi Sad)

Holding data: Library of Medical faculty of Novi Sad,
HD 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Note:
N

Abstract:
AB

Due to high rates of morbidity and mortality from cardiovascular diseases, the share drugs for the treatment of cardiovascular diseases significantly contributes to a total utilization among drugs in the world. There is an evident increase in the consumption of drugs for cardiovascular diseases. In order to achieve as much as possible a higher level of rationalization of therapy in most countries the professional bodies making pharmacotherapeutic guidelines to the possibility of the wrong treatment was reduced to a minimum. In this way, the physician-practitioner provided the security proper selection and the most appropriate procedure in the circumstances.

The objectives of this study were: 1) the calculation of the total outpatient consumption of drugs for the treatment of cardiovascular diseases on the territory of Novi Sad and its comparison with the prescribing in the Republic of Serbia and the countries with developed pharmacotherapeutical practice; 2) analysis of the structure of prescribed drugs for the treatment of

cardiovascular diseases (group C according to the ATC classification) by the groups and its comparison with the prescribing in the Republic of Serbia and the countries with developed pharmacotherapeutical practice 3) analysis of the structure of prescribed drugs per diagnosis and verification of compliance with pharmacotherapeutic guidelines; 4) comparison of prescribed drugs with morbidity statistics cardiovascular diseases; 5) analysis of pharmacoeconomic aspects of prescribing drugs for cardiovascular diseases.

A research conducted among the phase IV clinical trials-pharmacoepidemiological, retrospective observational. Data were collected on the basis of a report from the electronic database for the period of 6 months (01. 01. 2012 - 01. 07. 2012), on the territory of the city of Novi Sad. Based on these data on the territory of the city of Novi Sad analyzed the use of drugs for cardiovascular diseases at 100% sample of the population. The research consisted of two parts. The first part comprises the collection, processing and analysis of data on the total quantity of the prescribed cardiovascular drugs on the territory of the city of Novi Sad. In the second part of this research using data from the public "Pharmacy Novi Sad" is a more detailed analysis of the utilization of drugs for the treatment of cardiovascular diseases of prescription. The utilization of drugs is analyzed: according to the age and sex of patients, in diagnosis for which the drugs prescribed and to the cost. Structure of the use of drugs by indications for diagnosis in which the total utilization of prescribed drugs was greater than 1 DDD/1000inhabitants/day was compared with the existing national guidelines and use in countries with developed pharmacotherapeutical practice, and with international guidelines. These data were compared with morbidity statistics on the territory of the city of Novi Sad.

Total amount of prescribed drugs for cardiovascular diseases in the examined period was 399.79 DDD/1000inh/day. Of this amount, more than half (201.11 DDD/1000inh/day) were drugs acting on the renin-angiotensin system, followed by calcium channel blockers, beta adrenergic receptor blockers, and fourth in total prescribed quantity drugs for treatment of heart diseases. Of the most common diagnosis for which drugs for cardiovascular diseases were prescribed, the most common were arterial hypertension, and then ischemic heart disease.

The use of drugs for cardiovascular diseases in outpatient environment on the territory of the city of Novi Sad (399.79 DDD/1000inh/day) is higher compared to neighboring countries (Croatia, Montenegro), and lower than in countries with developed pharmacotherapeutical practice. Compared to countries with developed pharmacotherapeutical practice there are variations in terms of the structure of prescribing. Structure of prescribing of drugs for cardiovascular diseases deviates from the existing national guidelines on rational use of drugs for cardiovascular diseases in the Republic of Serbia. At the same time the structure of prescribed drugs is not in compliance with morbidity statistics cardiovascular diseases according to official data. Among the 10 most commonly prescribed drugs are costly drugs, that have adequate, and much cheaper parallels. Insufficient and irrational treatment of cardiovascular diseases are probably one of the major reasons for the high mortality from cardiovascular diseases in Serbia.

Accepted on Scientific Board on:
AS

27.09.2012.

Defended:
DE

Thesis Defend Board:
DB

President: Professor Zdenko Tomic, MD, PhD, Medical faculty of Novi Sad

Member: Professor Silva Dobrić, MD, PhD, Military Medical Academy Beograd

Member: Assistant Professor Svetlana Goločorbin-Kon, MD, PhD, Medical faculty of Novi Sad

Member: Assistant Professor Olga Horvat, MD, PhD, Medical faculty of Novi Sad

Member: Assistant Professor Saša Vukmirović, MD, PhD, Medical faculty of Novi Sad

SKRAĆENICE

DDD/1000st/dan	– DDD/1000stanovnika/dan
KVB	– kardiovaskularne bolesti
RAS	– renin-angiotenzin sistem
ACE inhibitori	– inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima
AT II antagonisti	– antagonisti receptora angiotenzina II

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Kardiovaskularne bolesti	1
1.2. Faktori rizika u kardiovaskularnim bolestima	3
1.3. Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti u Srbiji i svetu	4
1.3.1. Morbiditet	4
1.3.2. Mortalitet	6
1.4. Farmakoepidemiologija lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti	8
1.5. Farmakoterapijske smernice za lečenje i prevenciju kardiovaskularnih bolesti	10
2. Ciljevi istraživanja	13
3. Radne hipoteze	13
4. Materijal i metode	14
5. Rezultati	17
5.1. Demografske karakteristike stanovništva	17
5.2. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistem na teritoriji grada Novog Sada	18
5.2.1. Analiza upotrebe lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti po podgrupama	19
5.2.1.1. Podgrupa C01 (lekovi za terapiju bolesti srca)	19
5.2.1.2. Podgrupa C02 (antihipertenzivi)	22
5.2.1.3. Podgrupa C03 (diuretici)	23
5.2.1.4. Podgrupa C04A (periferni vazodilatatori)	24
5.2.1.5. Podgrupa C05 (vazoprotektivi)	25
5.2.1.6. Podgrupa C07 (blokatori beta-adrenergičkih receptora)	25
5.2.1.7. Podgrupa C08 (blokatori kalcijumskih kanala)	26
5.2.1.8. Podgrupa C09 (lekovi koji deluju na renin-angiotenzinski sistem)	27
5.2.1.9. Podgrupa C10 (hipolipemici)	31
5.3. Analiza vanbolničke upotrebe lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti izdatih na recept iz državne „Apoteke Novi Sad“	34
5.3.1. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti izdatih na recept prema uzrastu pacijenata iz državne „Apoteke Novi Sad“	34
5.3.2. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti izdatih na recept prema polu pacijenata iz državne „Apoteke Novi Sad“	36
5.3.3. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti izdatih na recept prema dijagnozama za koje su lekovi propisani iz državne „Apoteke Novi Sad“	37
5.3.3.1. Najčešće dijagnoze, propisana terapija, preporuke nacionalnih vodiča i morbiditetna statistika	39
5.3.4. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti izdatih na recept prema ceni iz državne „Apoteke Novi Sad“	51

6.	Diskusija	53
6.1.	Vanbolnička upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti	53
6.1.1.	Vanbolnička upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti na teritoriji grada Novog Sada i poređenje sa količinom i strukturom upotrebe lekova za kardiovaskularne bolesti u zemljama u okruženju i u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom	54
6.2.	Vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti izdatih na recept iz državne "Apotheke Novi Sad"	83
6.2.1.	Vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti prema polu pacijenata	83
6.2.2.	Vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti prema uzrastu pacijenata	84
6.2.3.	Najčešće dijagnoze, nacionalni vodiči i lečenje u praksi	85
6.2.4.	Vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti prema ceni	98
7.	Zaključci	100
8.	Literatura	101

1. UVOD

1.1. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju veliku i heterogenu grupu oboljenja, koja prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) obuhvata 11 podgrupa (MKB I00-I99), a najčešća oboljenja iz ove grupe bolesti su: arterijska hipertenzija (MKB I10-I15), ishemijska bolest srca (MKB I20-I25), srčana insuficijencija (MKB I40-I43, I50-I52), srčane aritmije (MKB I44-I49) i cerebrovaskularne bolesti (MKB I60-I69).

Pod arterijskom hipertenzijom se podrazumeva stanje u kojima su vrednosti sistolnog krvnog pritiska ≥ 140 mmHg, a dijastolnog krvnog pritiska ≥ 90 mmHg (Nešković i sar., 2012). Prema etiologiji hipertenzija može biti primarna i sekundarna. Kod preko 95% bolesnika u pitanju je primarna (esencijalna) hipertenzija, odnosno hipertenzija kod koje se ne može utvrditi tačan uzrok (Dimković i sar., 2005). Smatra se da u primarnoj hipertenziji značajnu ulogu imaju genetski, nervni i humoralni činioci, kao i preteran unos soli. S druge strane, kod sekundarne hipertenzije moguće je ustanoviti određen organski uzrok bolesti. Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije su: bubrežne, endokrine i neurološke bolesti.

Hipertenzija je jedinstvena bolest po tome što traje čitav život i što je karakteriše odsustvo simptoma sve do uznapredovalih stadijuma kada se javljaju komplikacije. Ovu bolest prate brojne komplikacije, a verovatnoća da do njih dođe zavisi od visine krvnog pritiska i dužine trajanja hipertenzije (Seferović i sar., 2012).

Ishemijsku bolest srca karakteriše nedovoljno snabdevanje miokarda kiseonikom u odnosu na potrebe. U osnovi ishemijske bolesti srca najčešće su organske promene na koronarnim arterijama, a kod 90% slučajeva u pitanju je ateroskleroza sa ili bez rupture aterosklerotskog plaka. Osnovni simptom koji prati pojavu ishemije jeste bol, a kliničke manifestacije obuhvataju pre svega anginu pektoris i akutni infarkt miokarda.

Srčana insuficijencija je smrtonosna i onesposobljavajuća bolest koja spada u velike probleme savremene civilizacije (Seferović i sar., 2012). Najčešće se definiše kao klinički sindrom koji nastaje usled slabosti srčanog mišića da pri normalnom venskom dotoku krvi u srce svojim radom, u mirovanju ili pri fizičkom naporu, snabde organizam dovoljnom količinom krvi neophodnom za normalno funkcionisanje, odnosno normalan metabolizam. Srčana insuficijencija najčešće nastaje zbog različitih bolesti srca poput infarkta miokarda, kardiomiopatije, srčanih mana, oboljenja

perikarda, miokarditisa ili nekih drugih oboljenja, koja naposljetku dovode do oštećenja miokarda. Ovaj sindrom je uzrok 5% svih medicinskih i gerijatrijskih hospitalizacija, naročito kod pacijenata starijih od 65 godina (Marwick i sar., 2010; Borlaug i Paulus, 2011).

Pod terminom aritmija podrazumevamo svaki srčani ritam, koji odstupa od normalnog sinusnog ritma. Aritmija može biti uzrokovana poremećajem u stvaranju impulsa, poremećajem u sprovođenju impulsa i kombinacijom ova dva mehanizma. Sve aritmije prema mestu nastanka i kliničkim manifestacijama mogu se podeliti na pretkomorske i komorske aritmije. Aritmije se mogu javiti povremeno bez vidljivih simptoma kada govorimo o asimptomatskim aritmijama, a mogu biti i simptomatske koje uzrokuju klinički jasne hemodinamske promene i koje zahtevaju adekvatnu terapiju.

Cerebrovaskularne bolesti su poremećaji kod kojih je jedan ili više krvnih sudova mozga primarno oštećen patološkim procesom, a deo mozga ili ceo mozak zbog toga prolazno ili trajno oštećen. Ove bolesti karakteriše visoka učestalost, visok stepen mortaliteta i ozbiljne komplikacije, zbog čega cerebrovaskularne bolesti predstavljaju ne samo medicinski već i socioekonomski problem. Pored visokog stepena mortaliteta, podjednako je važna i činjenica da su ovo oboljenja sa najvećim stepenom invaliditeta. Računa se da se oko polovina svih pacijenata koji prežive akutni moždani udar vrati nekoj vrsti zaposlenja, a da oko 20-30% nije sposobno za preživljavanje bez pomoći drugog lica (Čovičković-Šternić i sar., 2005). Akutni moždani udar je najdramatičnija manifestacija cerebrovaskularnih bolesti. Definiše se kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji naglo nastaje, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom. U zavisnosti od mehanizma nastanka akutni moždani udar može biti ishemijski (znatno češći, nastaje kao posledica okluzije krvnog suda bilo trombozom ili embolijom, javlja se u oko 75- 80% bolesnika), i hemoragijski (nastaje usled pucanja krvnog suda kao posledica ateroskleroze, aneurizme ili arteriovenske malformacije krvnih sudova mozga, javlja se u preostalih 20-25% bolesnika). Bolest karakteriše nagli početak i brzi razvoj fokalnih neuroloških simptoma, a značajno ređe se simptomatologija razvija sporo (Čovičković- Šternić i sar., 2012).

1.2. Faktori rizika u kardiovaskularnim bolestima

Otkako su sedamdesetih godina prošlog veka objavljeni prvi rezultati masovne prospektivne studije u američkom gradu Framingemu, o faktorima koji značajno utiču na pojavu kardiovaskularnih bolesti, ovom problemu posvećen je veliki broj istraživanja u svetu pa i u našoj sredini (Kannel i McLee, 1979; Yusuf i sar., 2001; WHO, 2003; Yusuf i sar., 2004; Nichols i sar., 2012). Rezultati ovih studija ukazuju da brojni faktori utiču na učestalost kardiovaskularnih bolesti, a da se po etiopatogenetskoj ulozi ovi faktori mogu podeliti na nezavisne (ukoliko su prisutni deluju bez obzira na druge okolnosti), predisponirajuće (povećavaju verovatnoću oboljevanja) i uslovne (kod nekih osoba mogu pojačati dejstvo drugih faktora). Najvažniji nezavisni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti su hiperholesterolemija, pušenje i dijabetes. Ostali faktori koji takođe utiču na pojavu ovih bolesti su neadekvatna ishrana, gojaznost i fizička neaktivnost. U novije vreme se sve češće govori i o socioekonomskim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti koji uključuju stres, stepen edukacije, visinu prihoda i zanimanje. Značaj pojedinih faktora rizika varira među regionima i prema polu pacijenata. Uticaj i incidenca faktora rizika kao što su hiperlipidemija i dijabetes raste sa starenjem stanovništva.

Sa praktičnog aspekta naročito u smislu prevencije kardiovaskularnih bolesti, znatno je važnija klasifikacija na promenjive (faktori rizika koji se mogu menjati) i nepromenjive faktore (faktori na koje se ne može uticati - pol, uzrast i nasleđe). Rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti je viši kod muškaraca nego kod žena u premenopauzi, pri čemu je rizik kod žena do četrdeset godina starosti za jednu trećinu manji nego kod muškaraca. Posle menopauze, rizik raste progresivno i izjednačava se, ili čak premašuje rizik kod muškaraca. To povećanje rizika kod žena u postmenopauzi povezano je sa promenama u lipidnom statusu usled smanjenog lučenja estrogenih hormona (Ostojić i sar., 2002).

Mere kojima se može uticati na uklanjanje promenljivih faktora rizika pa time i smanjiti učestalost kardiovaskularnih bolesti su različite i najčešće obuhvataju promene načina života kao i odgovarajuću farmakoterapiju dobro prilagođenu prisutnom faktoru rizika. Modifikacija faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, uključujući i nivo holesterola u krvi, spada u prioritete javnog zdravlja svih zemalja Evrope. Na primer, tokom poslednjih 15 godina, u razvijenim zemljama Evrope i u Sjedinjenim Američkim Državama uspešno je snižen morbiditet i mortalitet od ishemijske bolesti srca, pri čemu je u bar 50% slučajeva sniženje bilo posledica modifikacije ili eliminacije faktora rizika (Zamaklar i sar., 2012).

Najvažniji promenjivi faktori rizika na koje se može uticati lekovima su: hiperholesterolemija, dijabetes melitus i hiperagregabilnost trombocita.

Hiperholesterolemija

Rizik od kardiovaskularnih oboljenja je direktno povezan sa nivoom holesterola u krvi pri čemu je dokazano da lekovi koji snižavaju nivo serumskih lipida mogu značajno smanjiti komplikacije kardiovaskularnih bolesti. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije za 2010. godinu u Evropi procenjena srednja vrednost holesterolemije za muškarce starosti 15 i više godina kretala se između 4,5 mmol/l (Turska, Grčka) i 6,2 mmol/l (Srbija), a za žene između 4,6 mmol/l (Turska, Grčka) i 5,9 mmol/l (Srbija, Norveška, Izrael, Bugarska) (Allender i sar., 2008). Prema rezultatima WHO Monica projekta između 32 populacije u 19 zemalja na tri kontinenta najviša prevalenca hiperholesterolemije za žene je pronađena u Novom Sadu (40%) (Tolonen i sar., 2005). Visok nivo holesterola u krvi može da se snizi promenom ishrane, redukcijom telesne mase, fizičkom aktivnošću, prekidom pušenja, a ukoliko ove mere ne urode plodom moguća je i medikamentozna terapija.

Dijabetes melitus

Dijabetes melitus ne samo da značajno povećava rizik od kardiovaskularnih oboljenja, već pojačava dejstvo i drugih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao što su povišene vrednosti holesterola u krvi, pušenje i gojaznost. Prema rezultatima Interheart case-control studije procenjuje se da pacijenti oboleli od dijabetesa imaju tri puta veći rizik od srčanog udara u odnosu na pacijente koji ne boluju od ove bolesti (Yusaf i sar., 2004).

Hiperagregabilnost trombocita

Hiperagregabilnost trombocita značajno učestvuje u patogenezi ishemijske bolesti srca kao i cerebrovaskularnih bolesti. Iz tog razloga medikamentna antiagregaciona terapija ima veoma značajno mesto u primarnoj i sekundarnoj prevenciji ovih bolesti.

1.3. Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti u Srbiji i svetu

1.3.1. Morbiditet

Prema podacima iz 2012. godine u Srbiji od kardiovaskularnih bolesti boluje 2.076.934 stanovnika, što predstavlja 28,85% od ukupnog broja stanovnika, pri čemu 1.372.360 stanovnika (19,06%) boluje od hipertenzije (Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2013). Smatra se da je arterijska hipertenzija bolest sa najvećom prevalencom u svetu ne samo u grupi kardiovaskularnih bolesti već uopšte. Iako učestalost varira na osnovu geografskih, nacionalnih,

rasnih, polnih ili starosnih kriterijuma ova bolest ima epidemijske razmere. Prevalenca hipertenzije u svetu se kreće od 27,4% u Kanadi, 29,1% u SAD-u (Wolf-Maier i sar., 2003; Nwankwo i sar., 2013), dok se u Evropi prevalenca hipertenzije kreće između 28,4% u Grčkoj do 55,3% u Nemačkoj (Italija 37,7%, Švedska 38,4%, Velika Britanija 38,8%, Hrvatska 44,2%, Španija 46,8%, Finska 48,7%) (Wolf-Maier i sar., 2003; Erceg i sar., 2007, 2012). Relativno niska prevalenca hipertenzije u Srbiji je verovatno posledica nedovoljne indentifikacije svih obolelih pošto se veliki broj obolelih javlja lekaru tek kada se pojave prvi znaci komplikacija. Ovo potvrđuje i podatak da je u 2006. godini prema Finalnom izveštaju i osnovnim rezultatima Istraživanja stanovništva Republike Srbije koje je sproveo Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, prevalenca hipertenzije iznosila 46,5% (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2006).

Zastupljenost ishemijske bolesti srca u Srbiji znatno je niža u poređenju sa hipertenzijom te iznosi 2,56% ukupnog broja stanovnika (184.296 stanovnika), pri čemu je zabeleženo 146.861 pacijenata koji boluju od angine pektoris, a 37.435 pacijenata sa infarktom miokarda (Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, 2013). Prevalenca ishemijske bolesti srca u SAD-u i Engleskoj viša je u poređenju sa Srbijom i iznosi 6,5% sa dvostruko većom zastupljenošću angine pektoris u odnosu na infarkt miokarda (CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2007a; Joint Health Surveys Unit, 2008).

Zastupljenost poremećaja srčanog ritma u Srbiji iznosi 2,05% od ukupnog broja stanovnika (147.581 pacijenata) (Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, 2013). U SAD-u prevalenca ovih poremećaja je gotovo 2,5 puta veća i iznosi 5,30% (14.4 miliona stanovnika)(RightDiagnosis.com, 2013).

Od srčane insuficijencije u Srbiji boluje 1,77% (127.424) stanovnika (Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, 2013). U Španiji prevalenca ovog oboljenja iznosi čak 4,7% (Sayago-Silva i sar., 2013), dok je u Velikoj Britaniji prevalenca znatno niža i iznosi 0,9% za muški i 0,7% za ženski pol (Townsend i sar., 2012). U SAD-u ukupna prevalenca objavljena u 2003. godini iznosila je 2,2% (Redfield i sar., 2003). Razlike u prevalenci srčane insuficijencije moguće je da odražavaju stvarnu razliku, međutim postoji mogućnost da su u pitanju razlike između ispitivanih populacija, a moguće je da su u pitanju i posledice metodoloških osobenosti različitih studija. U prilog ovome govore i rezultati dve studije iz Španije sprovedene 2011. godine pri čemu je prevalenca iznosila 1% u Leridi i 0,69% u Madridu (Galindo Ortego i sar., 2011; Carmona i sar., 2011). Srčana insuficijencija je uzrok najmanje 20% svih hospitalizacija pacijenata starijih od 65 godina (Luknárová i sar., 2007). Procenjuje se da u zemljama Evropske unije oko 2% odraslih boluje

od srčane insuficijencije, dok taj broj raste posle 65 godina starosti na 6-10% (Borlaug i Paulus, 2011; McMurray i sar., 2012).

Od svih bolesti kardiovaskularnog sistema najmanje zastupljene su cerebrovaskularne bolesti pri čemu od ovih bolesti boluje 0,94% stanovništva (67.671 stanovnika). Prema poslednjim dostupnim podacima 39.595 pretrpelo je moždani udar (Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2013). Prevalenca moždanog udara u svetu kreće se između 1,47% u Italiji, 1,7% u Velikoj Britaniji do 2,6% u SAD-u (CDC, 2007b; Scarborough i sar., 2009; D'Alessandro i sar., 2010; CDC, 2012). Poređenje zastupljenosti ovih bolesti otežano je usled razlika između studija.

1.3.2. Mortalitet

Bolesti srca i krvnih sudova su već decenijama unazad vodeći uzrok oboljevanja, radne nesposobnosti, izostajanja sa posla i prevremene smrtnosti (pre 65. godine života) kako u razvijenim zemljama tako i u zemljama u razvoju (Mackay i Mensah, 2004). Na početku 20. veka od kardiovaskularnih bolesti umirao je tek svaki deseti stanovnik, da bi se na početku 21. veka taj broj povećao na 30%. Svake godine od kardiovaskularnih bolesti u svetu umre preko 17 miliona stanovnika (WHO, 2011a), dok samo od akutnog infarkta miokarda oboli preko 6 miliona stanovnika sa smrtnim ishodom kod četvrtine obolelih. Predviđanja su da će do 2020. godine bolesti srca i krvnih sudova postati vodeći uzrok umiranja u svim zemljama, naročito nerazvijenim. Za 2020. godinu predviđa se da će godišnje umirati oko 11 miliona ljudi od ishemijske bolesti odnosno infarkta (WHO World Health Report, 2004). Sve to čini da kardiovaskularne bolesti i danas predstavljaju medicinski problem svetskih razmera i predmet mnogobrojnih istraživanja u svetu.

U 2008. godini više od 17 miliona ljudi u svetu je umrlo od kardiovaskularnih bolesti, od toga je 3 miliona smrtnih slučajeva bilo kod mlađih od 60 godina. Procenat prerane smrti (pre 65. godine života) od kardiovaskularnih bolesti kreće se od 4% u visoko razvijenim zemljama do 42% u zemljama sa niskim prihodima (WHO, 2011a). Procenjuje se da kardiovaskularne bolesti koštaju Evropsku uniju oko 196 milijarde evra godišnje, od toga 54% zbog direktnih troškova zdravstvene zaštite, 24% zbog gubitka produktivnosti i 22% zbog neformalnog zbrinjavanja osoba od ovih bolesti (Nichols i sar., 2012).

U strukturi umiranja od kardiovaskularnih bolesti u svetu, prema procenama Svetske zdravstvene organizacije, ishemijska bolest srca u proseku je zastupljena sa 43%, cerebrovaskularne bolesti sa 33%, a druge bolesti srca sa 24% (Ašanin i sar., 2012). Kako su ishemijska bolest srca i cerebrovaskularne bolesti vodeći uzroci smrti u ovoj grupi bolesti, od kojih umre skoro 17 miliona ljudi širom sveta svake godine, ove dve grupe se nalaze u centru interesovanja većine studija koje se

bave problemom farmakoepidemiologije lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2008; Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ , 2013).

Smrtnost od kardiovaskularnih bolesti je najniža u zemljama zapadne, a najviša u zemljama jugoistočne Evrope (Ostojić i sar., 2002; Hrabak-Žerjavić i sar., 2003). Među evropskim zemljama u tranziciji najviši mortalitet od kardiovaskularnih bolesti je u Srbiji, zatim u Mađarskoj i Hrvatskoj, a najmanji u Sloveniji (Kern i sar., 2005). U Slovačkoj smrtnost od kardiovaskularnih bolesti se kreće do 55% u poređenju sa ostalim bolestima zajedno (Hradec, 2004).

Srbija je među zemljama sa najvećom stopom mortaliteta usled kardiovaskularnih bolesti u svetu. U 2012. godini 53,7% svih smrtnih slučajeva u Srbiji bilo je uzrokovano kardiovaskularnim bolestima (Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2013). Stope incidence akutnog koronarnog sindroma kao najtežeg oblika ishemijske bolesti srca više su na severu Srbije, u Vojvodini, nego u centralnoj Srbiji (Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2010).

U pogledu strukture umiranja od kardiovaskularnih bolesti u Srbiji, postoje izvesne razlike u poređenju sa ostalim zemljama te je u Srbiji dvostruko veći procenat umrlih zbog bolesti iz grupe ostale kardiovaskularne bolesti (48%), a skoro dvostruko manji u grupi ishemijske bolesti srca (23%) (Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2010). Mnogi epidemiolozi smatraju da se veliki broj umrlih od ishemijske bolesti srca sigurno „krije“ u podgrupi umrlih od ostalih kardiovaskularnih bolesti u koju su pogrešno svrstani zbog nedostatka podataka.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije od 2003. do 2012. godine, stopa smrtnosti za kardiovaskularne bolesti u Srbiji se praktično ne menja od 767,0 do 763,6 na 100.000 stanovnika. Pri tome je stopa umiranja od bolesti uzrokovanih povišenim krvnim pritiskom porasla za 90,2%, dok su stope smrtnosti od ishemijske bolesti srca opale za 11%, a od cerebrovaskularnih bolesti za 14,6% (Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2013). Objašnjenja ove zabrinjavajuće pojave su različita, a najčešće se kao razlozi povećanja stope navode prosečna starost stanovništva od 41,6 godine u kombinaciji sa nezdravom ishranom, stresnim načinom života, fizičkom neaktivnošću, pušenjem i unosom alkohola (Sabo i Stanulović, 1988; Janković i sar., 2006; Republički zavod za statistiku, 2012).

Prostora za poboljšanje trenutne situacije svakako ima. Jasni dokazi postoje da je kao rezultat dugoročnog poboljšanja socijalno-ekonomskih uslova, kvaliteta zdravstvene zaštite i promocije zdravih stilova života, tokom poslednje decenije u visokorazvijenim zemljama registrovana tendencija smanjivanja stope umiranja od bolesti srca i krvnih sudova (Gaziano, 2013). Ta pojava još je očiglednija kada se posebno posmatraju razvijene zemlje Zapadne Evrope s jedne (koje imaju

mnogo manju stopu mortaliteta koja se kretala od 99,2-174,9 na 100.000 stanovnika), i zemlje u tranziciji Istočne Evrope s druge strane (sa najvišim stopama smrtnosti zbog KVB u svetu-više od 400 na 100.000 stanovnika) (WHO, 2011b).

1.4. Farmakoepidemiologija lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti

Farmakoepidemiologija je nauka koja se bavi proučavanjem potrošnje, primene i efekata primene lekova na delu populacije, ili celoj populaciji. Glavni cilj praćenja potrošnje jeste ocena racionalnosti primene lekova, ali i identifikacija i analiza problema u odnosu na važnost, uzroke i posledice potrošnje (opravdane ili neopravdane). Praćenje potrošnje lekova korisno je u izradi smernica za dodatna istraživanja koja bi sprečila dalje neadekvatno propisivanje lekova.

Svetsko tržište beleži stalan porast prodaje lekova. U periodu od maja 2003. do aprila 2004. godine porast u korišćenju lekova od 9% zabeležen je na 13 vodećih svetskih tržišta (SAD, Kanada, Nemačka, Francuska, Italija, Velika Britanija, Španija, Japan, Meksiko, Brazil, Argentina, Australija, Novi Zeland) (IMS (Intercontinental Marketing Service), 2005). Prema najnovijim dostupnim podacima u 2012. godini, takođe je zabeležen porast u korišćenju lekova u Srbiji, Crnoj Gori, Hrvatskoj i skandinavskim zemljama (Norveškoj i Finskoj) (Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, 2012; Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012; Radonjić i Đukić, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013; Finnish Medicines Agency, 2013).

Zbog visoke stope morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, udeo lekova za terapiju kardiovaskularnih bolesti značajno učestvuje u ukupno utrošenoj količini lekova u svetu. Evidentan je porast potrošnje lekova za kardiovaskularne bolesti. Finansijski rast potrošnje u Srbiji u 2012. godini u odnosu na 2011. godinu iznosio je 19,46% (Radonjić i Đukić, 2012, 2013). Od zemalja u okruženju, u Hrvatskoj je taj godišnji porast iznosio 2,18%, dok je u Crnoj Gori došlo do pada finansijskih troškova za 26,74% bez obzira na povećanje potrošnje (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012). U Crnoj Gori najveći udeo u potrošnji čine generički lekovi, čije su cene značajno niže nego u zemljama u okruženju, što je uz istovremeni pad njihove cene sigurno uticalo da se u ovom periodu smanji porast finansijskih izdataka (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008). Pored promene utrošene količine lekova menja se i struktura potrošnje lekova za kardiovaskularne bolesti uvođenjem novih klasa lekova, kao i novih indikacija za poznate lekove.

Lekovi za lečenje kardiovaskularnih bolesti već godinama su na čelu po potrošnji u Srbiji, kako po broju DDD/1000st/dan (npr. 526,98 odnosno 42,44% od ukupne potrošnje), kao i po ukupno utrošenim finansijskim sredstvima (176.577.597,48€ odnosno 23,92% ukupnih troškova u 2012. godini) (Radonjić i Đukić, 2013). Koliko je značajno učešće lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema u ukupnoj potrošnji, govori i činjenica da su se tokom perioda od 2010. do 2012. godine među deset najviše upotrebljivanih lekova u Republici Srbiji našla najmanje tri leka iz grupe C (amlodipin, enalapril, ramipril) (Radonjić i Đukić, 2011, 2012, 2013).

Na teritoriji Novog Sada 1985. godine praćena je upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti, za populaciju starosti 25-65 godina, u okviru "MONICA" projekta (Jakovljević i sar., 1988). Prema ovim podacima ukupna upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti iznosila je 155 DDD/1000st/dan. Na lekove „nedokazane kliničke delotvornosti“ odlazilo je čak 40% (60,66 DDD/1000st/dan) od ukupno propisane količine lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti. U ovu grupu lekova ubrajani su: cinarizin, diprofilin, heksobendin, dipiridamol, fosfolipidi, fosfolipidi sa vitaminima, escin, karbohromen, ksantinol nikotinat, prenilamin i dihidroergotoksin. Prema podacima iz 2008. godine upotreba lekova „nedokazane kliničke delotvornosti“ je značajno smanjena (većina od ovih lekova više nije bila u upotrebi) i iznosila je 12,67 DDD/1000st/dan (EACPT, 2011). Lekovi „nedokazane kliničke delotvornosti“ prema navodima proizvođača indikovani su za lečenje cerebralne i periferne insuficijencije i bolesti jetre, međutim u literaturi nema dokazanih kliničkih ispitivanja koja bi dokazala njihovu delotvornost. I pored evidentnog smanjenja u potrošnji lekova iz ove grupe, njihova upotreba je mnogo veća u poređenju sa potrošnjom u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom. Zabrinjavajuća je činjenica da je u Srbiji u 2012. godini ukupna potrošnja lekova „nedokazane kliničke delotvornosti“ iznosila čak 6,9 DDD/1000st/dan (što je bilo značajno manje u odnosu na 2011. godinu-15,27 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2012, 2013), dok se u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom kretala od samo 0,12 DDD/1000st/dan Norveška-0,28 DDD/1000st/dan Finska (Norwegian Institute for Public Health, 2013; Finnish Medicines Agency, 2013).

Mada je teško povući jasnu granicu između potrošnje lekova za pojedinačne dijagnoze, najveći deo utrošenih lekova u grupi C pripada lekovima za terapiju hipertenzije. Od antihipertenziva u Srbiji najviše se koriste monokomponentni inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), znatno manje blokatori kalcijumskih kanala i beta-adrenergički blokatori. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima su ostvarili i najveće učešće u potrošnji lekova iz grupe C, sa udelom oko 40% od ukupne potrošnje grupe C u periodu od 2010.-2012. godine (Radonjić i Đukić, 2011, 2012, 2013). Značajno je istaći da je potrošnja lekova iz grupe hipolipemika od 2010.-2012. godine smanjena 1,34

puta (35,07 DDD/1000st/dan-26,21 DDD/1000st/dan), dok je u 2011. godini bila još manja (19,04 DDD/1000st/dan). Na prvom mestu po potrošnji tokom 2010. i 2011. godine nalazio se enalapril (koji je tokom 2010. godine bio lek sa najvećom potrošnjom od svih lekova koji su se našli u prometu), a tokom 2012. godine ramipril (Radonjić i Đukić, 2011, 2012, 2013).

1.5. Farmakoterapijske smernice za lečenje i prevenciju kardiovaskularnih bolesti

Radi postizanja što je moguće višeg stepena racionalizacije terapije u većini zemalja stručna tela donose farmakoterapijske smernice kako bi se mogućnost pogrešnog lečenja svela na najmanju moguću meru. Rezultati farmakoepidemioloških studija predstavljaju značajan izvor podataka u izradi i korekciji farmakoterapijskih smernica. Nakon stupanja na snagu smernica vrši se njihova periodična provera na osnovu uporedne analize epidemioloških podataka o bolestima i podataka o potrošnji lekova.

U Republici Srbiji u okviru projekta Ministarstva zdravlja, objavljen je i uveden u kliničku praksu veći broj nacionalnih vodiča i farmakoterapijskih smernica.

U Republici Srbiji trenutno su dostupni sledeći vodiči:

1. Farmakoterapijske smernice za lečenje i prevenciju arterijske hipertenzije
2. Farmakoterapijske smernice za lečenje i prevenciju ishemijske bolesti srca
 - Lečenje i prevencija stabilne angine
 - Lečenje i prevencija akutnog koronarnog sindroma
3. Farmakoterapijske smernice za lečenje i prevenciju srčane insuficijencije
4. Farmakoterapijske smernice za lečenje i prevenciju cerebrovaskularnih bolesti
5. Farmakoterapijske smernice za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja

Na ovaj način lekaru-praktičaru pružena je sigurnost pravilnog izbora i najadekvatnijeg postupka u datim okolnostima.

Prema preporukama „Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za arterijsku hipertenziju“ (Nešković i sar., 2012) u terapiji arterijske hipertenzije kao lekovi prvog izbora preporučuju se: tiazidni diuretici, kalcijumski antagonisti, ACE inhibitori, AT II antagonisti i beta-adrenergički blokatori. Kao lekovi drugog izbora navode se alfa-blokatori i antihipertenzivi sa centralnim dejstvom. Poželjne su kombinacije antihipertenziva (modifikovano prema evropskim preporukama za lečenje hipertenzije (Mancia i sar., 2007a; Mancia i sar., 2009)): kombinacije ACE inhibitora i tiazidnih diuretika, ACE inhibitora i kalcijumskih antagonista, kalcijumskih antagonista i tiazidnih diuretika, kalcijumskih antagonista i AT II antagonista, AT II antagonista i tiazidnih diuretika. Kod

mlađih pacijenata na osnovu pridruženih stanja, kontraindikacija i predhodnih iskustava sa terapijom bira se neki od lekova iz pet glavnih grupa. U slučaju da je arterijska hipertenzija udružena sa povećanim tonusom simpatikusa, povećanim minutnim volumenom ili tahikardijom, prednost se daje beta-adrenergičkim blokatorima (Nešković i sar., 2012). Kod starijih pacijenata, postoje specifičnosti u odnosu na mlađi uzrast. Prednost u lečenju izolovane sistolne hipertenzije, koja je česta kod starijih pacijenata, daje se tiazidnim diureticima (posebno indapamidom), kalcijumskim antagonistima i ACE inhibitorima. Često je potrebno terapiju hipertenzije prilagoditi drugim oboljenjima kardiovaskularnog i drugih organskih sistema, koja su česta u ovoj populaciji (Nešković i sar., 2012).

Prema preporukama „Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijske bolesti srca“ (Ašanin i sar., 2012) u terapiji ishemijske bolesti srca preporučuju se: beta-adrenergički blokatori, ACE inhibitori, statini, antiagregacioni lekovi (prevažodno acetil salicilna kiselina), kalcijumski antagonisti, svi antihipertenzivi i vazodilatatori. Blokatore angiotenzinskih receptora treba razmotriti kod pacijenata koji ne tolerišu ACE inhibitore. Ukoliko bolesnik ne toleriše statine, preporučuje se primena fibrata i omega 3 masnih kiselina. Ako bolesnik ima jasne kontraindikacije za primenu acetil salicilne kiseline, preporučuje se upotreba klopidoigrela.

Prema preporukama „Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije“ (Seferović i sar., 2012) u terapiji srčane insuficijencije kao lekovi prvog izbora preporučuju se ACE inhibitori (ili AT II antagonisti ako se ACE inhibitori ne tolerišu) i beta-adrenergički blokatori. Diuretici se primenjuju za smanjenje simptoma/znakova kongestije. Opšte je prihvaćeno da kombinacija ACE inhibitora, beta-adrenergičkih blokatora i diuretika ima najbolji klinički efekat i treba je primeniti što je pre moguće nakon postavljanja dijagnoze. Antagonisti mineralokortikoidnih/aldosteronskih receptora se preporučuju kod perzistentnih simptoma i sistolne srčane insuficijencije $\leq 35\%$ uprkos lečenju ACE inhibitorima (ili AT II antagonistima kod netolerancije) i beta-adrenergičkim blokatorima u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta. Kao alternativna terapija preporučuju se: AT II antagonisti (alternativa za bolesnike koji ne podnose ACE inhibitore), ivabradin, digitalis, kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata, omega-3 polinezasićene masne kiseline.

Prema preporukama „Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za ishemijski moždani udar“ (Čovićković- Šternić i sar., 2012) u sekundarnoj prevenciji moždanog udara preporučuju se antitrombotski lekovi (antiagregacioni lekovi i oralni antikoagulansi), a neophodno je i optimalno lečenje vaskularnih faktora rizika (arterijske hipertenzije, dijabetes melitusa i dislipidemija). Kao antiagregacioni lekovi navode se acetil salicilna kiselina, tiklopidin, klopidoigrel i kombinacija aspirin/dipiridamol. Oralna antikoagulantna terapija (varfarin) indikovana je nakon akutnog

ishemijskog moždanog udara udruženog sa atrijskom fibrilacijom, bilo paroksizmalnog ili permanentnog tipa.

Osnovni uzrok kardiovaskularnih bolesti u 95% slučajeva je ateroskleroza, a simptomi se javljaju kada je proces u odmakloj fazi. Postoji opšti konsenzus da su povišene vrednosti lipida u krvi među najvažnijim faktorima rizika za razvoj ateroskleroze.

Postojeće preporuke o lečenju lipidskih poremećaja zasnovane su na osnovu utvrđenog broja faktora rizika i procenjenog ukupnog rizika za razvoj budućih fatalnih kardiovaskularnih bolesti. Prema Evropskim preporukama obavezno medikamentno lečenje se uvodi kod osoba sa procenjenim rizikom $\geq 5\%$ i nivoom ukupnog holesterola ≥ 5 mmol/l i LDL -holesterola ≥ 3 mmol/l. Ciljne vrednosti lečenja su do nivoa ukupnog holesterola $< 4,5$ mmol/l i LDL holesterola $< 2,5$ mmol/l (Zamaklar i sar., 2011).

Prema evropskim preporukama u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti neophodno je da se postigne LDL-holesterol $< 2,5$ mmol/l, a ukupni-holesterol $< 4,5$ mmol/l. Medikamentnu terapiju treba sprovoditi kada nema odgovarajućeg odgovora na primenjenu dijetnu ishranu i promenu životnih navika ni posle tri meseca lečenja. Svaka grupa lekova karakteriše se određenom efikasnošću u korigovanju lipidskih poremećaja i to određuje njihovu upotrebljivost. Izbor medikamentne terapije lipidskih poremećaja zavisi ne samo od tipa i težine poremećaja, nego i od procenjenog ukupnog kardiovaskularnog rizika (Zamaklar i sar., 2011). U terapiji hiperholesterolemija preporučuju se statini, sekvestranati žučnih kiselina (smole), ezetimib i derivati nikotinske kiseline (niacin i niaspan). Osnovne dve grupe lekova koje se preporučuju u lečenju povišenih vrednosti triglicerida su fibrati i derivati nikotinske kiseline (niacin i niaspan).

Nacionalne preporuke za lečenje poremećaja ritma srca ne postoje. Prema inostranim vodičima „ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death“ (Zipes i sar., 2006) i ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias iz 2003. godine (Blomström-Lundqvist i sar., 2003) u terapiji poremećaja ritma srca koristi se pet grupa antiaritmika. I. grupa-blokatori natrijumskih kanala (hinidin, prokainamid, dizopiramid, meksiletin, flekainid, propafenon), II. grupa-beta-adrenergički blokatori, III. grupa-lekovi koji produžuju akcioni potencijal (amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid-dva poslednja nisu registrovana kod nas), IV. grupa-antagonisti kalcijuma (verapamil i diltiazem) i V. grupa-digoksin, adenozin.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U istraživanju su postavljeni sledeći ciljevi:

1. Izračunavanje ukupne vanbolničke potrošnje lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti na teritoriji Novog Sada i njeno poređenje sa propisivanjem u Republici Srbiji i u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom.
2. Analiza strukture propisanih lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti (grupa C prema ATC klasifikaciji) po grupama i njeno poređenje sa propisivanjem u Republici Srbiji i u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom.
3. Analiza strukture propisanih lekova po dijagnozama i provera usklađenosti sa farmakoterapijskim smernicama.
4. Komparacija propisanih lekova sa morbiditetnom statistikom kardiovaskularnih bolesti.
5. Analiza farmakoeкономskih aspekata propisivanja lekova za kardiovaskularne bolesti.

3. RADNE HIPOTEZE

U istraživanju su testirane sledeće hipoteze:

1. Ukupna vanbolnička upotreba lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti na teritoriji Novog Sada u skladu je sa propisivanjem u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom.
2. Struktura propisanih lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti u skladu je sa propisivanjem u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom.
3. Struktura propisanih lekova po dijagnozama u skladu je sa farmakoterapijskim smernicama (preporukama) za terapiju pojedinih bolesti.
4. Struktura propisanih lekova po grupama u skladu je sa morbiditetnom statistikom kardiovaskularnih bolesti.
5. Struktura propisanih lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti predstavlja najisplativiji izbor lekova sa aspekta države.

4. MATERIJAL I METODE

Sprovedeno istraživanje spada u IV fazu kliničkih ispitivanja - farmakoepidemiološko, retrospektivno, opservaciono.

Grad Novi Sad obuhvata dve gradske opštine: Gradsku opštinu Novi Sad (čine je Novi Sad i 10 prigradskih naselja: Begeč, Budisava, Veternik, Kać, Kisač, Kovilj, Rumenka, Stepanovićevo, Futog i Čenej) i Gradsku opštinu Petrovaradin (čine je Petrovaradin i 4 prigradska naselja: Bukovac, Stari Ledinci, Ledinci, Sremska kamenica) i opštinu Sremski Karlovci.

Podaci su prikupljeni nakon dobijanja saglasnosti za dobijanje podataka o šestomesečnoj potrošnji lekova za kardiovaskularne bolesti za period od 01.01.2012.-01.07.2012. godine od strane vlasnika/direktora svih privatnih i državnih apoteka, kao i dobijanja saglasnosti Etičke komisije Medicinskog fakulteta za sprovođenje istraživanja.

Iz elektronske baze podataka generisani su izveštaji iz svih apoteka koji su sadržali potrošnju svih lekova izdatih u posmatranom periodu (zaštićena i nezaštićena imena, oblik, jačinu kao i broj potrošenih pakovanja). Iz državne „Apoteke Novi Sad” dobijeni su detaljniji izveštaji o potrošnji lekova za lečenje KVB izdatih na recept. Izveštaji su obuhvatali upotrebu datih lekova i prema polu i uzrastu pacijenata, prema dijagnozama za koje su lekovi propisani kao i prema ceni. Na osnovu ovih podataka na teritoriji grada Novog Sada analizirana je upotreba lekova za KVB na 100% uzorku stanovnika.

U prvom delu istraživanja analizirani su svi podaci za lečenje KVB, koji su izdati u državnim i privatnim apotekama. Propisana količina lekova izražena je brojem definisanih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000st/dan). Ukupno propisana količina i struktura propisanih lekova za lečenje KVB na teritoriji grada Novog Sada poređena je sa količinom i strukturom propisanih lekova u Srbiji, zemljama u okruženju (Crnoj Gori i Hrvatskoj) i zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom.

Dobijeni podaci su obrađeni ATC-DDD metodologijom. Kod praćenja potrošnje lekova koristi se jedinstveni sistem obeležavanja lekova pod nazivom Anatomsko-terapijsko-hemijska (Anatomical Therapeutic Chemical – ATC) klasifikacija. U pitanju je jedinstvena klasifikacija lekova utvrđena od strane Grupe za primenu lekova Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization – WHO). Ova klasifikacija zasniva se na šifri od sedam slovno-brojčanih znakova koji označavaju svaku supstancu ili, kod kombinovanih lekova, svaki kombinovani pripravak lekova u prometu.

U anatomsko-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji, aktivne supstance su podeljene prema organu ili organskom sistemu na koji ispoljavaju svoje delovanje, farmakološkim i hemijskim osobinama. Lekovi su klasifikovani u grupe prema 5 nivoa klasifikacije:

Nivo 1 – anatomski, označen velikim latiničnim slovom prema kome su lekovi podeljeni u 14 osnovnih grupa

Nivo 2 – terapijska grupa, označena sa dva arapska broja

Nivo 3 i 4 – hemijska/farmakološka/terapijska podgrupa – označena sa 2 latinična slova

Nivo 5 – hemijska supstanca-označena sa dva arapska broja.

Na primeru leka lovastatin obeležavanje prema anatomsko-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji bi se sprovelo na sledeći način:

Nivo 1 C – lekovi za bolesti kardiovaskularnog sistema

Nivo 2 C10 – hipolipemijska sredstva

Nivo 3 i 4 C10AA – inhibitori HMG CoA reduktaze

Nivo 5 C10AA01 – lovastatin.

Pošto se ista aktivna supstanca nekad koristi za više indikacija, u zavisnosti od indikacijskog područja primene, kodovi anatomsko-terapijsko-hemijske klasifikacije za istu aktivnu supstancu su različiti. Tako na primer terazosin ima 2 anatomsko-terapijsko-hemijska koda u zavisnosti od toga za koju indikaciju se primenjuje: C02CA02 (kardiologija-lečenje povišenog krvnog pritiska), G04CA03 (urologija-lečenje hiperplazije prostate).

Za farmakoepidemiološko praćenje potrošnje lekova kao statistički parametar za procenu obima potrošnje koristi se definisana dnevna doza (DDD), koja podrazumeva dogovorno utvrđenu prosečnu dnevnu dozu određenog leka koja se najčešće koristi za najčešću indikaciju kod odraslih osoba. Potrebno je naglasiti da definisana dnevna doza nije preporučena terapijska doza, već je u pitanju jedinica mere. Ova jedinica je nezavisna od cene, veličine pakovanja, zaštićenog imena pa čak i farmaceutskog oblika leka, što omogućava poređenje dobijenih rezultata u vremenu i u različitim geografskim sredinama (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013).

Kad je to moguće definisana dnevna doza se izražava kao masa aktivne supstance (gram, miligram, mikrogram, mmol), a kada ne postoji takva mogućnost (npr. za kombinovane preparate), za definisanu dnevnu dozu se uzima određeni broj pojedinačnih formulacija tableta, kapsula, tuba, i sl., što se označava kao jedinična doza (unit dose – UD) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013).

Vanbolnička upotreba lekova se izražava kao broj definisanih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000st/dan), dok se u bolničkim uslovima upotrebljena količina lekova izražava kao broj definisanih dnevnih doza na 100 bolesničko-opskrbnih dana (DDD/100/BOD) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013).

U drugom delu istraživanja korišćenjem podataka dobijenih iz državne „Apoteke Novi Sad“ detaljnije je analizirana upotreba lekova za lečenje KVB izdatih na recept. Upotreba lekova analizirana je:

- prema uzrastu i polu pacijenata
- prema dijagnozama za koje su lekovi propisani
- prema ceni.

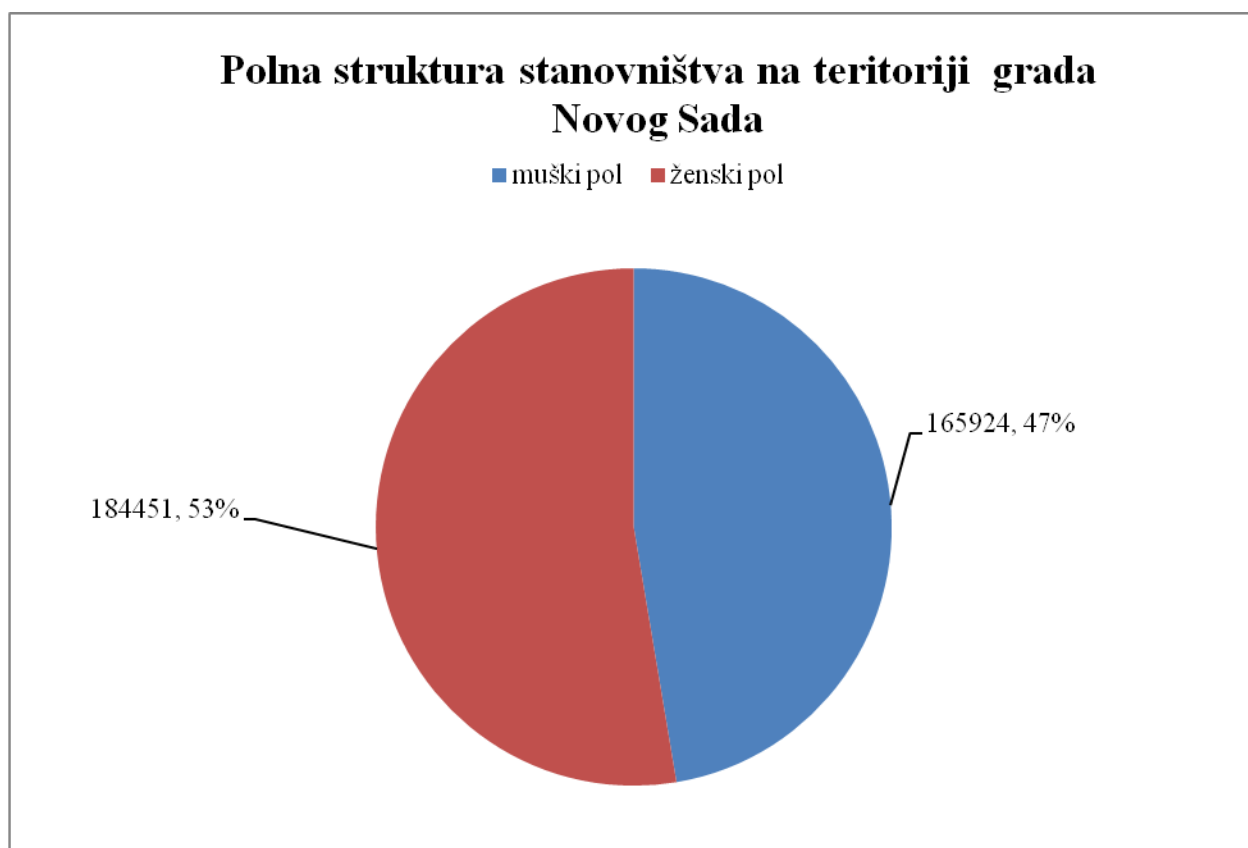
Struktura upotrebe lekova po indikacijama za dijagnoze kod kojih je ukupna upotreba propisanih lekova bila veća od 1 DDD/1000st/dan upoređena je sa postojećim nacionalnim vodičima (nacionalni vodič za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije, ishemijske bolesti srca, srčane insuficijencije, ishemijskog moždanog udara, nacionalni vodič za prevenciju cerebrovaskularnih bolesti) i sa upotrebom u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom, odnosno sa međunarodnim vodičima (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death, ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). Ovi podaci upoređeni su sa morbiditetnom statistikom na teritoriji grada Novog Sada.

Rezultati su prikazani tabelarno i u obliku grafikona. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza, metode za ispitivanje zavisnosti.

5. REZULTATI

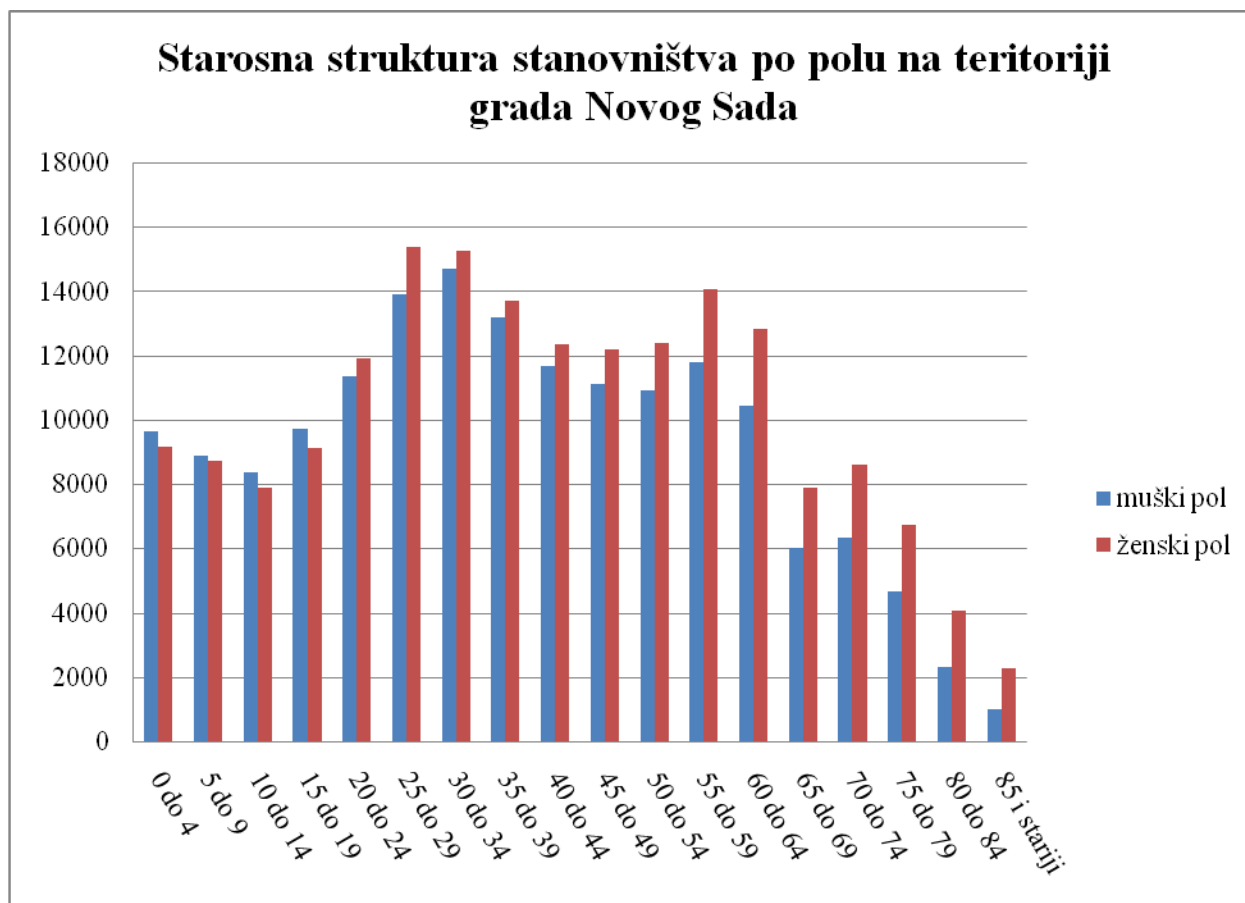
5.1. Demografske karakteristike stanovništva

Na teritoriji grada Novog Sada (koji obuhvata Novi Sad, Petrovaradin, 14 prigradskih naselja i opštinu Sremski Karlovci (teritorija koju obuhvata državna apotekarska organizacija “Apoteka Novi Sad”)), prema podacima iz 2011. godine živi 350.375 stanovnika (grafikon 1). Od toga, 165.924 (47%) je muškaraca, a 184.451 (53%) žena (grafikon 1).



Grafikon 1. Polna struktura stanovništva na teritoriji grada Novog Sada

Prosečna starost stanovništva iznosi 41,07 godinu. Najbrojniju grupaciju čine osobe starosti od 20–64 godine to jest radno sposobno stanovništvo. U starosnim grupama do 19 godina brojnije su osobe muškog pola. U preostalim starosnim grupama stanovništva brojnije su osobe ženskog pola (grafikon 2).



Grafikon 2. Starosna struktura stanovništva po polu na teritoriji grada Novog Sada

5.2. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema na teritoriji grada Novog Sada

Ukupna vanbolnička upotreba lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema (grupa C po ATC klasifikaciji) na teritoriji grada Novog Sada u ispitivanom periodu iznosila je 399,79 DDD/1000st/dan, što predstavlja 100% upotrebu lekova za kardiovaskularne bolesti na ovom području (tabela 1). Od te količine, preko polovine ili 50,31% (201,11 DDD/1000st/dan) upotrebljenih lekova su lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin. Sledeći po upotrebljenoj količini bili su blokatori kalcijumskih kanala sa 74,15 DDD/1000st/dan (18,55%), zatim blokatori beta-adrenergičkih receptora sa 47,03 DDD/1000st/dan (11,77%), a na četvrtom mestu po ukupnoj upotrebljenoj količini našli su se lekovi za terapiju bolesti srca sa 30,08 DDD/1000st/dan (7,52%).

Tabela 1. Ukupna vanbolnička upotreba lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema na teritoriji grada Novog Sada u periodu od 01.01.2012 do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

Podgrupe lekova za lečenje KVB	DDD/1000st/dan	
	N	%
C01 Lekovi za terapiju bolesti srca	30,08	7,52
C02 Antihipertenzivi	2,69	0,67
C03 Diuretici	18,62	4,65
C04A Periferni vazodilatatori	3,44	0,86
C05 Vazoprotektivi	1,30	0,33
C07 Blokatori beta-adrenergičkih receptora	47,03	11,77
C08 Blokatori kalcijumskih kanala	74,15	18,55
C09 Lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin	201,11	50,31
C10 Hipolipemici	21,37	5,35
UKUPNO C GRUPA	399,79	100,00

5.2.1. Analiza upotrebe lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti po podgrupama

5.2.1.1. C01 – lekovi za terapiju bolesti srca

Ukupna vanbolnička upotreba lekova za terapiju bolesti srca (podgrupa C01) iznosila je 30,08 DDD/1000st/dan. Najčešće su propisivani vazodilatatori u terapiji bolesti srca sa 17,00 DDD/1000st/dan (56,52%) i antiaritmici grupe I i III sa 7,10 DDD/1000st/dan (23,60%). Treće i četvrto mesto po učestalosti zauzimali su srčani glikozidi sa 3,39 DDD/1000st/dan (11,27%) i ostali preparati u terapiji bolesti srca sa 2,59 DDD/1000st/dan (8,61%), dok su stimulansi srčanog rada isključujući srčane glikozide bili zastupljeni u zanemarljivoj količini (tabela 2).

Tabela 2. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C01 (lekovi za terapiju bolesti srca) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	%
C01A	Srčani glikozidi	3,39	11,27
C01B	Antiaritmici grupe I i III	7,10	23,60
C01C	Stimulansi srčanog rada isključujući srčane glikozide	0,000	0,000
C01D	Vazodilatatori u terapiji bolesti srca	17,00	56,52
C01EB	Ostali preparati u terapiji bolesti srca	2,59	8,61
UKUPNO		30,08	100,00

C01A – srčani glikozidi

Iz podgrupe C01A - srčani glikozidi, u posmatranom periodu zabeležena je upotreba samo digoksina, koja je iznosila 3,39 DDD/1000st/dan (tabela 3).

Tabela 3. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C01A (srčani glikozidi) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C01AA	GLIKOZIDI DIGITALISA	3,39	100,00
C01AA05	digoksin	3,39	100,00
UKUPNO		3,39	100,00

C01B – antiaritmici grupe I i III

Iz svake podgrupe korišćen je samo jedan antiaritmik - na prvom mestu po upotrebi bio je propafenon sa 4,96 DDD/1000st/dan (69,91%), na drugom amiodaron sa 2,14 DDD/1000stan./dan (30,09%), a na trećem lidokain sa 0,001 DDD/1000st/dan (0,01%) (tabela 4).

Tabela 4. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C01B (antiaritmiци grupe I i III) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C01BB	ANTIARITMICI, GRUPA I B	0,001	0,01
C01BB01	lidokain	0,001	0,01
C01BC	ANTIARITMICI, GRUPA I C	4,96	69,91
C01BC03	propafenon	4,96	69,91
C01BD	ANTIARITMICI, GRUPA III	2,14	30,09
C01BD01	amiodaron	2,14	30,09
UKUPNO		7,10	100,00

C01D – vazodilatatori u terapiji bolesti srca

Od vazodilatatora u terapiji bolesti srca, najviše su bili zastupljeni izosorbid mononitrat sa 6,03 DDD/1000st/dan (35,47%), molsidomin sa 5,07 DDD/1000st/dan (29,82%) i pentaeritritol tetranitrat sa 4,42 DDD/1000st/dan (26,00%) (tabela 5).

Tabela 5. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C01D (vazodilatatori u terapiji bolesti srca) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C01DA	ORGANSKI NITRATI	11,93	70,18
C01DA02	gliceriltrinitrat	0,70	4,12
C01DA02	pentaeritritol tetranitrat	4,42	26,00
C01DA02	izosorbid dinitrat	0,78	4,59
C01DA02	izosorbid mononitrat	6,03	35,47
C01DX	OSTALI VAZODILATATORI U TERAPIJI BOLESTI SRCA	5,07	29,82
C01DX12	molsidomin	5,07	29,82
UKUPNO		17,00	100,00

C01EB – ostali preparati u terapiji bolesti srca

U podgrupi ostalih preparata u terapiji bolesti srca, najviše je bio zastupljen trimetazidin sa udelom od 99,63% u ukupno propisanoj količini ovih lekova sa 2,58 DDD/1000st/dan (tabela 6).

Tabela 6. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C01EB (ostali preparati u terapiji bolesti srca) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Ime leka	DDD/1000st/dan	
		N	%
C01EB15	trimetazidin	2,58	99,63
C01EB17	ivabradin	0,01	0,06
UKUPNO		2,59	100,00

5.2.1.2. C02 – antihipertenzivi

Ukupna vanbolnička upotreba antihipertenziva (podgrupa C02) iznosila je 2,69 DDD/1000st/dan (0,67% ukupno propisane količine lekova za kardiovaskularne bolesti). Najčešće su propisivani antiadrenergici centralnog delovanja (2,22 DDD/1000st/dan (82,53%)), dok antiadrenergici sa perifernim delovanjem (0,47 DDD/1000st/dan (17,47%)) imaju manji udeo upotrebe u ovoj podgrupi. Najčešće propisivani antihipertenziv bio je metildopa sa 2,22 DDD/1000st/dan (82,53%). Na drugom mestu se nalazi doksazosin sa 0,36 DDD/1000st/dan (13,38%), treće mesto pripada terazosinu sa 0,11 DDD/1000st/dan (4,09%), dok je urapidil propisivan u zanemarljivoj količini (tabela 7).

Tabela 7. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C02 (antihipertenzivi) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C02A	ANTIADRENERGICI CENTRALNOG DELOVANJA	2,22	82,53
C02AB02	metildopa	2,22	82,53
C02C	ANTIADRENERGICI SA PERIFERNIM DELOVANJEM	0,47	17,47
C02CA	ANTAGONISTI ALFA ADRENERGIČKIH	0,47	17,47
C02CA04	doksazosin	0,36	13,38
C02CA06	urapidil	0,00	0,01
C02CA20	terazosin	0,11	4,09
UKUPNO		2,69	100,00

5.2.1.3. C03 – diuretici

Ukupna vanbolnička upotreba diuretika (podgrupa C03) iznosila je 18,62 DDD/1000st/dan (4,65% ukupno propisane količine lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema). Najveći procenat od 31,20% (5,81 DDD/1000st/dan) odnosio se na upotrebu kombinacije tiazida i diuretika koji štede kalijum, od čega se veći udeo od 19,50% odnosi na upotrebu kombinacije metiklotiazida sa amiloridom sa 3,63 DDD/1000st/dan. Na drugom mestu po potrošnji bili su predstavnici slabih diuretika (isključujući tiazide) tj. indapamid sa 4,77 DDD/1000st/dan (25,62%). Diuretici Henleove petlje zauzimaju treće mesto sa 3,67 DDD/1000st/dan (19,71%). Od toga, furosemid sa 2,53 DDD/1000st/dan (13,59%) je najčešće korišćen. Tiazidi zauzimaju četvrto mesto u ovoj podgrupi sa 2,70 DDD/1000st/dan (14,50%), a jedini propisivani lek bio je hidrohlorotiazid (tabela 8).

Tabela 8. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C03 (diuretici) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C03A	SLABI DIURETICI, TIAZIDI	2,70	14,50
C03AA	TIAZIDI, MONOKOMPONENTNI	2,70	14,50
C03AA03	hidrohlorotiazid	2,70	14,50
C03B	SLABI DIURETICI, ISKLJUČUJUĆI TIAZIDE	4,77	25,62
C03BA11	indapamid	4,77	25,62
C03C	DIURETICI HENLEOVE PETLJE	3,67	19,71
C03CA01	furosemid	2,53	13,59
C03CA02	bumetanid	1,10	5,91
C03CA04	torasemid	0,04	0,21
C03D	DIURETICI KOJI ŠTEDE KALIJUM	1,67	8,97
C03DA	ANTAGONISTI ALDOSTERONA	1,67	8,97
C03DA01	spironolakton	1,67	8,97
C03DA04	eplerenon	0,00	0,02
C03E	KOMBINACIJE DIURETIKA KOJI ŠTEDE KALIJUM SA OSTALIM DIURETICIMA	5,81	31,20
C03EA	TIAZIDI I DIURETICI KOJI ŠTEDE KALIJUM	5,81	31,20
C03EA01	hidrohlorotiazid, amilorid	2,18	11,71
C03EA12	metiklotiazid, amilorid	3,63	19,50
UKUPNO		18,62	100,00

5.2.1.4. C04A – periferni vazodilatatori

Ukupna vanbolnička upotreba perifernih vazodilatatora (podgrupa C04A) iznosila je 3,44 DDD/1000st/dan (0,86% ukupno propisane količine lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema). U okviru podgrupe C04A upotreba predstavnika derivata purina tj. pentoksifilina, iznosila je 2,24 DDD/1000st/dan (65,18%), dok je upotreba ergot alkaloida iznosila ukupno 1,20 DDD/1000st/dan (34,82%). Dihidroergotoksin je češće korišćen ergot alkaloid sa 1,07 DDD/1000st/dan (31,20%) od nicergolina sa 0,13 DDD/1000st/dan (3,62%) (tabela 9).

Tabela 9. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C04A (periferni vazodilatatori) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C04AD	DERIVATI PURINA	2,24	65,18
C04AD03	pentoksifilin	2,24	65,18
C04AE	ERGOT ALKALOIDI	1,20	34,82
C04AE01	dihidroergotoksin	1,07	31,20
C04AE02	nicergolin	0,13	3,62
UKUPNO		3,44	100,00

5.2.1.5. C05 – vazoprotektivi

Ukupna vanbolnička upotreba vazoprotektiva (podgrupa C05) iznosila je 1,30 DDD/1000st/dan (svega 0,33% od ukupno propisane količine lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema) (tabela 10). U okviru podgrupe C05 bila su zastupljena samo sredstva za stabilizaciju kapilara sa 1,30 DDD/1000st/dan, pri čemu je kombinacija diosmina i hesperidina imala udeo od preko 80% u ukupno propisanoj količini ovih lekova sa 1,04 DDD/1000st/dan (tabela 10).

Tabela 10. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C05 (vazoprotektivi) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C05C	SREDSTVA ZA STABILIZACIJU KAPILARA	1,30	100,00
C05CA03	diosmin	0,25	19,12
C05CA04	trokserutin	0,00	0,01
C05CA53	diosmin i hesperidin	1,04	80,15
C05CA53	heptaminol, troksemin, ekstrakt ginko biloba	0,01	0,74
UKUPNO		1,30	100,00

5.2.1.6. C07 – blokatori beta-adrenergičkih receptora

Ukupna vanbolnička upotreba beta-adrenergičkih blokatora (podgrupa C07) iznosila je 47,03 DDD/1000st/dan (tabela 11). Najčešće su propisivani selektivni beta-adrenergički blokatori (42,03

DDD/1000st/dan (89,37%)), dok alfa- i beta-adrenergički blokatori (2,55 DDD/1000st/dan (5,42%)), neselektivni beta-adrenergički blokatori (1,33 DDD/1000st/dan (2,83%)) kao i selektivni beta-adrenergički blokatori u kombinaciji sa tiazidima (1,12 DDD/1000st/dan (2,38%)) imaju manji udeo upotrebe u ovoj podgrupi. Najčešće propisivani beta-adrenergički blokatori bili su metoprolol sa 24,91 DDD/1000st/dan (52,97%) i bisoprolol sa 9,25 DDD/1000st/dan (19,67%) (tabela 11).

Tabela 11. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C07 (beta-adrenergički blokatori) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C07AA	BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA, NESELEKTIVNI	1,33	2,83
C07AA05	propranolol	1,01	2,15
C07AA07	sotalol	0,32	0,68
C07AB	BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA, SELEKTIVNI	42,03	89,37
C07AB02	metoprolol	24,91	52,97
C07AB03	atenolol	4,59	9,76
C07AB07	bisoprolol fumarat	9,25	19,67
C07AB12	nebivolol	3,28	6,97
C07BB	SELEKTIVNI BETA-BLOKATORI I TIAZIDI U KOMBINACIJI	1,12	2,38
C07BB07	bisoprolol, hidrohlorotiazid	1,12	2,38
C07AG	BLOKATORI ALFA I BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA	2,55	5,42
C07AG02	karvedilol	2,55	5,42
UKUPNO		47,03	100,00

5.2.1.7. C08 – blokatori kalcijumskih kanala

Ukupna vanbolnička upotreba blokatora kalcijumskih kanala (podgrupa C08) iznosila je 74,15 DDD/1000st/dan (tabela 12). U okviru podgrupe C08 upotreba selektivnih blokatora kalcijumskih kanala sa pretežno vaskularnim delovanjem iznosila je ukupno 64,97 DDD/1000st/dan (87,62%), dok je upotreba selektivnih blokatora kalcijumskih kanala sa direktnim delovanjem na srce iznosila 9,18 DDD/1000st/dan (12,38%). Od selektivnih blokatora kalcijumskih kanala sa pretežno vaskularnim delovanjem u najvećoj meri korišćeni su amlodipin sa 55,01 DDD/1000st/dan (74,19%) i nifedipin sa

8,24 DDD/1000st/dan (11,11%). Diltiazem je češće korišćen selektivni blokator kalcijumskih kanala sa direktnim delovanjem na srce sa 4,79 DDD/1000st/dan (6,46%) od verapamila sa 4,39 DDD/1000st/dan (5,92%) (tabela 12).

Tabela 12. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C08 (blokatori kalcijumskih kanala) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C08C	SELEKTIVNI BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA SA PRETEŽNO VASKULARNIM DELOVANJEM	64,97	87,62
C08CA	DERIVATI DIHIDROPIRIDINA	64,97	87,62
C08CA01	amlodipin	55,01	74,19
C08CA02	felodipin	0,93	1,27
C08CA05	nifedipin	8,24	11,11
C08CA06	nimodipin	0,00	0,00
C08CA13	lerkandipin	0,79	1,07
C08D	SELEKTIVNI BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA SA DIREKTNIM DELOVANJEM NA SRCE	9,18	12,38
C08DA	DERIVATI FENILALKILAMINA	4,39	5,92
C08DA01	verapamil	4,39	5,92
C08DB	DERIVATI BENZOTIAZEPINA	4,79	6,46
C08DB01	diltiazem	4,79	6,46
UKUPNO		74,15	100,00

5.2.1.8. C09 – lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin (RAS)

Ukupna vanbolnička upotreba lekova koji deluju na RAS (podgrupa C09) iznosila je 201,11 DDD/1000st/dan. Od lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema iz podgrupe C09, na prvom mestu po učestalosti upotrebe nalazili su se monokomponentni inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima sa 149,53 DDD/1000st/dan (74,35%), na drugom kombinacije inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima sa 41,74 DDD/1000st/dan (20,76%), na trećem monokomponentni antagonisti receptora angiotenzina II sa 8,78 DDD/1000st/dan (4,37%). Četvrto mesto pripada kombinacijama antagonista receptora angiotenzina II sa 1,06 DDD/1000st/dan (0,52%) (tabela 13).

Tabela 13. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C09 (lekovi koji deluju na RAS) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000 st/dan	%
C09A	Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, monokomponentni	149,53	74,35
C09B	Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kombinacije	41,74	20,76
C09CA	Antagonisti receptora angiotenzina II, monokomponentni	8,78	4,37
C09D	Antagonisti receptora angiotenzina II, kombinacije	1,06	0,52
UKUPNO		201,11	100,00

C09A – monokomponentni inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori)

Ukupna vanbolnička upotreba monokomponentnih ACE inhibitora iznosila je 149,53 DDD/1000st/dan. Od monokomponentnih ACE inhibitora na prvom mestu po upotrebi bio je enalapril sa 41,16 DDD/1000st/dan (27,53%), na drugom ramipril sa 38,25 DDD/1000st/dan (25,58%). Na trećem i četvrtom mestu našli su se fosinopril sa 23,20 DDD/1000st/dan (15,51%) i kaptopril sa 16,07 DDD/1000st/dan (10,75%) (tabela 14).

Tabela 14. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C09A (monokomponentni ACE inhibitori) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Ime leka	DDD/1000st/dan	
		N	%
C09AA01	kaptopril	16,07	10,75
C09AA02	enalapril	41,16	27,53
C09AA03	lizinopril	9,28	6,21
C09AA04	perindopril	2,97	1,99
C09AA05	ramipril	38,25	25,58
C09AA06	kvinapril	2,43	1,63
C09AA08	cilazapril	15,98	10,69
C09AA09	fosinopril	23,20	15,51
C09AA15	zofenopril	0,19	0,13
UKUPNO		149,53	100,00

C09B – ACE inhibitori, kombinacije

Ukupna vanbolnička upotreba kombinacija ACE inhibitora (podgrupa C09B) činila je 41,74 DDD/1000 st/dan. Najčešće su propisivane kombinacije ACE inhibitora sa diureticima (40,94 DDD/1000st/dan; 98,08%), dok su kombinacije ACE inhibitora sa blokatorima kalcijumskih kanala imale manji udeo upotrebe u ovoj podgrupi samo 0,80 DDD/1000st/dan (1,92%). Od kombinacija ACE inhibitora sa diureticima na prvom mestu po potrošnji nalazila se kombinacija ramiprila sa hidrohlorotiazidom sa 15,14 DDD/1000st/dan (36,27%), na drugom mestu enalapril sa hidrohlorotiazidom sa 11,44 DDD/1000st/dan (27,41%), na trećem lizinopril sa hidrohlorotiazidom 6,65 DDD/1000st/dan (15,93%). Od kombinacija ACE inhibitora sa blokatorima kalcijumskih kanala, kombinacija felodipina sa ramiprilom iznosila je 0,66 DDD/1000st/dan (1,58%), a lizinopril sa amlodipinom 0,14 DDD/1000st/dan (0,34%) (tabela 15).

Tabela 15. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C09B (ACE inhibitori, kombinacije) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C09BA	INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTUJUĆEG ENZIMA I DIURETICI	40,94	98,08
C09BA02	enalapril, hidrohlorotiazid	11,44	27,41
C09BA03	lizinopril, hidrohlorotiazid	6,65	15,93
C09BA04	perindopril, indapamid	0,78	1,87
C09BA05	ramipril, hidrohlorotiazid	15,14	36,27
C09BA06	kvinapril, hidrohlorotiazid	1,71	4,10
C09BA08	cilazapril, hidrohlorotiazid	0,16	0,38
C09BA09	fosinopril natrium, hidrohlorotiazid	5,06	12,12
C09BB	INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTUJUĆEG ENZIMA I BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA	0,80	1,92
C09BB03	lizinopril, amlodipin	0,14	0,34
C09BB05	felodipin, ramipril	0,66	1,58
UKUPNO		41,74	100,00

C09CA – monokomponentni antagonisti receptora angiotenzina II (AT II antagonisti)

Ukupna vanbolnička upotreba AT II antagonista iznosila je 8,78 DDD/1000st/dan. Od toga upotreba losartana iznosila je 6,95 DDD/1000st/dan (79,15%), valsartana 1,52 DDD/1000st/dan (17,36%), olmesartan medoksomila 0,22 DDD/1000st/dan (2,51%), a telmisartana 0,09 DDD/1000st/dan (0,98%) (tabela 16).

Tabela 16. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C09CA (AT II antagonisti) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Ime leka	DDD/1000st/dan	
		N	%
C09CA01	losartan	6,95	79,15
C09CA03	valsartan	1,52	17,36
C09CA07	telmisartan	0,09	0,98
C09CA08	olmesartan medoksomil	0,22	2,51
UKUPNO		8,78	100,00

C09D – AT II antagonisti, kombinacije

Ukupna vanbolnička upotreba kombinacija AT II antagonista iznosila je 1,06 DDD/1000st/dan. U okviru podgrupe C09D upotreba kombinacija AT II antagonista i diuretika iznosila je ukupno 1,01 DDD/1000st/dan (95,28%), dok je upotreba predstavnika AT II antagonista i derivata dihidropiridina tj. kombinacije amlodipina sa valsartanom, iznosila 0,05 DDD/1000st/dan (4,72%). Od kombinacija AT II antagonista i diuretika najčešće je korišćena kombinacija losartana sa hidrohlorotiazidom sa 0,71 DDD/1000st/dan (66,98%), a zastupljene su bile još i kombinacije valsartana sa hidrohlorotiazidom sa 0,29 DDD/1000st/dan (27,36%), kao i telmisartana sa hidrohlorotiazidom sa 0,01 DDD/1000st/dan (0,94%) (tabela 17).

Tabela 17. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C09D (AT II antagonisti, kombinacije) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C09DA	ANTAGONISTI RECEPTORA ANGIOTENZINA II I DIURETICI	1,01	95,28
C09DA01	losartan, hidrohlorotiazid	0,71	66,98
C09DA03	valsartan, hidrohlorotiazid	0,29	27,36
C09DA07	telmisartan, hidrohlorotiazid	0,01	0,94
C09DB	ANTAGONISTI RECEPTORA ANGIOTENZINA II I DERIVATI DIHIDROPIRIDINA	0,05	4,72
C09DB01	amlodipin, valsartan	0,05	4,72
UKUPNO		1,06	100,00

5.2.1.9. C10 – hipolipemici

Ukupna vanbolnička upotreba hipolipemika (podgrupa C10) iznosila je 21,37 DDD/1000st/dan (5,35% od ukupno propisane količine lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema). U okviru podgrupe C10 upotreba lekova koji smanjuju nivo holesterola i triglicerida iznosila je ukupno 21,35 DDD/1000st/dan (99,91%), dok je upotreba predstavnika kombinacije inhibitora HMG CoA reduktaze sa drugim lekovima tj. atorvastatina sa amlodipinom, iznosila 0,02 DDD/1000st/dan (0,09%). Inhibitori HMG CoA reduktaze sa 20,43 DDD/1000st/dan (95,61%) su bili najčešće propisivani lekovi koji smanjuju nivo holesterola i triglicerida, a zastupljeni su bili još i fibrati sa 0,92 DDD/1000st/dan (4,30%). Od inhibitora HMG CoA reduktaze najviše su korišćeni atorvastatin sa 12,06 DDD/1000st/dan (56,46%) i simvastatin sa 6,75DDD/1000st/dan (31,57%), a od fibrata fenofibrat sa 0,47 DDD/1000st/dan (2,20%) i ciprofibrat sa 0,44 DDD/1000st/dan (2,06%) (tabela 18).

Tabela 18. Vanbolnička upotreba lekova iz podgrupe C10 (hipolipemici) na teritoriji grada Novog Sada izražena brojem DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		N	%
C10A	LEKOVI KOJI SMANJUJU NIVO HOLESTEROLA I TRIGLICERIDA	21,35	99,91
C10AA	INHIBITORI HMG CoA REDUKTAZE	20,43	95,61
C10AA01	simvastatin	6,75	31,57
C10AA03	pravastatin	0,55	2,56
C10AA04	fluvastatin	0,01	0,04
C10AA05	atorvastatin	12,06	56,46
C10AA07	rosuvastatin	1,06	4,98
C10AB	FIBRATI	0,92	4,30
C10AB04	gemfibrozil	0,01	0,04
C10AB05	fenofibrat	0,47	2,20
C10AB08	ciprofibrat	0,44	2,06
C10BX	KOMBINACIJE HMG CoA REDUKTAZA INHIBITORA SA DRUGIM LEKOVIMA	0,02	0,09
C10BX03	amlodipin, atorvastatin	0,02	0,09
UKUPNO		21,37	100,00

Ukupna vanbolnička upotreba lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema izdatih na recept iz državne „Apoteke Novi Sad“ iznosila je 324,04 DDD/1000st/dan, što je više od četiri puta veće od upotrebe u privatnim apotekama na teritoriji grada Novog Sada koja je iznosila 75,75 DDD/1000st/dan. Ako zanemarimo upotrebu perifernih vazodilatatora i vazoprotektiva koji se nisu izdavali na recept (pošto su to lekovi koji se ne finansiraju iz sredstava Fonda) (Lista lekova A i A1, 2012) i upotrebu hipolipemika koja je bila približna upotrebi u privatnim apotekama, upotreba svih ostalih podgrupa lekova bila je znatno viša u državnoj apoteci (tabela 19).

Tabela 19. Usporedna analiza ukupne vanbolničke upotrebe lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema iz „Apoteke Novi Sad“ i privatnih apoteka na teritoriji Novog Sada u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

Podgrupe lekova za lečenje KVB	Državna apoteka		Privatne apoteke		Ukupno	
	(DDD/1000st/dan)		(DDD/1000st/dan)		(DDD/1000st/dan)	
	N	%	N	%	N	%
C01 Lekovi za terapiju bolesti srca	19,04	5,88	11,04	14,57	30,08	7,52
C02 Antihipertenzivi	2,05	0,63	0,64	0,84	2,69	0,67
C03 Diuretici	11,91	3,68	6,71	8,86	18,62	4,65
C04A Periferni vazodilatatori	/	/	3,44	4,54	3,44	0,86
C05 Vazoprotektivi	/	/	1,30	1,72	1,30	0,33
C07 Blokatori beta-adrenergičkih receptora	36,25	11,19	10,78	14,23	47,03	11,77
C08 Blokatori kalcijumskih kanala	65,38	20,18	8,77	11,58	74,15	18,55
C09 Lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin	179,48	55,39	21,63	28,55	201,11	50,31
C10 Hipolipemici	9,93	3,06	11,44	15,10	21,37	5,35
UKUPNO (C)	324,04	100,00	75,75	100,00	399,79	100,00

I u državnoj (179,48 DDD/1000st/dan (55,39%)) i u privatnim apotekama (21,63 DDD/1000st/dan (28,55%)) najveća potrošnja zabeležena je kod lekova koji deluju na RAS. Na drugom mestu po potrošnji u državnoj apoteci nalaze se blokatori kalcijumskih kanala sa 65,38 DDD/1000st/dan (20,18%), a u privatnim apotekama to mesto zauzimaju hipolipemici sa 11,44 DDD/1000st/dan (15,10%). Beta-adrenergički blokatori sa 36,25 DDD/1000st/dan (11,19%) nalaze se na trećem mestu u državnoj apoteci, a četvrto mesto zauzimaju lekovi za terapiju bolesti srca sa 19,04 DDD/1000st/dan (5,88%). U privatnim apotekama situacija je obrnuta, pa se na trećem mestu nalaze lekovi za terapiju bolesti srca sa 11,04 DDD/1000st/dan (14,57%), a na četvrtom beta-adrenergički blokatori sa 10,78 DDD/1000st/dan (14,23%). Peto mesto u državnoj apoteci pripada diureticima sa 11,91 DDD/1000st/dan (3,68%), a u privatnim apotekama na tom mestu nalaze se blokatori kalcijumskih kanala sa 8,77 DDD/1000st/dan (11,58%) (tabela 19).

5.3. Analiza vanbolničke upotrebe lekova za lečenje KVB izdatih na recept iz državne „Apoteke Novi Sad“

U periodu od 01.januara-01.jula 2012. godine na teritoriji grada Novog Sada iz podataka dobijenih iz državne „Apoteke Novi Sad“ praćena je upotreba lekova za lećenje KVB izdatih na recept. Analiza je obuhvatala uzrast, pol pacijenata, dijagnoze za koje su lekovi propisani i cenu.

5.3.1. Vanbolnićka upotreba lekova za lećenje KVB izdatih na recept prema uzrastu pacijenata iz državne „Apoteke Novi Sad“

Najniža ukupna vanbolnićka upotreba lekova za lećenje KVB izdatih na recept bila je kod pacijenata starosti od 0-30 godina (0,68 DDD/1000st/dan), a najviša kod pacijenata starosti od 50-70 godina (169,64 DDD/1000st/dan) (tabela 20). Za sve grupe lekova najviša potrošnja zabeleženja je u starosnoj grupi od 50-70 godina, osim lekova za terapiju bolesti srca (12,14 DDD/1000st/dan) i diuretika (5,74 DDD/1000st/dan) koji su se najviše koristili kod pacijenata starosti od 70-90 godina. U svim starosnim grupama dominira upotreba lekova koji deluju na RAS, blokatori kalcijumskih kanala i beta-adrenergićki blokatori su češće propisivani pacijentima u starosnim grupama od 50-90 godina (61,34 DDD/1000st/dan, 32,74 DDD/1000st/dan). Potrošnja antihipertenziva je niska (manje od 1,5%) u svim starosnim grupama (tabela 20).

Tabela 20. Upotreba lekova za lečenje KVB kod pacijenata starosti od 0-30, 30-50, 50-70, 70-90 i više od 90 godina iz državne „Apotheke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

ATC grupa	Starosna kategorija/upotreba lekova (DDD/1000st/dan)											
	0-30		30-50		50-70		70-90		Više od 90		Ukupno	
	DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Lekovi za terapiju bolesti srca	0,03	4,41	0,41	1,95	6,22	3,67	12,14	9,25	0,24	17,02	19,04	5,88
Antihipertenzivi	0,01	1,47	0,16	0,76	0,99	0,58	0,89	0,68	0,00	0,21	2,05	0,63
Diuretici	0,04	5,88	0,61	2,90	5,42	3,20	5,74	4,37	0,10	7,09	11,91	3,68
Blokatori beta-adrenergičkih receptora	0,14	20,59	3,30	15,68	21,19	12,49	11,55	8,80	0,06	4,26	36,24	11,18
Blokatori kalcijumskih kanala	0,10	14,71	3,65	17,34	34,23	20,18	27,11	20,65	0,30	21,28	65,39	20,18
Lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin	0,35	51,47	12,38	58,81	96,01	56,60	70,04	53,36	0,70	49,65	179,48	55,39
Hipolipemici	0,01	1,47	0,54	2,57	5,58	3,29	3,79	2,89	0,01	0,71	9,93	3,06
UKUPNO	0,68	100,00	21,05	100,00	169,64	100,00	131,26	100,00	1,41	100,00	324,04	100,00

5.3.2. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje KVB izdatih na recept prema polu pacijenata iz državne „Apotheke Novi Sad“

Najzastupljeniji po upotrebi kod oba pola bili su lekovi koji deluju na RAS i blokatori kalcijumskih kanala sa udelom od 54,27% (71,69 DDD/1000st/dan); 20,35% (26,89 DDD/1000st/dan) za muškarce i 56,16% (107,79 DDD/1000st/dan); 20,05% (38,49 DDD/1000st/dan) za žene. Na trećem i četvrtom mestu po učestalosti našli su se beta-adrenergički blokatori i lekovi za terapiju bolesti srca sa 10,65% (14,07 DDD/1000st/dan); 7,96 DDD/1000st/dan (6,03%) za muškarce i 11,56% (22,18 DDD/1000st/dan); 11,08 DDD/1000st/dan (5,77%) za žene (tabela 21).

Ukupna vanbolnička upotreba lekova za lečenje KVB za sistemsku primenu za muškarce iznosila je 132,11 DDD/1000st/dan, što je oko 1,5 puta manje u odnosu na žene, kod kojih je ta vrednost iznosila 191,93 DDD/1000st/dan. Upotreba svih podgrupa lekova je bila veća kod žena, izuzev hipolipemika koji su više bili zastupljeni kod muškaraca. Kod oba pola najčešće su propisivani lekovi koji deluju na RAS, zatim blokatori kalcijumskih kanala, beta-adrenergički blokatori i lekovi za terapiju bolesti srca (tabela 21).

Tabela 21. Upotreba lekova za lečenje KVB izdatih na recept iz „Apotheke Novi Sad“ prema polu pacijenata u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

Podgrupe lekova za lečenje KVB	Muškarci		Žene		Ukupno	
	DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan	
	N	%	N	%	N	%
C01 Lekovi za terapiju bolesti srca	7,96	6,03	11,08	5,77	19,04	5,88
C02 Antihipertenzivi	0,83	0,63	1,22	0,64	2,05	0,63
C03 Diuretici	4,49	3,40	7,42	3,87	11,91	3,68
C07 Blokatori beta-adrenergičkih receptora	14,07	10,65	22,18	11,56	36,25	11,19
C08 Blokatori kalcijumskih kanala	26,89	20,35	38,49	20,05	65,38	20,18
C09 Lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin	71,69	54,27	107,79	56,16	179,48	55,39
C10 Hipolipemici	6,18	4,68	3,75	1,95	9,93	3,06
UKUPNO	132,11	100,00	191,93	100,00	324,04	100,00

5.3.3. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje KVB izdatih na recept prema dijagnozama za koje su lekovi propisani iz državne „Apoteke Novi Sad“

Ukupna vanbolnička upotreba lekova izdatih na recept za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema (I00-I99) iznosila je 330,95 DDD/1000st/dan (100%). Najviše lekova je propisivano za dijagnozu arterijske hipertenzije 291,53 DDD/1000st/dan (88,09%). Na drugom mestu nalazi se ishemija srca sa 20,23 DDD/1000st/dan (6,11%), od toga angina sa 11,03 DDD/1000st/dan (3,33%) i infarkt miokarda sa 9,20 DDD/1000st/dan (2,78%). Na trećem mestu po izdatoj količini lekova je poremećaj ritma srca sa 10,80 DDD/1000st/dan (3,26%), od toga ubrzani rad sa 10,53 DDD/1000st/dan (3,18%) i usporeni rad sa 0,27 DDD/1000st/dan (0,08%). Na četvrtom i petom mestu nalaze se cerebrovaskularne bolesti sa 4,34 DDD/1000st/dan (1,31%) i srčana insuficijencija sa 3,23 DDD/1000st/dan (0,98%), dok su lekovi za ostale dijagnoze propisani u zanemarljivim količinama (tabela 22).

Tabela 22. Upotreba svih lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema (I00-I99) izdatih iz državne „Apoteke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

MKB	NAZIV DIJAGNOZE	DDD/1000 st/dan	%
I00-I02, I05-I09	Reumatska bolest srca (I00+I01+I029+I05+I06+I07+I08)	0,02	0,01
I10-I15	Arterijska hipertenzija (I10+I11+I12+I13+I15)	291,53	88,09
I20-I25	Ishemija srca (I20-I25)	20,23	6,11
	<i>Ishemija srca-angina pectoris (I20+I24+I25)</i>	<i>11,03</i>	<i>3,33</i>
	<i>Ishemija srca-infarkt (I21+I22+I23)</i>	<i>9,20</i>	<i>2,78</i>
I26-I28	Bolesti srca plućnog porekla i bolesti krvnih sudova pluća (I26+I27+I28)	0,07	0,02
I34-I37	Bolesti zalistaka-nereumatske (I34+I35+I36+I37)	0,42	0,13
I40-I43, I50-I52	Srčana insuficijencija (I40+I41+I42+I43+I50+I51)	3,23	0,98
I44-I49	Poremećaji ritma srca	10,80	3,26
	<i>Poremećaji ritma srca-usporeni rad (I44+I45+I46)</i>	<i>0,27</i>	<i>0,08</i>
	<i>Poremećaji ritma srca-ubrzani rad (I47+I48+I49)</i>	<i>10,53</i>	<i>3,18</i>
I60-I69	Cerebrovaskularne bolesti (I60+I61+I62+I63+I64+I65+I67+I68+I69)	4,34	1,31
I70-I79	Bolesti arterija, malih arterija i kapilara (I70+I73+I74+I77+I78+I79)	0,10	0,03
I80-I83, I85-I87	Bolesti vena (I80+I81+I82+I83+I860+I861+I87)	0,20	0,06
I84	Šuljevi	0,01	0,003
I88	Neoznačeno zapaljenje limfnih čvorova	0,004	0,001
UKUPNO		330,95	100,00

5.3.3.1. Najčešće dijagnoze, propisana terapija, preporuke nacionalnih vodiča i morbiditetna statistika

Arterijska hipertenzija

Za dijagnozu arterijske hipertenzije propisano je ukupno 290,77 DDD/1000st/dan. Od te količine upotreba antihipertenziva iznosila je 284,64 DDD/1000st/dan (97,64%), a pored ovih lekova za dijagnozu arterijske hipertenzije propisivani su i lekovi za terapiju bolesti srca sa 3,95 DDD/1000st/dan (1,35%) i psiholeptici sa 2,18 DDD/1000st/dan (0,75%) (tabela 23).

Najčešće propisivane grupe lekova za dijagnozu arterijske hipertenzije bile su lekovi koji deluju na RAS (177,50 DDD/1000st/dan (60,89%)), zatim blokatori kalcijumskih kanala (61,56 DDD/1000st/dan (21,12%)) i beta-adrenergički blokatori (32,70 DDD/1000st/dan (11,22%)). Najviše propisivani lekovi bili su amlodipin (50,05 DDD/1000st/dan), enalapril (36,57 DDD/1000st/dan) i ramipril (34,62 DDD/1000st/dan), a slična (muški) ili ista (ženski pol) zastupljenost je bila i kod polova. Za dijagnozu hipertenzije više lekova je propisano za žene (tabela 23). U „Ostale grupe lekova“ zastupljene su grupe lekova propisane za lečenje kardiovaskularnih oboljenja koja pojedinačno nisu bila značajnije zastupljena.

Tabela 23. Prikaz strukture propisanih lekova za dijagnozu arterijske hipertenzije (I10-I15) prema polu pacijenata iz državne „Apoteke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražene u DDD/1000st/dan i procentima

ATC klasifikacija	Grupa lekova	Muškarci		Žene		Ukupno	
		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan	
		N	%	N	%	N	%
C01	LEKOVI ZA TERAPIJU BOLESTI SRCA	1,55	1,33	2,40	1,37	3,95	1,35
C02	ANTIHIPERTENZIVI	0,83	0,71	1,21	0,69	2,04	0,70
C03	DIURETICI	3,97	3,42	6,87	3,92	10,84	3,72
C07	BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA	12,49	10,75	20,21	11,52	32,70	11,22
C07AB02	metoprolol	7,06	6,08	11,73	6,69	18,79	6,45
C07AB03	atenolol	1,15	0,99	1,98	1,13	3,13	1,07
C07AB07	bisoprolol fumarat	2,55	2,20	4,20	2,39	6,75	2,32
	Ostali lekovi	1,73	1,49	2,30	1,31	4,03	1,38
C08	BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA	25,55	22,00	36,01	20,53	61,56	21,12
C08CA01	amlodipin	21,11	18,17	28,94	16,50	50,05	17,17
C08CA05	nifedipin	2,71	2,33	3,36	1,92	6,07	2,08
C08DB01	diltiazem	1,06	0,91	2,27	1,29	3,33	1,14
	Ostali lekovi	0,67	0,58	1,44	0,82	2,11	0,72
C09	LEKOVI KOJI DELUJU NA SISTEM RENIN-ANGIOTENZIN	70,77	60,94	106,73	60,86	177,50	60,89
C09AA02	enalapril	13,91	11,98	22,66	12,92	36,57	12,54
C09AA05	ramipril	14,68	12,64	19,94	11,37	34,62	11,88
C09AA09	fosinopril	9,58	8,25	11,49	6,55	21,07	7,23
C09AA, C09CA	Ostali lekovi	18,71	16,11	29,08	16,58	47,79	16,39
<i>C09BA</i>	<i>ACE inhibitori i diuretici</i>	<i>13,31</i>	<i>11,46</i>	<i>22,65</i>	<i>12,92</i>	<i>35,96</i>	<i>12,34</i>
<i>C09BB</i>	<i>ACE inhibitori i blokatori kalcijumskih kanala</i>	<i>0,29</i>	<i>0,25</i>	<i>0,39</i>	<i>0,22</i>	<i>0,68</i>	<i>0,23</i>
<i>C09DA</i>	<i>AT II antagonisti i diuretici</i>	<i>0,29</i>	<i>0,25</i>	<i>0,52</i>	<i>0,30</i>	<i>0,81</i>	<i>0,28</i>
UKUPNO grupa C		115,16	99,15	173,43	98,89	288,59	98,99
N05	PSIHOLEPTICI (NEUROLEPTICI, ANKSIOLITICI, HIPNOTICI I SEDATIVI)	0,69	0,59	1,49	0,85	2,18	0,75
UKUPNO grupa N05		0,69	0,59	1,49	0,85	2,18	0,75
Ostale grupe lekova		0,30	0,26	0,46	0,26	0,76	0,26
UKUPNO		116,15	100,00	175,38	100,00	291,53	100,00

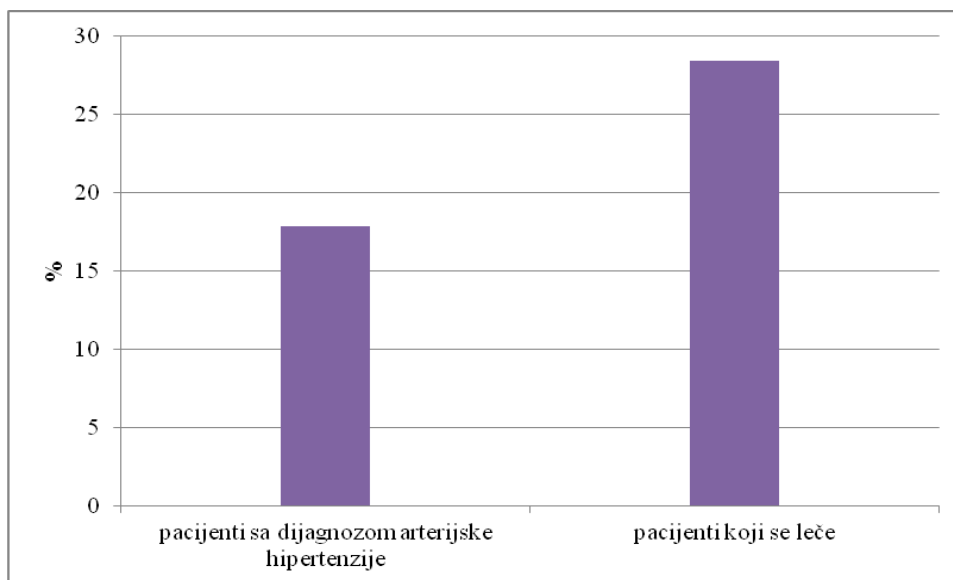
Najniža upotreba antihipertenziva zabeležena je u starosnoj kategoriji od 0-40 godina (1,42% odnosno 4,05 DDD/1000st/dan), a najviša u starosnoj grupi >60 godina (71,82% odnosno 204,43 DDD/1000st/dan) (tabela 24). Za sve grupe lekova najviša potrošnja zabeležena je u starosnoj grupi >60 godina. U svim starosnim grupama dominira upotreba lekova koji deluju na RAS (tabela 24).

Tabela 24. Upotreba lekova za dijagnozu arterijske hipertenzije kod pacijenata starosti od 0-40, 40-60 i više od 60 godina iz državne „Apotheke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

ATC grupa	Starosna kategorija/upotreba lekova (DDD/1000st/dan)							
	0-40		40-60		>60		Ukupno	
	DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Antihipertenzivi	0,08	1,98	0,42	0,55	1,54	0,75	2,04	0,72
Diuretici	0,12	2,96	2,39	3,14	8,33	4,07	10,84	3,81
Blokatori beta-adrenergičkih receptora	0,70	17,28	10,48	13,76	21,52	10,53	32,70	11,49
Blokatori kalcijumskih kanala	0,66	16,30	15,33	20,13	45,57	22,29	61,56	21,63
Lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin	2,49	61,48	47,54	62,42	127,47	62,35	177,50	62,36
UKUPNO	4,05	100,00	76,16	100,00	204,43	100,00	284,64	100,00

Najčešće propisivani lekovi delimično odstupaju od preporuka nacionalnog vodiča.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije iz 2012. godine 17,84% (Institut za javno zdravlje Republike Srbije, 2013) stanovništva u Vojvodini je sa dijagnozom arterijske hipertenzije (pretpostavka je da je ista učestalost i u Novom Sadu), a prema rezultatima naše studije 28,46% pacijenata se leči (grafikon 3).



Grafikon 3. % pacijenata sa dijagnozom arterijske hipertenzije i koji se leči na teritoriji grada Novog Sada

Ishemijska bolest srca (angina pectoris i infarkt)

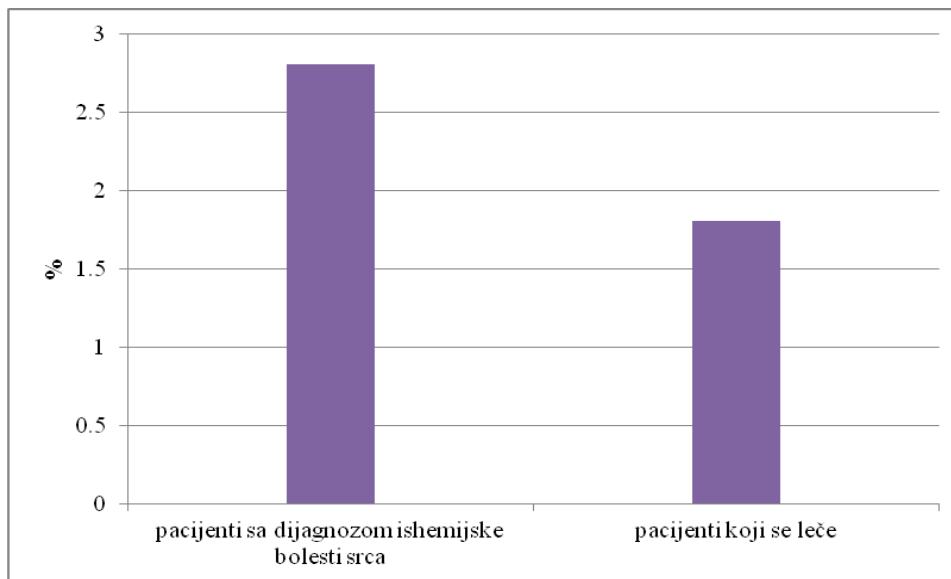
Za dijagnozu ishemijske bolesti srca propisano je ukupno 18,76 DDD/1000st/dan. Od te količine upotreba lekova za dijagnozu ishemijske bolesti srca iznosila je 18,06 DDD/1000st/dan (89,27%), jer su pored ovih lekova propisivani i glikozidi digitalisa (digoksin) sa 0,50 DDD/1000st/dan (2,47%) i antiaritmici grupe I i III sa 0,20 DDD/1000st/dan (0,99%) koji nisu indikovani za ovu dijagnozu. Za dijagnozu ishemijske bolesti srca u najvećoj meri su propisivani hipolipemici (7,44 DDD/1000st/dan) i vazodilatatori u terapiji bolesti srca (6,50 DDD/1000st/dan). Najčešće propisivani lekovi bili su atorvastatin, izosorbid mononitrat i molsidomin, a slična zastupljenost je bila kod oba pola (tabela 25).

Tabela 25. Prikaz strukture propisanih lekova za dijagnozu ishemijske bolesti srca (I20-I25) prema polu pacijenata iz državne „Apoteke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

ATC klasifikacija	Grupa lekova	Muškarci		Žene		Ukupno	
		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan	
		N	%	N	%	N	%
C01	LEKOVI ZA TERAPIJU BOLESTI SRCA	2,60	25,32	4,60	46,18	7,20	35,59
C01AA05	digoksin	0,22	2,14	0,28	2,81	0,50	2,47
C01DA14	izosorbid mononitrat	1,32	12,85	2,34	23,49	3,66	18,09
C01DX12	molsidomin	0,72	7,01	1,49	14,96	2,21	10,92
<i>C01D</i>	<i>Ostali vazodilatatori u terapiji bolesti srca</i>	<i>0,23</i>	<i>2,24</i>	<i>0,40</i>	<i>4,02</i>	<i>0,63</i>	<i>3,11</i>
<i>C01B</i>	<i>Antiarritmici grupe I i III</i>	<i>0,11</i>	<i>1,07</i>	<i>0,09</i>	<i>0,90</i>	<i>0,20</i>	<i>0,99</i>
C07	BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA	0,37	3,60	0,43	4,32	0,80	3,95
C08	BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA	0,51	4,97	0,90	9,04	1,41	6,97
C08CA01	amlodipin	0,20	1,95	0,24	2,41	0,44	2,17
C08DA01	verapamil	0,09	0,88	0,18	1,81	0,27	1,33
C08DB01	diltiazem	0,18	1,75	0,41	4,12	0,59	2,92
	Ostali lekovi	0,04	0,39	0,07	0,70	0,11	0,54
C09	LEKOVI KOJI DELUJU NA SISTEM RENIN-ANGIOTENZIN	0,46	4,48	0,51	5,12	0,97	4,79
C10	HIPOLIPEMICI	4,91	47,81	2,53	25,40	7,44	36,78
C10AA01	simvastatin	1,28	12,46	0,55	5,52	1,83	9,05
C10AA03	pravastatin	0,11	1,07	0,04	0,40	0,15	0,74
C10AA05	atorvastatin	3,48	33,89	1,93	19,38	5,41	26,74
	Ostali lekovi	0,04	0,39	0,01	0,10	0,05	0,25
UKUPNO grupa C		8,85	86,18	8,97	90,06	17,82	88,08
B01	ANTITROMBOTSKI LEKOVI	0,60	5,84	0,34	3,41	0,94	4,65
<i>B01AA</i>	<i>Antikoagulansi</i>	<i>0,02</i>	<i>0,19</i>	<i>0,01</i>	<i>0,10</i>	<i>0,03</i>	<i>0,15</i>
<i>B01AC</i>	<i>Antiagregacioni lekovi</i>	<i>0,58</i>	<i>5,65</i>	<i>0,33</i>	<i>3,31</i>	<i>0,91</i>	<i>4,50</i>
UKUPNO grupa B01		0,60	5,84	0,34	3,41	0,94	4,65
Ostale grupe lekova		0,82	7,98	0,65	6,53	1,47	7,27
UKUPNO		10,27	100,00	9,96	100,00	20,23	100,00

Najčešće propisivani lekovi u skladu su sa preporukama nacionalnog vodiča, dok kad je pol u pitanju postoje odstupanja od preporuka.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije iz 2012. godine 2,81% (Institut za javno zdravlje Republike Srbije, 2013) stanovništva u Vojvodini je sa dijagnozom ishemijske bolesti srca (pretpostavka je da je ista učestalost i u Novom Sadu), a prema rezultatima naše studije 1,81% pacijenata se leči (grafikon 4).



Grafikon 4. % pacijenata sa dijagnozom ishemijske bolesti srca i koji se leči na teritoriji grada Novog Sada

Srčana insuficijencija

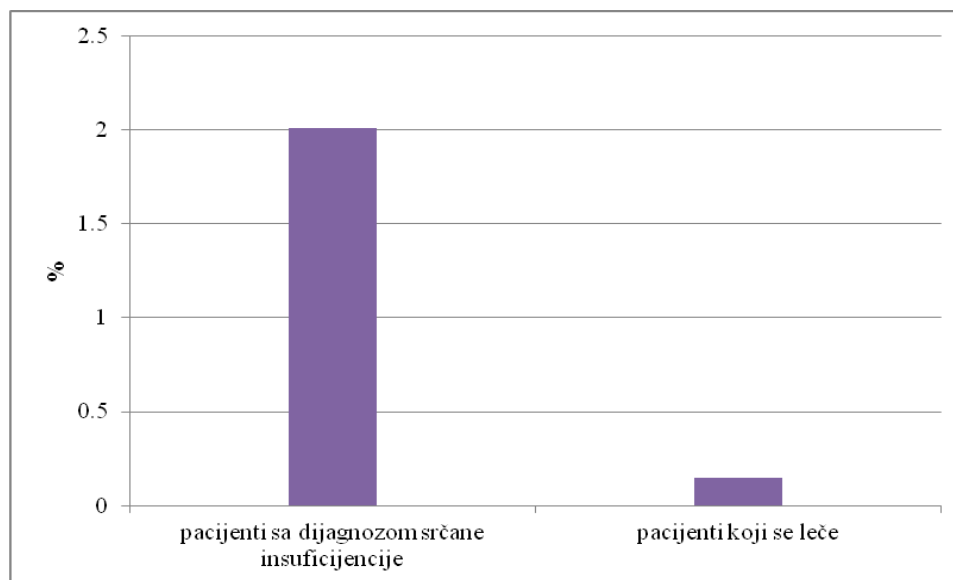
Za dijagnozu srčane insuficijencije propisano je ukupno 2,14 DDD/1000st/dan. Od te količine upotreba lekova za dijagnozu srčane insuficijencije iznosila je 1,53 DDD/1000st/dan (81,12%), jer su pored ovih lekova propisivani i lekovi iz podgrupe C01B i C01D sa 0,61 DDD/1000st/dan (18,88%) koji nisu indikovani za ovu dijagnozu. Digoksin (0,81 DDD/1000st/dan) i karvedilol (0,50 DDD/1000st/dan) su najčešće propisivani lekovi, a ista zastupljenost je bila kod oba pola. Za dijagnozu srčane insuficijencije više je lekova propisivano ženama nego muškarcima (tabela 26).

Tabela 26. Prikaz strukture propisanih lekova za dijagnozu srčane insuficijencije (I40-I43, I50-I52) prema polu pacijenata iz državne „Apoteke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012.godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

ATC klasifikacija	Grupa lekova	Muškarci		Žene		Ukupno	
		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan	
		N	%	N	%	N	%
C01	LEKOVI ZA TERAPIJU BOLESTI SRCA	0,59	40,14	0,83	47,16	1,42	43,96
C01AA05	digoksin	0,34	23,13	0,47	26,70	0,81	25,08
C01DA14	izosorbid mononitrat	0,11	7,48	0,14	7,95	0,25	7,74
C01DX12	molsidomin	0,07	4,76	0,14	7,95	0,21	6,50
<i>C01B</i>	<i>Antiaritmici grupe I i III</i>	<i>0,06</i>	<i>4,08</i>	<i>0,05</i>	<i>2,84</i>	<i>0,11</i>	<i>3,41</i>
<i>C01D</i>	<i>Ostali lekovi</i>	<i>0,01</i>	<i>0,68</i>	<i>0,03</i>	<i>1,70</i>	<i>0,04</i>	<i>1,24</i>
C07	BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA	0,36	24,49	0,36	20,45	0,72	22,29
C07AB02	metoprolol	0,09	6,12	0,06	3,41	0,15	4,64
C07AB07	bisoprolol fumarat	0,02	1,36	0,03	1,70	0,05	1,55
C07AG02	karvedilol	0,24	16,33	0,26	14,77	0,50	15,48
	Ostali lekovi	0,005	0,34	0,01	0,57	0,02	0,62
	Ostale grupe lekova	0,52	35,37	0,57	32,39	1,09	33,75
	UKUPNO	1,47	100,00	1,76	100,00	3,23	100,00

Najčešće propisivani lekovi odstupaju od preporuka nacionalnog vodiča.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije iz 2012. godine 2,01% (Institut za javno zdravlje Republike Srbije, 2013) stanovništva u Vojvodini je sa dijagnozom srčane insuficijencije (pretpostavka je da je ista učestalost i u Novom Sadu), a prema rezultatima naše studije 0,15% pacijenata se leči (grafikon 5).



Grafikon 5. % pacijenata sa dijagnozom srčane insuficijencije i koji se leči na teritoriji grada Novog Sada

Poremećaji ritma srca (ubrzani i usporeni rad)

Za dijagnozu poremećaja ritma srca propisano je ukupno 9,85 DDD/1000st/dan. Od te količine upotreba antiaritmika iznosila je 9,68 DDD/1000st/dan (89,63%), a pored ovih lekova propisivani su i vazodilatatori u terapiji bolesti srca sa 0,17 DDD/1000st/dan, koji nisu indikovani za ovu dijagnozu (tabela 27).

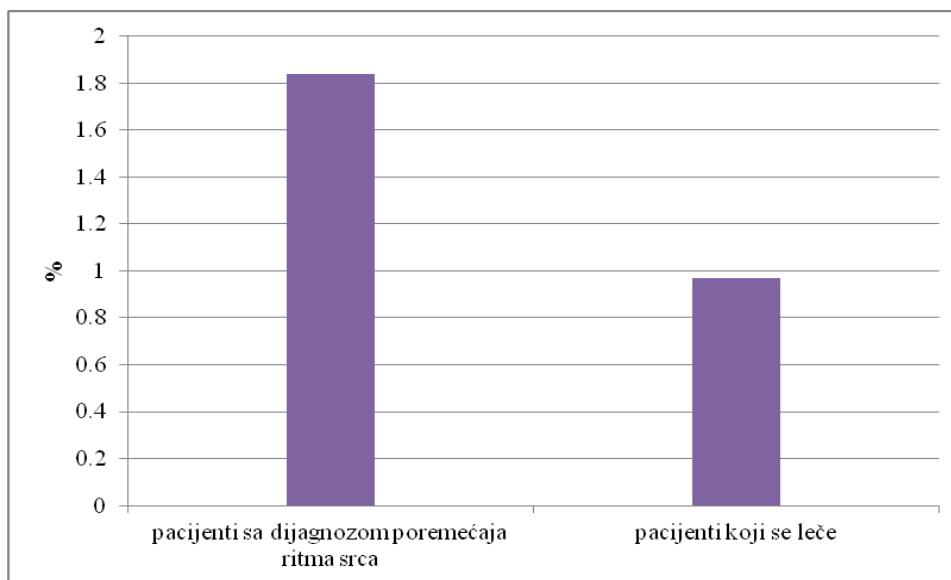
Za ovu dijagnozu najčešće su propisivani antiaritmici I grupe (propafenon) sa 36,57% (3,95 DDD/1000st/dan). Propafenon (3,95 DDD/1000st/dan) i verapamil (2,05 DDD/1000st/dan) su najčešće korišćeni lekovi, a slična (muški pol) ili ista (ženski pol) zastupljenost je bila i među polovima. Više lekova je propisano za pacijente ženskog pola (tabela 27).

Tabela 27. Prikaz strukture propisanih lekova za dijagnozu poremećaja ritma srca (I44-I49) prema polu pacijenata iz državne „Apoteke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000 st/dan i procentima

ATC klasifikacija	Grupa lekova	Muškarci		Žene		Ukupno	
		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan	
		N	%	N	%	N	%
C01	LEKOVI ZA TERAPIJU BOLESTI SRCA	3,03	62,35	3,03	51,01	6,06	56,11
C01AA05	digoksin	0,22	4,53	0,25	4,21	0,47	4,35
C01BC03	propafenon	1,79	36,83	2,16	36,36	3,95	36,57
C01BD01	amiodaron	0,94	19,34	0,53	8,92	1,47	13,61
C01D	Vazodilatatori u terapiji bolesti srca	0,08	1,65	0,09	1,52	0,17	1,57
C07	BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA	0,67	13,79	1,02	17,17	1,69	15,65
C07AA05	propranolol	0,04	0,82	0,13	2,19	0,17	1,57
C07AA07	sotalol	0,14	2,88	0,11	1,85	0,25	2,31
C07AB02	metoprolol	0,40	8,23	0,57	9,60	0,97	8,98
C07AB12	bisoprolol fumarat	0,05	1,03	0,12	2,02	0,17	1,57
	Ostali lekovi	0,04	0,82	0,09	1,52	0,13	1,20
C08	BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA	0,75	15,43	1,35	22,73	2,10	19,44
C08CA05	nifedipin	0,01	0,21	0,001	0,02	0,01	0,09
C08DA01	verapamil	0,72	14,81	1,33	22,39	2,05	18,98
C08DB01	diltiazem	0,02	0,41	0,02	0,34	0,04	0,37
	Ostale grupe lekova	0,41	8,44	0,54	9,09	0,95	8,80
	UKUPNO	4,86	100,00	5,94	100,00	10,80	100,00

Najčešće propisivani lekovi u izvesnoj meri odstupaju od preporuka inostranih vodiča.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije iz 2012. godine 1,84% (Institut za javno zdravlje Republike Srbije, 2013) stanovništva u Vojvodini je sa dijagnozom poremećaja ritma srca (pretpostavka je da je ista učestalost i u Novom Sadu), a prema rezultatima naše studije 0,97% pacijenata se leči (grafikon 6).



Grafikon 6. % pacijenata sa dijagnozom poremećaja ritma srca i koji se leči na teritoriji grada Novog Sada

Cerebrovaskularne bolesti

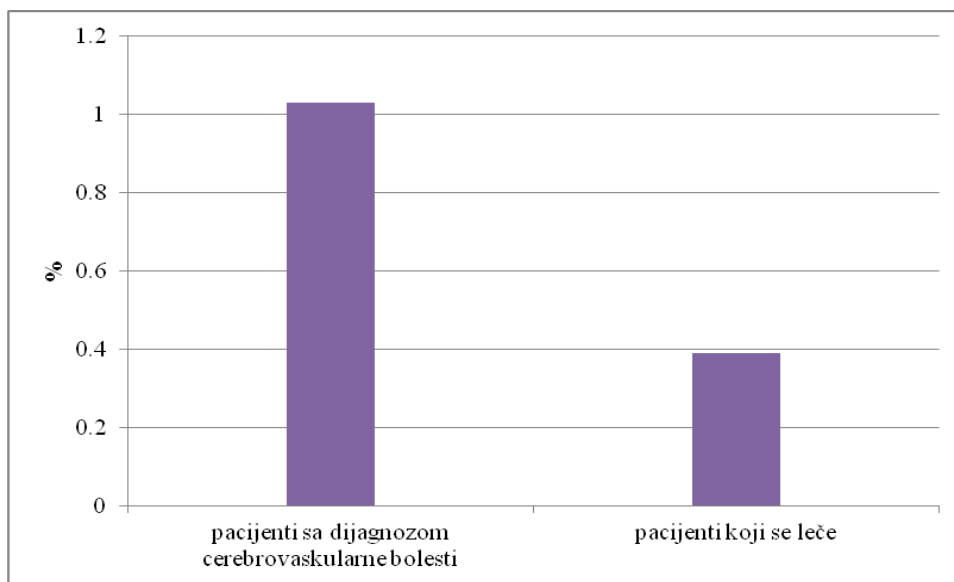
Za dijagnozu cerebrovaskularne bolesti propisano je ukupno 3,91 DDD/1000stan/dan. Pored lekova za kardiovaskularne bolesti za ovu dijagnozu su propisivani i lekovi za lečenje bolesti krvi i krvotvornih organa (antitrombotski lekovi 1,43 DDD/1000st/dan (32,95%). Najviše su propisivani hipolipemici sa 2,48 DDD/1000st/dan (57,14%). Najčešće propisivani lekovi bili su atorvastatin (1,60 DDD/1000st/dan) i klopidogrel (1,02 DDD/1000st/dan), a ista zastupljenost lekova bila je kod oba pola (tabela 28).

Tabela 28. Prikaz strukture propisanih lekova za dijagnozu cerebrovaskularnih bolesti (I60-I69) prema polu pacijenata iz državne „Apotheke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, izražena u DDD/1000st/dan i procentima

ATC klasifikacija	Grupa lekova	Muškarci		Žene		Ukupno	
		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan		DDD/1000st/dan	
		N	%	N	%	N	%
C10	HIPOLIPEMICI	1,28	56,64	1,20	57,69	2,48	57,14
C10AA01	simvastatin	0,41	18,14	0,35	16,83	0,76	17,51
C10AA03	pravastatin	0,03	1,33	0,04	1,92	0,07	1,61
C10AA05	atorvastatin	0,81	35,84	0,79	37,98	1,60	36,87
	Ostali lekovi	0,03	1,33	0,02	0,96	0,05	1,15
B01	ANTITROMBOTSKI LEKOVI	0,78	34,51	0,65	31,25	1,43	32,95
B01AA03	varfarin	0,03	1,33	0,01	0,48	0,04	0,92
B01AA07	acenokumarol	0,02	0,88	0,02	0,96	0,04	0,92
B01AC04	klopidogrel	0,58	25,66	0,44	21,15	1,02	23,50
B01AC05	tiklopidin	0,15	6,64	0,18	8,65	0,33	7,60
	Ostale grupe lekova	0,20	8,85	0,23	11,06	0,43	9,91
	UKUPNO	2,26	100,00	2,08	100,00	4,34	100,00

Najčešće propisivani lekovi u skladu su sa preporukama nacionalnog vodiča.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije iz 2012. godine 1,03% (Institut za javno zdravlje Republike Srbije, 2013) stanovništva u Vojvodini sa dijagnozom cerebrovaskularne bolesti (pretpostavka je da je ista učestalost i u Novom Sadu), a prema rezultatima naše studije 0,39% pacijenata se leči (grafikon 7).



Grafikon 7. % pacijenata sa dijagnozom cerebrovaskularne bolesti i koji se leči na teritoriji grada Novog Sada

5.3.4. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje KVB izdatih na recept prema ceni iz državne „Apotheke Novi Sad“

U periodu od 01.januara-01.jula 2012. godine na teritoriji grada Novog Sada iz državne „Apotheke Novi Sad“ praćena je upotreba podgrupa lekova za lećenje KVB izdatih na recept prema ceni koštanja po DDD.

Ukupna sredstva utrošena na lekove za lećenje KVB (C) izdata na recept iz državne „Apotheke Novi Sad“ u posmatranom periodu iznosila su 106.005,58 €. U tabeli 29. uoćljivo je da su najveća izdvajanja bila za lekove koji deluju na RAS (984.879,85€) sa udelom od 52,01% u ukupnim troškovima, na drugom mestu se nalaze blokatori kalcijumskih kanala ćiji su troškovi bili 3 puta manji (314.206,25€), na trećem mestu se nalaze beta-adrenergićki blokatori (210.129,37€). Najmanja finansijska sredstva utrošena su na diuretike (52.524,98 €) sa udelom od samo 2,77% u ukupnim troškovima (tabela 29).

Tabela 29. Prikaz vanbolnićke upotrebe lekova za lećenje KVB (C) iz državne „Apotheke Novi Sad“ u periodu od 01.01.2012. do 01.07.2012. godine, svrstanih prema ceni koštanja

Podgrupe lekova za lećenje KVB	Vrednost lekova u 1000 (din)	Cena(evro)	%
C01 Lekovi za terapiju bolesti srca	11.750,72	106.005,58	5,60
C02 Antihipertenzivi	8.038,46	72.516,52	3,83
C03 Diuretici	5.822,39	52.524,98	2,77
C07 Blokatori beta-adrenergićkih receptora	23.292,84	210.129,37	11,10
C08 Blokatori kalcijumskih kanala	34.829,76	314.206,25	16,59
C09 Lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin	109.173,93	984.879,85	52,01
C10 Hipolipemici	16.983,50	153.211,53	8,09
UKUPNO	209.891,60	1.893.474,08	100,00

Među 10 lekova za lećenje bolesti kardiovaskularnog sistema sa najvećom potrošnjom iz državne „Apotheke Novi Sad“, osam je ACE inhibitora (6 monokomponentnih i 2 u kombinacijama). Pri tome 6 od 10 lekova za bolesti kardiovaskularnog sistema je ispod prosećne cene ukljućujući i 3 najviše propisivana. Od lekova koji su iznad prosećne cene najviše su propisivani fosinopril i

cilazapril. Više su propisivani skuplji ACE inhibitori kao što su ramipril, fosinopril i cilazapril nego jeftiniji kao što su kaptopril i lizinopril (tabela 30).

Tabela 30. Prikaz 10 lekova propisanih za lečenje KVB sa najvećom potrošnjom izraženih u DDD/1000st/dan, u dinarima/DDD i ukupno utrošenim dinarima iz državne „Apoteke Novi Sad“, u periodu od 01. 01.2012. do 01.07.2012. godine

Redni broj	Generički naziv leka	DDD/1000st/dan	Cena(din)/DDD	Ukupno utrošeno dinara*1000
1.	amlodipin	50,49	7,10	22.733,98
2.	enalapril	36,76	6,36	14.826,69
3.	ramipril	35,23	6,84	15.282,01
4.	fosinopril	21,36	12,11	16.404,28
5.	metoprolol	20,64	8,51	11.139,12
6.	cilazapril	14,91	13,72	12.973,09
7.	kaptopril	14,09	6,36	5.683,03
8.	ramipril, hidrohlorotiazid	13,34	10,76	9.102,90
9.	enalapril, hidrohlorotiazid	10,17	14,25	9.190,68
10.	lizinopril	8,19	6,36	3.303,34
UKUPNO		225,18	9,24	120.639,11

6. DISKUSIJA

6.1. Vanbolnička upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti

Metodološki problemi-količina lekova nije potpuna jer smo iz državne apoteke dobili samo podatke za lekova izdate na recept, a iz privatnih apoteka nismo bili u mogućnosti da dobijemo podatke o potrošnji po polu, starosti i dijagnozama. Takođe nismo bili u mogućnosti da kod dijagnoza dobijemo podatke koliko pacijenata je koristilo više od jednog leka i koji su to lekovi. Kod posmatranja dijagnoza smo videli da se dijagnoze ne vode precizno, jer se pod jednom dijagnozom vode i druge bolesti, pa zato ovi podaci i najverovatnije nisu realni. Osim toga jedan ili dva leka mogu pokrivati više bolesti, jer se lekovi prepliću, pa je moguće da lekovi nisu dobro vođeni kod dijagnoza. Izražavanje upotrebe putem definisane dnevne doze označava veliki napredak u proceni upotrebe lekova, ali postoje i određena ograničenja. Izračunavanje na osnovu izdatih ili prodatih lekova ne znači da su oni i upotrebljeni od strane pacijenata. Isto tako ograničenja proizilaze iz činjenice da se kod izračunavanja potrošnje u obzir uzima čitavo stanovništvo na jednom području, a neki lekovi na primer antihipertenzivna sredstva koriste se samo kod odraslih, ili kontraceptivna sredstva samo kod žena određene starosne dobi.

Lekovi za kardiovaskularne bolesti su godinama vodeća grupa lekova po potrošnji, kako u Srbiji tako i u svetu. Istovremeno kardiovaskularne bolesti (KVB) su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta, i vodeći uzrok hospitalizacije. U Vojvodini se ove bolesti sa učešćem od 17,2% u ukupnom morbiditetu nalaze na prvom mestu i vodeći su uzrok oboljenja, onesposobljenosti i smrti stanovništva.

U Vojvodini su 2009. godine 15.192 osobe umrle (odnosno 53,8% od ukupnog broja umrlih) od bolesti kardiovaskularnog sistema. Godišnje na svakih 10.000 stanovnika Vojvodine od bolesti kardiovaskularnog sistema umre oko 80 (Jevtić i sar., 2010a). Na teritoriji grada Novog Sada gde živi preko 300.000 stanovnika to iznosi godišnje oko 2.400 stanovnika što je populacija jednog manjeg sela. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Vojvodine, vodeće mesto u strukturi morbiditeta službe opšte medicine u Novom Sadu u 2009. godini zauzimaju kardiovaskularne bolesti, a vodeća dijagnoza bio je povišen krvni pritisak, sa učešćem od 60,3% unutar ove grupe bolesti (Jevtić i sar., 2010b).

Poređenje upotrebe lekova za lečenje KVB sa morbiditetnom ili mortalitetnom statistikom na teritoriji na kojoj se prati upotreba lekova od izuzetnog je značaja jer omogućuje procenu uspešnosti

terapije i daje osnov za korekcije protokola lečenja ukoliko rezultati nisu zadovoljavajući. Pored toga poredjenjem, analizom razlika u količini i strukturi propisanih lekova u odnosu na zemlje sa razvijenom farmakoterapijskom praksom mogu se uočiti nepravilnosti i značajno unaprediti farmakoterapija. Ovakva istraživanja pomažu boljem sagledavanju farmakoterapijske prakse jedne sredine i njene promene u toku vremena, doprinose edukaciji lekara ukazivanjem na uočene propuste, a i isticanjem pravilnog pristupa, i istovremeno omogućava formiranje savremenih farmakoterapijskih preporuka.

U našoj studiji analizirana je vanbolnička upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti na teritoriji grada Novog Sada.

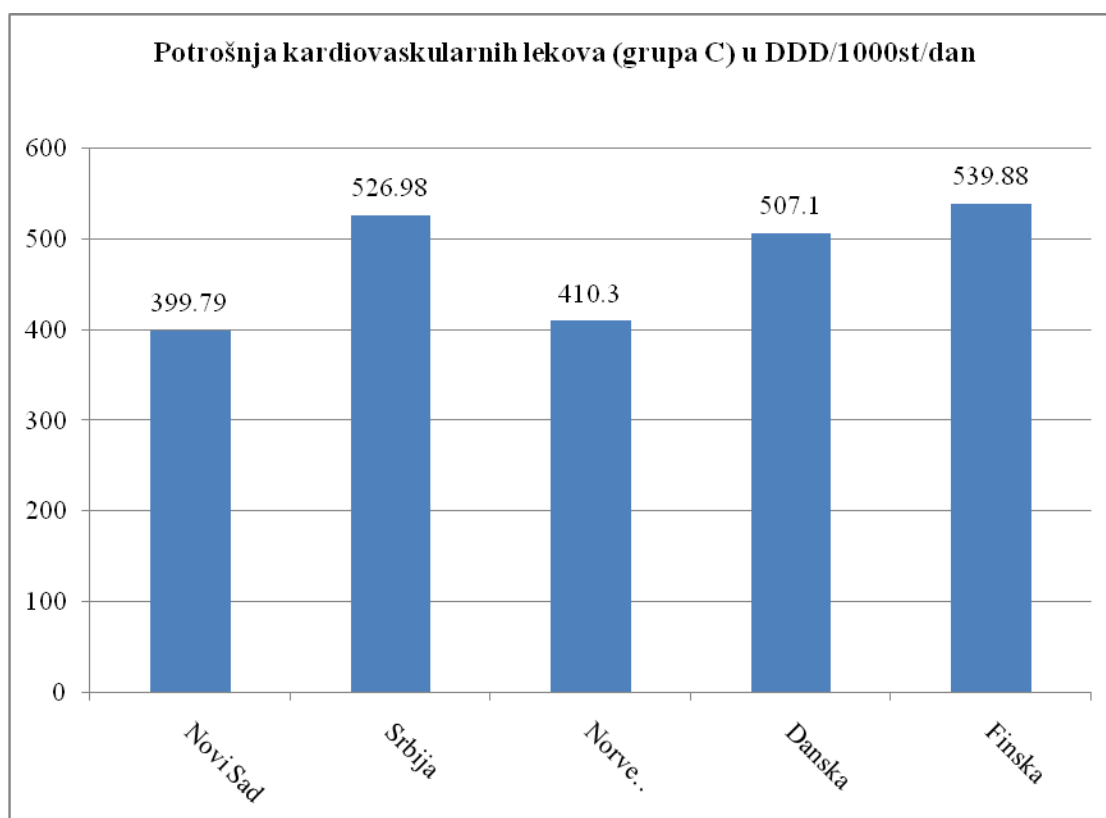
6.1.1. Vanbolnička upotreba lekova za KVB na teritoriji grada Novog Sada i poređenje sa količinom i strukturom upotrebe lekova za KVB u zemljama u okruženju i u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom

Lekovi iz grupe C

Na teritoriji grada Novog Sada u ispitivanom periodu potrošnja lekova za lečenje KVB u vanbolničkim uslovima iznosila je 399,79 DDD/1000st/dan (grafikon 8). To znači da se, uzeto statistički, svaki dan lečilo 119.700 stanovnika.

Ova potrošnja je niža od potrošnje na nivou Republike Srbije, gde je potrošnja grupe C za 2012. godinu iznosila 526,98 DDD/1000st/dan (Radonjić i Đukić, 2013). Međutim, potrošnja za Srbiju obuhvata kako vanbolničku tako i bolničku potrošnju. U gradu Zagrebu u 2012. godini vanbolnička potrošnja grupe C bila je za 20% niža od vanbolničke potrošnje u Novom Sadu, i iznosila je 331,96 DDD/1000st/dan, dok je ukupna (vanbolnička i bolnička) upotreba u Hrvatskoj takođe viša, kao i u Srbiji i iznosi 346,64 DDD/1000st/dan (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012). U susednoj Crnoj Gori, vanbolnička potrošnja grupe C (obuhvatala je potrošnju lekova za kardiovaskularne bolesti izdate samo na recept) bila je skoro tri puta niža (149,33 DDD/1000st/dan) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008). Potrošnja lekova iz grupe C u skandinavskim zemljama bila je veća nego u Novom Sadu i iznosila je od 410,30 DDD/1000st/dan u Norveškoj (Norwegian Institute for Public Health, 2013) do 539,88 DDD/1000st/dan u Finskoj (Finnish Medicines Agency, 2013) (grafikon 4).

Potrošnja lekova za KVB u Srbiji je niža nego u skandinavskim zemljama gde je mortalitet u proseku više od 5 puta niži (tabela 31) (Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2009; WHO, 2011b). Iznenađuje što je čak i u Hrvatskoj gde je potrošnja lekova za lečenje KVB (346,64 DDD/1000st/dan) (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012) niža nego u Srbiji, mortalitet od KVB manji (294,6 na 100.000 stanovnika) (WHO, 2011b). Uzimajući u obzir činjenicu da između ukupne upotrebe i mortaliteta ne postoji jasna korelacija, postoji mogućnost da unutar podgrupa lekova za kardiovaskularna oboljenja postoje razlike u potrošnji, koje mogu da utiču na mortalitet.

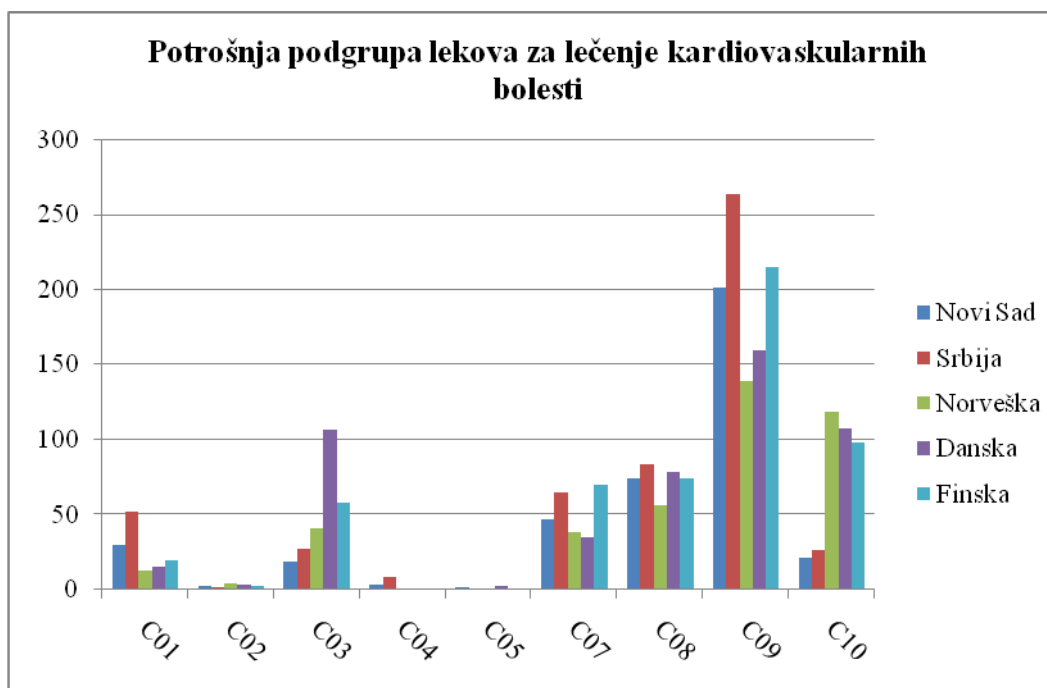


Grafikon 8. Potrošnja lekova za kardiovaskularne bolesti u Novom Sadu (01.01.-01.07.2012.), Srbiji (2012. god.), Norveškoj (2012. god.), Danskoj (2010. god.) i Finskoj (2012. god.) (DDD/1000st/dan) Novi Sad, Danska-vanbolnička potrošnja; Srbija, Norveška i Finska-ukupna potrošnja

Tabela 31. Potrošnja lekova za kardiovaskularne bolesti (DDD/1000/st/dan) i stopa mortaliteta KVB (na 100.000 stanovnika) u Srbiji, Hrvatskoj i skandinavskim zemljama u 2008. godini

Zemlja	Stopa mortaliteta	Potrošnja lekova za kardiovaskularne bolesti
Srbija	780,2	526,98
Finska	163,6	539,88
Danska	144,6	507,10
Norveška	132,9	407,99
Hrvatska	294,6	346,64

Najveća propisana količina lekova za lečenje KVB i u Novom Sadu i u Srbiji pripada lekovima za lečenje hipertenzije, a u skandinavskim zemljama i hipolipemicima (grafikon 9). Upotreba diuretika je niska u poređenju sa upotrebom u skandinavskim zemljama. Između skandinavskih zemalja međusobno je takođe bilo razlike u propisivanju, npr. diuretici i antagonisti kalcijuma se najviše koriste u Danskoj, beta-adrenergički blokatori i ACE inhibitori u Finskoj, a hipolipemici u Norveškoj (Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013). U Hrvatskoj ACE inhibitori i antagonisti kalcijuma su po potrošnji vodeće grupe lekova za lečenje hipertenzije (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012). Isti trend je bio prisutan i u susednim zemljama Crnoj Gori i Republici Srpskoj (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Marković-Peković i sar., 2009).



Grafikon 9. Ukupna potrošnja podgrupa lekova za lečenje KVB u Novom Sadu (01.01.-01.07.2012.), Srbiji (2012. god.), Norveškoj(2012. god.), Danskoj(2010. god.) i Finskoj(2012. god.)

Podgrupa C09-lekovi koji deluju na sistem renin angiotenzin (RAS)

Od svih lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema najzastupljenija podgrupa u većini zemalja su lekovi koji deluju na RAS, što je i očekivano s obzirom da dosta vodiča za lečenje hipertenzije, kao i važeći nacionalni vodiči, daje prednost upravo ovoj podgrupi lekova.

Vanbolnička potrošnja lekova koji deluju na sistem renin-angiotenzin (podgrupa C09-ACE inhibitori/angiotenzin II antagonisti, sami i u kombinacijama) na teritoriji grada Novog Sada, iznosila je 201,11 DDD/1000st/dan, što je manje od potrošnje na nivou Srbije (Radonjić i Đukić, 2013). Lekovi koji deluju na RAS (izdati samo na recept) su na prvom mestu po potrošnji i u vanbolničkim uslovima u Crnoj Gori u 2007. godini, ali je potrošnja znatno niža 66,18 DDD/1000st/dan (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008).

U poređenju sa podacima iz skandinavskih zemalja vanbolnička potrošnja podgrupe C09 na teritoriji grada Novog Sada je visoka (Finska 215,23 DDD/1000st/dan, Norveška 139,41 DDD/1000st/dan, Danska 159,40 DDD/1000st/dan). U skandinavskim zemljama procenat upotrebe podgrupe C09 ne prelazi 40% u odnosu na ukupnu upotrebu lekova za kardiovaskularne bolesti, dok za teritoriju Novog Sada taj procenat iznosi 50,31%, a za Srbiju 49,93% (Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013; Radonjić i Đukić, 2013).

U potrošnji podgrupe C09 najzastupljeniji su ACE inhibitori, zatim ACE inhibitori u kombinacijama, na trećem AT II antagonisti, dok su na četvrtom mestu kombinacije AT II antagonista.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (C09A)-ACE inhibitori

Vanbolnička upotreba ACE inhibitora na teritoriji grada Novog Sada iznosila je 149,53 DDD/1000st/dan i bila je niža od ukupne potrošnje u Srbiji u 2012. godini (192,80 DDD/1000st/dan), ali značajno viša od upotrebe u Crnoj Gori i skandinavskim zemljama (Radonjić i Đukić, 2013). U Crnoj Gori u 2007. godini upotreba ACE inhibitora (izdatih samo na recept) iznosila je 43,34 DDD/1000st/dan (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008). U skandinavskim zemljama, ACE inhibitori su propisivani od 45,52 DDD/1000st/dan u Norveškoj do 104,28 DDD/1000st/dan u Finskoj (Norwegian Institute for Public Health, 2013; Finnish Medicines Agency, 2013).

Tri najčešće korišćena ACE inhibitora na teritoriji Novog Sada bila su: enalapril sa 41,16 DDD/1000st/dan (27,53% od ukupno propisane količine ACE inhibitora), ramipril sa 38,25 DDD/1000st/dan (25,58%) i fosinopril sa 23,20 DDD/1000st/dan (15,51%).

Slična zastupljenost pojedinačnih ACE inhibitora prisutna je i u Srbiji (ukupna potrošnja: ramipril 72,70 DDD/1000st/dan, enalapril 62,58 DDD/1000st/dan, fosinopril 20,54 DDD/1000st/dan; 2012. godina) (Radonjić i Đukić, 2013). U zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom zastupljenost pojedinačnih ACE inhibitora je sledeća: na prvom mestu se nalazi ramipril (28,29 DDD/1000st/dan Norveška-67,25 Finska), na drugom enalapril (11,04 DDD/1000st/dan Norveška-38,9 DDD/1000st/dan Danska), a na trećem lizinopril (4,0 DDD/1000st/dan Danska-5,67 Norveška) (Danish Medicines Agency, 2011; Norwegian Institute for Public Health, 2013; Finnish Medicines Agency, 2013).

Lekovi iz grupe ACE inhibitora imaju veoma slične ili identične kliničke efekte. Enalapril je uključen u WHO listu esencijalnih lekova, zbog najboljih dokaza o njegovoj efikasnosti, bezbednosti i pristupačnoj ceni (Essential Medicines, 2011). Prema nacionalnim vodičima ovi lekovi se koriste za lečenje hipertenzije (lekovi prvog izbora), za lečenje srčane insuficijencije (lekovi prvog izbora) i za sekundarnu prevenciju infarkta miokarda. Četri ACE inhibitora (kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril) se nalaze na pozitivnoj A listi Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srbije, i uzimaju se komforno, jednom dnevno, izuzev enalapрила (dva puta dnevno) i kaptoprila (2-3 puta dnevno), dok se 5 ACE inhibitora nalazi na A1 listi, sa doplatom od strane pacijenata (Lista lekova A i A1, 2012). Upravo zbog njihove sličnosti u pogledu bezbednosti i efikasnosti, najviše su se koristili ACE inhibitori sa liste A, čiji se troškovi u potpunosti refundiraju, te su za pacijente ekonomski najprikladniji. Ovakva terapija je ispravna sa farmakoterapijskog aspekta.

ACE inhibitori u kombinacijama sa drugim lekovima (C09B)

Udeo ACE inhibitora u kombinacijama sa drugim lekovima, u okviru potrošnje lekova za kardiovaskularne bolesti iz podgrupe C09 na teritoriji Novog Sada iznosi 20,76% (41,74 DDD/1000st/dan). Kombinacije ACE inhibitora sa diureticima čine 98,08 % (40,94 DDD/1000st/dan) od ukupno utrošene količine kombinacija ACE inhibitora, a samo 1,92% (0,80 DDD/1000st/dan) je učešće kombinacija sa blokatorima kalcijumskih kanala. Kombinacija ACE inhibitora sa diureticima i u Srbiji je bila najzastupljenija (kombinacije ukupno 56,90 DDD/1000st/dan; kombinacije ACE inhibitora sa diureticima 55,52 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013).

U Danskoj, prema podacima o vanbolničkoj potrošnji lekova za kardiovaskularne bolesti za 2010. godinu, korišćene su samo kombinacije ACE inhibitora sa diureticima (19,10 DDD/1000st/dan). Od skandinavskih zemalja (Finske i Norveške) Danska je imala najveću potrošnju kombinacija ACE inhibitora (19,10 DDD/1000st/dan), što je više od dva puta manje u odnosu na potrošnju u Novom Sadu (Danish Medicines Agency, 2011). Podaci za Finsku i Norvešku su se odnosili na ukupnu potrošnju.

Tri najjeftinije kombinacije ACE inhibitora sa diureticima (ramipril, lizinopril i enalapril sa hidrohlorotiazidom) se nalaze na A listi (pacijent plaća samo participaciju), a ostale na A1 listi (pacijent plaća učešće) (Lista lekova A i A1, 2012). Velika potrošnja kombinacije fosinopрила sa hidrohlorotiazidom na teritoriji grada Novog Sada koji spada među skuplje, ukazuje na postojanje neracionalnosti propisivanja u okviru ove podgrupe lekova. Pored toga beleži se i visoka potrošnja kombinacija ACE inhibitora na teritoriji grada Novog Sada, što je u skladu sa morbiditetom i činjenicom da prema nacionalnom vodiču kod dve trećine bolesnika nije moguće kontrolisati arterijsku hipertenziju samo jednim lekom, već je neophodna kombinacija najmanje dva leka.

Antagonisti receptora angiotenzina II (C09CA)-AT II antagonisti

AT II antagonisti bili su zastupljeni sa 8,78 DDD/1000st/dan (4,37% potrošnje u okviru podgrupe C09) na teritoriji Novog Sada, što je bilo niže od potrošnje u Srbiji (11,73 DDD/1000st/dan), ali značajno niže od upotrebe u skandinavskim zemljama (Radonjić i Đukić, 2013). U skandinavskim zemljama, AT II antagonisti su propisivani od 31,9 DDD/1000st/dan u Danskoj do 64,85 DDD/1000st/dan u Finskoj (Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013).

U većini nacionalnih i međunarodnih smernica za hipertenziju AT II antagonisti nemaju mesto kao inicijalni tretman za lečenje hipertenzije i preporučuju se samo kao druga linija lečenja bolesnika koji zahtevaju ACE inhibitore, ali ih ne tolerišu (najčešće zbog upornog kašlja ili hiperurikemije, raša, leukopenije). U randomiziranim studijama, učestalost kašlja indukovano ACE inhibitorima je bila manja od 10% (Matchar i sar., 2008). ACE inhibitori ili AT II antagonisti treba da budu prednost za lečenje hipertenzije kod pacijenata starosti ≤ 55 godina zbog svojih viših nivoa plazma renina (Chobanian i sar., 2003b; European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003; NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2011). Za razliku od ACE inhibitora nisu lekovi prvog izbora u lečenju srčane insuficijencije. Utvrđeno je da postoji značajna veza između komplijanse i klase antihipertenzivnih lekova, pri čemu je dokazano da AT II antagonisti imaju najbolji nivo poštovanja (Wogen i sar., 2003; Kronish i sar., 2011).

Njihova cena je visoka: dakle, Republički fond za zdravstveno osiguranje Srbije, ograničava njihovo korišćenje samo na pacijentima koji ne mogu da tolerišu ACE inhibitore, i jedino mogu biti propisani po preporuci interniste ili kardiologa. Osim toga, dokazano je da u zemljama srednje i istočne Evrope cene lekova za pacijente utiču na izbor lekara za određene lekove (Tomasik i sar., 2012).

Dva najčešće korišćena leka iz ove podgrupe na teritoriji grada Novog Sada bila su: losartan sa 6,95 DDD/1000st/dan (79,15% od ukupno propisane količine AT II antagonista) i valsartan sa 1,52 DDD/1000st/dan (17,36%). Losartan je najjeftiniji lek iz ove podgrupe (ima najpovoljniju cenu po DDD) koji se nalazi na pozitivnoj listi, a budući da nema značajnih terapijskih razlika između pojedinih AT II antagonista, izbor se može smatrati farmakoekonomski opravdanim.

Isti redosled dva najčešće korišćena AT II antagonista bio je i u Srbiji (ukupna potrošnja losartana iznosila je 8,25 DDD/1000st/dan i valsartana 2,50 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). U susednoj Hrvatskoj losartan (7,95 DDD/1000st/dan) je bio najčešće korišćeni lek iz ove podgrupe 2012. godine, sa potrošnjom nešto većom od naše (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012). U Danskoj i Finskoj losartan je takođe (14,8 DDD/1000st/dan Danska; 24,16 DDD/1000st/dan Finska) zauzeo prvo mesto, ali se kandesartan (9,8 DDD/1000st/dan Danska; 21,66 DDD/1000st/dan Finska) nalazio na drugom mestu, dok je u Norveškoj situacija bila obrnuta (Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013).

Losartan je prvi oralno aktivni i dugodelujući lek iz ove klase na tržištu, doziranje mu je komforno 1-2 puta dnevno, zato se i dosta koristio. U ranijim kliničkim ispitivanjima, losartan je pokazivao bolju podnošljivost od drugih antihipertenzivnih lekova (Goldberg i sar., 1995; Dahlöf i sar., 1995; Oparil i sar., 1996).

Značajna zastupljenost kandesartana nauštrb losartana u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom verovatno je posledica boljih farmakokinetičkih karakteristika ovog novog AT II antagonista. U Srbiji kandesartan nije bio na pozitivnoj listi (ne izdaje se na teret Fonda za zdravstveno osiguranje), što je verovatno uticalo na njegovo propisivanje.

AT II antagonisti u kombinacijama (C09D)

Udeo AT II antagonista u kombinacijama u okviru podgrupe C09 na teritoriji grada Novog Sada iznosi 1,06 DDD/1000st/dan što je svega 0,52% potrošnje podgrupe C09 (lekovi koji deluju na RAS). Od toga, fiksna kombinacija sa diureticima čini 95,28% (1,01 DDD/1000st/dan), a samo 4,72% (0,05 DDD/1000st/dan) su kombinacije sa derivatima dihidropiridina. Najčešće korišćena kombinacija AT II antagonista sa diureticima bila je kombinacija losartana sa hidrohlorotiazidom

(0,71 DDD/1000st/dan). To je ujedno i najjeftinija fiksna kombinacija koja se nalazi na pozitivnoj listi, a budući da nema značajnih terapijskih razlika između pojedinih AT II antagonista, izbor se može smatrati farmakoekonomski opravdanim.

Potrošnja ove podgrupe lekova (C09D) u celoj Srbiji je tokom 2012. godine bila još viša (1,72 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). Ako potrošnju fiksnih kombinacija AT II antagonista uporedimo sa skandinavskim zemljama, uočavamo ogromnu razliku u potrošnji ove podgrupe (Finska 30,74 DDD/1000st/dan; Norveška 39,06 DDD/1000st/dan) koja zauzima značajno veći udeo u okviru podgrupe C09 (14,28-28,02%) (Finnish Medicines Agency, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013). Zbog čega se u razvijenim zemljama mnogo više koriste fiksne kombinacije antihipertenziva, naročito one koje u sebi sadrže komponentu koja deluje na RAS sistem?

Prema smernicama ESH/ESC iz 2007. godine koje su obnovljene 2009. godine, lečenje hipertenzije možemo započeti ili monoterapijom ili kombinacijom antihipertenziva, naravno uz nefarmakološke mere. Kod izbora kombinovane terapije, smernice daju prednost kombinacijama ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora s blokatorom kalcijumskih kanala ili diuretikom kao kombinacijom izbora. Primena fiksnih kombinacija antihipertenziva se naročito preporučuje kao terapija prvog izbora za bolesnike sa 2. i 3. stepenom hipertenzije i visokim ili vrlo visokim KV rizikom i uz blago povećane vrednosti arterijskog pritiska (Mancia i sar., 2007b). Prema američkim smernicama za prevenciju, procenu i lečenje hipertenzije, kombinacija antihipertenziva treba da uključi tiazidni diuretik kao jednu od komponenti (Chobanian i sar., 2003b).

Prednost fiksnih kombinacija antihipertenziva je i u značajno boljoj komplijansi koju takvi pacijenti ostvaruju tokom dugogodišnjeg lečenja. Studije su pokazale da je komplijansa (pridržavanje uputstva lekara što se tiče redovnosti uzimanja lekova; saradnja) oko 84% uz jednu, 59% uz dve, a tek 26% uz četiri tablete (Holzgrave, 1980), što govori u prilog fiksnih kombinacija koje su ponovno apostrofirane u pozitivnom smislu u američkim i naročito u evropskim smernicama. I sami antihipertenzivi različito utiču na saradnju zavisno od toga koliko neželjenih dejstava izazivaju. Tako je prema istraživanju na 21.723 bolesnika nakon godinu dana lečenja saradnja bila najbolja uz AT II antagoniste (64%), uz ACE inhibitore (58%), blokatore kalcijumskih kanala (50%), a lošija je uz beta-adrenergičke blokatore (43%) i diuretike (38%) (Bloom, 1998). Sa druge strane, smatra se da će neželjena dejstva biti ređa pri upotrebi nižih doza lekova u fiksnoj kombinaciji. Naime, neželjena dejstva svih antihipertenziva, osim blokatora RAS-a, dozno su zavisna (Law i sar., 2003). U skladu s tim, preporuka da se upotrebe niske doze dva leka u kombinaciji trebala bi dovesti do sniženja krvnog pritiska koje je verovatno ekvivalentno davanju pune doze svakog leka, ali bez neželjenih dejstava povezanih s pojedinim lekom (Mancia i sar., 2009). Još jedna prednost fiksnih kombinacija

je ta što, u određenim situacijama, delovanje drugog leka može smanjiti broj neželjenih dejstava onog leka sa kojim je u fiksnoj kombinaciji. Jedan takav primer je kombinacija blokatora kalcijumskih kanala s blokatorom RAS-a. Glavno neželjeno dejstvo koje ograničava upotrebu dihidropiridinskog antagonista kalcijuma je edem skočnih zglobova, što je dokazano u više randomiziranih kliničkih studija uključujući ASCOT (Dahlöf i sar., 2005) i VALUE (Julius i sar., 2004). Međutim, više je studija pokazalo da istovremena upotreba blokatora RAS-a značajno smanjuje ovo neželjeno dejstvo (Jamerson i sar., 2004; Fogari i sar., 2007; Gupta i sar., 2010).

Svi navedeni razlozi idu u prilog opravdanosti značajno veće potrošnje fiksnih kombinacija antihipertenziva u razvijenim zemljama (naročito kombinacija koje uključuju blokatore RAS-a).

Podgrupa C08-blokatori kalcijumskih kanala

Blokatori kalcijumskih kanala su prema važećim smernicama lekovi prvog izbora za lečenje arterijske hipertenzije, pri čemu je posebno dokazana njihova korist u lečenju arterijske hipertenzije starih osoba (Staessen i sar., 1997). Koriste se još u terapiji angine pektoris (kao alternativa beta-adrenergičkim blokatorima) i atrijalne fibrilacije (verapamil, diltiazem-nehidropiridinski blokatori).

Lekovi iz grupe blokatora kalcijumskih kanala nalaze se na drugom mestu po potrošnji u grupi C u Novom Sadu, Srbiji i Crnoj Gori, dok su u Danskoj zauzeli četvrto mesto. Propisana količina blokatora kalcijumskih kanala u Novom Sadu (74,15 DDD/1000st/dan) je niža nego u Srbiji (83,76 DDD/1000st/dan) i Danskoj (78,4 DDD/1000st/dan), a tri puta viša od potrošnje u susednoj Crnoj Gori (24,60 DDD/1000st/dan-potrošnja se odnosi samo na lekova za kardiovaskularne bolesti izdate na recept).

Udeo blokatora kalcijumskih kanala u ukupno propisanoj količini lekova za kardiovaskularne bolesti u Novom Sadu je 18,55%, dok je u Srbiji (15,89%), Crnoj Gori (16,47%) i Danskoj (15,46%) taj procenat bio niži (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013).

U ovoj grupi lekova najzastupljeniji su bili dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala, a korišćeni su još i nedihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala.

Blokatori kalcijumskih kanala- dihidropiridini (C08C)

Vanbolnička upotreba dihidropiridinskih blokatora kalcijumskih kanala na teritoriji grada Novog Sada u posmatranom periodu iznosila je 64,97 DDD/1000st/dan. Od ovih lekova ubedljivo na prvom mestu po potrošnji nalazio se amlodipin sa 55,01 DDD/1000st/dan što je slično i u drugim zemljama.

Njegova potrošnja svrstala ga je na prvo mesto po vanbolničkoj upotrebi od svih lekova za kardiovaskularne bolesti u posmatranom periodu na teritoriji grada Novog Sada.

Ista situacija zabeležena je i u Crnoj Gori 2012. godine, a amlodipin se takođe nalazio među prvih deset lekova s najvećom vanbolničkom potrošnjom (zauzimao je 5. mesto) (Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, 2012). U Hrvatskoj, iste godine, bio je treći najčešće korišćen lek u vanbolničkoj upotrebi (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012). Ukupna potrošnja amlodipina u Srbiji (66,64 DDD/1000st/dan) bila je viša od potrošnje u Novom Sadu (Radonjić i Đukić, 2013). U Danskoj potrošnja amlodipina iznosila je 60,2 DDD/1000st/dan (Danish Medicines Agency, 2011).

Visoka upotreba amlodipina nije neopravdana. Dugo delujući antagonisti kalcijumskih kanala se dobro podnose i prihvaćeni su od strane pacijenata (Giles, 1990). Amlodipin ima dugo poluvreme izlučivanja (30-50h) što omogućava uzimanje jednom dnevno a to zasigurno potpomaže komplijansu (Falkner i sar., 1986). Sa druge strane dokazano je da amlodipin ravnomerno kontroliše krvni pritisak što pruža veću zaštitu od rizika od velikih kardiovaskularnih događaja i krajnjeg oštećenja organa (Parati i sar, 1987; Mroczek i sar., 1988). Amlodipin kao lek dugog dejstva ne pokazuje negativno inotropno dejstvo, dok ostali lekovi iz ove grupe imaju manje izražen negativan inotropni efekat. Neželjeni efekti su malobrojni, a uglavnom je u pitanju edem članka. Sve pomenuto dovelo je do toga da je amlodipin postao u svetu najviše propisivani lek iz ove podgrupe. On je ujedno i najjeftiniji (po DDD) lek iz ove podgrupe koji se nalazi na pozitivnoj listi pa se izbor može smatrati i farmakoekonomski opravdanim.

Svi navedeni razlozi idu u prilog opravdanosti dominantne upotrebe amlodipina.

Na drugom mestu se nalazio nifedipin kako u Novom Sadu (8,24 DDD/1000st/dan) tako i u Srbiji (4,95 DDD/1000st/dan), a na četvrtom u Danskoj (1,8 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). U Hrvatskoj je na drugom mestu bio lacidipin (16,03 DDD/1000st/dan), a u Danskoj felodipin (7,6 DDD/1000st/dan) (Danish Medicines Agency, 2011; Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012).

Nifedipin u Srbiji postoji samo u retard oblicima, posle amlodipina je najjeftiniji, a dozira se 1-2 puta dnevno. Ovakva potrošnja nifedipina opravdana je sa aspekta troškova lečenja, dok se u Danskoj, kao i u ostalim skandinavskim zemljama daje prednost leku dužeg delovanja.

Blokatori kalcijumskih kanala-nedihidropiridini (C08D)

Nedihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala bili su zastupljeni sa 9,18 DDD/1000st/dan, što je bilo više od ukupne potrošnje u Srbiji (7,55 DDD/1000st/dan), i potrošnje u skandinavskim

zemljama (od 2,29 DDD/1000st/dan Finska - 5 DDD/1000st/dan Danska) (Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013; Finnish Medicines Agency, 2013). Od lekova iz ove grupe zabeležena je potrošnja diltiazema i verapamila.

U Novom Sadu po upotrebi diltiazem (4,79 DDD/1000st/dan) se nalazio na prvom mestu a verapamil na drugom (4,39 DDD/1000st/dan), a isti redosled je bio i u Finskoj (Finnish Medicines Agency, 2012). Diltiazem je lek po osobinama blizak verapamilu, ali izaziva manju depresiju miokarda, i uzima se 1-2 puta na dan, za razliku od verapamila koji se uzima 1-3 puta na dan. Upotreba diltiazema za lečenje hipertenzije može biti ograničena zbog rizika od abnormalnog provođenja impulsa i bradikardije, naročito kada se kombinuje sa beta-adrenergičkim blokatorom (Kjeldsen i sar., 1996). Sa druge strane diltiazem, sa niskim profilom nuspojava (ne pokazuje negativan inotropni efekat), ima prednost u poređenju sa verapamilom u lečenju angine.

U Srbiji, Crnoj Gori i ostalim skandinavskim zemljama situacija je obrnuta pa je na prvom mestu po potrošnji bio verapamil (4,02 DDD/1000st/dan Srbija; 2,30 DDD/1000st/dan Crna Gora; 3,4 DDD/1000st/dan Danska; 2,22 DDD/1000st/dan Norveška), a na drugom diltiazem (3,53 DDD/1000st/dan Srbija; 1,37 DDD/1000st/dan Crna Gora; 1,5 DDD/1000st/dan Danska; 0,79 DDD/1000st/dan Norveška) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013).

Verapamil ima veliki spektar odobrenih indikacija, uključujući sve vrste angine, supraventrikularnu tahikardiju i hipertenziju. Indirektni dokazi ukazuju na dobru bezbednost, ali uz rizik od razvoja srčanog bloka, bradikardije i srčane insuficijencije. Iz tog razloga verapamil se ne sme kombinovati sa beta-adrenergičkim blokatorima. Verapamil može da izazove zatvor koji može biti ozbiljan, naročito kod starijih osoba gde postoji povećani rizik i od interakcija lekova.

I dok je prednost u pogledu neželjenih dejstava na strani diltiazema, sa farmakoekonomske tačke gledišta prednost se daje verapamilu koji ima nižu cenu.

Nedihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala verapamil i diltiazem mogu izazvati bradikardiju, koju bi trebalo posebno pažljivo razmotriti kod starijih pacijenata sa povećanim rizikom od bolesti sinusnog čvora, sinoatrijalnog ili atrioventrikularnog bloka kao mogućim kontraindikacijama (Rosendorff i sar., 2007). Ne bi ih trebalo koristiti ni kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili sistolnom disfunkcijom (Antman i sar., 2004; Hunt i sar., 2005). Stoga se može reći da je veća upotreba dihidropiridinskih kalcijumskih blokatora na teritoriji grada Novog Sada opravdana.

Podgrupa C07- beta- adrenergički blokatori

Beta-adrenergički blokatori se nalaze na trećem mestu po potrošnji u grupi C na teritoriji grada Novog Sada, a potrošnja je iznosila 47,03 DDD/1000st/dan. U Srbiji ukupna upotreba iznosila je 64,53 DDD/1000st/dan, a ovi lekovi zauzeli su takođe treće mesto po udelu u ukupnoj potrošnji lekova iz grupe C. Vanbolnička potrošnja beta-adrenergičkih blokatora izdatih na recept u Crnoj Gori u 2007. godini sa 16,21 DDD/1000st/dan, bila je niža od potrošnje u Novom Sadu i skandinavskim zemljama (35,1 DDD/1000st/dan Danska; 38,13 DDD/1000st/dan Norveška) gde je ova grupa zauzimala peto mesto po potrošnji lekova iz grupe C.

Procenat upotrebe ove podgrupe lekova u Novom Sadu (11,77%) u odnosu na sve propisivane lekove za lečenje KVB bio je sličan procentu njihove upotrebe u Srbiji (12,25%) i Crnoj Gori (10,85%), a viši od procenta u skandinavskim zemljama (6,92% Danska - 9,29% Norveška) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013).

Prema nacionalnim vodičima beta-adrenergički blokatori su lekovi prvog izbora u lečenju srčane insuficijencije. JNC-7 i ESH/ESC smernicama iz 2007. godine koje su obnovljene 2009. godine preporučuje se upotreba beta-adrenergičkih blokatora kao antihipertenzivnih lekova prve ili druge linije (Chobanian i sar., 2003a; Mancina i sar., 2007a; Mancina i sar., 2009). Prema britanskim smernicama, upotreba beta-adrenergičkih blokatora prevedena je iz lekova prve linije za lečenje hipertenzije u lekove četvrte linije (Williams i sar., 2004; NICE, 2006). Rezultati meta-analiza i kliničkih studija pokazuju nedostatak koristi beta-adrenergičkih blokatora u poređenju sa placebo ili drugim antihipertenzivima, zbog čega je sporna upotreba beta-adrenergičkih blokatora kao inicijalne terapije u lečenju hipertenzije (Messerli i sar., 1998; Dahlöf i sar., 2002; Carlberg i sar., 2004; Lindholm i sar., 2005; Dahlöf i sar., 2005; Bangalore i sar., 2007; Wiysonge i sar., 2007). Novije NICE smernice navode da beta-adrenergički blokatori nisu poželjni kao početna terapija za hipertenziju, ali se mogu uzeti u obzir kao inicijalna terapijska opcija, posebno kod mlađih osoba kod kojih su ACE inhibitori ili AT II antagonisti kontraindikovani ili ih pacijenti ne tolerišu, žena sa potencijalom rađanja i ljudi sa dokazano povišenim simpatičkim tonusom (Ritchie i sar., 2011).

U ovoj podgrupi najviše su korišćeni selektivni beta-adrenergički blokatori, na drugom mestu su se nalazili alfa- i beta-adrenergički blokatori, na trećem neselektivni beta-adrenergički blokatori, a na četvrtom selektivni beta-adrenergički blokatori u kombinacijama sa tiazidima. Ista zastupljenost zabeležena je i u Danskoj i Norveškoj.

Selektivni beta-adrenergički blokatori (C07AB)

Vanbolnička upotreba selektivnih beta-adrenergičkih blokatora na teritoriji grada Novog Sada iznosila je 42,03 DDD/1000st/dan. Najzastupljeniji lek iz ove podgrupe u većini zemalja Srbija (22,1 DDD/1000st/dan), Crna Gora (23,84 DDD/1000st/dan) (Izveštaj o prometu lijekova u Crnoj Gori, 2012), Danska (20,7 DDD/1000st/dan) kao i u Novom Sadu (24,91 DDD/1000st/dan) bio je metoprolol. Na drugom mestu po upotrebi na teritoriji grada Novog Sada nalazio se bisoprolol (9,25 DDD/1000st/dan), a ista situacija bila je i u Srbiji (20,64 DDD/1000st/dan), dok je u susednoj Hrvatskoj bisoprolol zauzeo prvo mesto po potrošnji (12,18 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). Za razliku od potrošnje u Novom Sadu atenolol se nalazio na drugom mestu po potrošnji u Hrvatskoj (8,47 DDD/1000st/dan) i Danskoj (4,2 DDD/1000st/dan) (Danish Medicines Agency, 2011; Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012).

Beta1selektivni beta-adrenergički blokatori imaju prednost u pogledu neželjenih dejstava u odnosu na neselektivne beta-adrenergičke blokatore što je verovatno uticalo na najveću zastupljenost u podgrupi beta-adrenergičkih blokatora.

Razlog većeg propisivanja metoprolola u odnosu na ostale beta-adrenergičke blokatore (uprkos doziranju 2-3 puta dnevno) verovatno je posledica toga što je on najbolje ispitani beta-adrenergički blokator, sa pouzdanim dokazima o smanjenju morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa hipertenzijom, ishemijskom bolesti srca i kongestivnom insuficijencijom srca. Na teritoriji grada Novog Sada metoprolol se nalazio među prvih deset najčešće propisivanih lekova za lečenje KVB, a zauzeo je četvrto mesto. Imajući u vidu sve dobre osobine atenolola i metoprolola, kao i najpovoljniju cenu po DDD, smatramo da je njihova velika upotreba u odnosu na njihovu selektivnost i nisku cenu opravdana. Atenolol i bisoprolol, iako pokazuju neke farmakokinetičke varijabilnosti, imaju veoma slične efekte (Neutel i sar., 1993). Imaju isti režim doziranja jednom dnevno, nalaze se na pozitivnoj listi. Zato u terapijskoj podgrupi selektivnih beta-adrenergičkih blokatora, propisivanje skupljeg leka po DDD (bisoprolola u odnosu na jeftiniji atenolol) nije opravdano.

Alfa- i beta-adrenergički blokatori (C07AG)

Upotreba alfa- i beta-adrenergičkih blokatora, predstavljena je isključivo upotrebom karvedilola koja je iznosila 2,55 DDD/1000st/dan na teritoriji grada Novog Sada (raniji predstavnik labetalol u Srbiji više nije registrovan, u skandinavskim zemljama upotreba je mala). Vanbolnička upotreba karvedilola na teritoriji Novog Sada bila je niža od ukupne potrošnje u Srbiji u 2012. godini (3,19 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013).

Potrošnja karvedilola (izdatog na recept) u Crnoj Gori u 2007. godini iznosila je 1,97 DDD/1000st/dan, dakle bila je niža od upotrebe u Novom Sadu, dok je u Danskoj 2010. godine upotreba karvedilola sa 3,8 DDD/1000st/dan bila viša od potrošnje u Novom Sadu i od ukupne potrošnje u Srbiji (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011).

Karvedilol je vazodilatorni (blokira alfa-1 receptore) neselektivni beta-adrenergički blokator treće generacije bez negativnih hemodinamskih i metaboličkih efekata tradicionalnih beta-adrenergičkih blokatora, koji se može koristiti kao kardioprotektivni lek (Bakris i sar., 2004; Kveiborg i sar., 2007). Osim toga poseduje i antioksidativna svojstva. Prema rezultatima iz COMET (Kveiborg i sar., 2007) studije karvedilol je superioran u odnosu na metoprolol i zbog toga mu treba dati prednost kod lečenja hronične srčane insuficijencije. Međutim debata oko njegove superiornosti se nastavlja. Zbog sličnosti u pogledu efikasnosti sa selektivnim beta-adrenergičkim blokatorima i činjenice da se karvedilol nalazi na listi A (lekovi čija se cena u potpunosti refundira), za pacijente je ovaj lek najisplativiji (Lista lekova A i A1, 2012).

Neselektivni beta-adrenergički blokatori (C07AA)

Potrošnja neselektivnih beta-adrenergičkih blokatora (1,33 DDD/1000st/dan) u Novom Sadu bila je niža od ukupne potrošnje u Srbiji (2,47 DDD/1000st/dan). Neselektivni beta-adrenergički blokatori bili su predstavljeni propranololom i sotalolom. Upotreba propranolola u Novom Sadu (1,01 DDD/1000st/dan) bila je veća od potrošnje propranolola (izdatog na recept) u Crnoj Gori (0,71 DDD/1000st/dan), a niža od potrošnje u Srbiji (2,25 DDD/1000st/dan) i Danskoj (1,7 DDD/1000st/dan) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013).

Potrošnja sotalola u Novom Sadu (0,32 DDD/1000st/dan) se nalazila između potrošnje u Srbiji (0,22 DDD/1000st/dan) i Danskoj (0,5 DDD/1000st/dan).

Propranolol je lek kratkog dejstva zbog čega treba da se uzima 2-4 puta dnevno. To je beta-adrenergički blokator prve generacije, koji se ne preporučuje u terapiji srčane insuficijencije jer nije ispitan za ovu indikaciju. Sotalol ima osobine antiaritmika III grupe, jer produžava trajanje akcionog potencijala, te su mu indikacije supraventrikularne i ventrikularne aritmije. Oprez je neophodan zbog opasnosti od nastanka torsade de pointes kod bolesnika koji su tome skloni.

Neselektivni blokatori imaju najviše neželjenih dejstava i kontraindikovani su kod pacijenata koji boluju od astme ili dijabetes melitusa. Iz tog razloga njihova upotreba nije masovna.

Selektivni beta-adrenergički blokatori u kombinacijama sa tiazidima (C07BB)

Upotreba selektivnih beta-adrenergičkih blokatora u kombinacijama sa tiazidima predstavljena je kombinacijom bisoprolola sa hidrohlorotiazidom (1,12 DDD/1000st/dan), na teritoriji Novog Sada kao i u Srbiji (2,77 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). U Srbiji je ovo jedina registrovana kombinacija, a slična situacija je i u SAD-u gde je bisoprolol jedini beta-adrenergički blokator odobren od strane Agencije za hranu i lekove SAD-a kao fiksna kombinacija sa 6,25 mg hidrohlorotiazida za bolesnike sa hipertenzijom. U Crnoj Gori nije bilo podataka o potrošnji ove podgrupe, a u Norveškoj se takođe koristila samo kombinacija bisoprolola sa hidrohlorotiazidom sa 0,96 DDD/1000st/dan (Norwegian Institute for Public Health, 2013).

U svetlu najnovijih preporuka bolesnike sa hipertenzijom treba prvo lečiti kombinovanom antihipertenzivnom terapijom (Mancia i sar., 2007b). Ovaj pristup ima svoje prednosti: oko dve trećine pacijenata može da ostvari ciljni krvni pritisak, vreme potrebno za postizanje ciljnog krvnog pritiska je skraćeno, komponente kombinacija imaju sinergistički efekat u smislu sniženja krvnog pritiska i trajanja efekta, postoji manja verovatnoća nastanka negativnih efekata zbog korišćenja manjih doza, i komplikansa lečenja se povećava. Zbog svega pomenutog bilo je za očekivati da kombinacija bisoprolola i hidrohlorotiazida bude više propisivana. Međutim nedavno je otkriveno da dugoročan tretman sa beta-adrenergičkim blokatorima, naročito u kombinaciji sa tiazidnim diureticima povećava rizik od dijabetesa (Mancia i sar., 2007b). Neke nacionalne preporuke su isključile beta-adrenergičke blokatore iz prve linije antihipertenzivnih lekova. Ove činjenice mogući su razlog zašto se ova kombinacija nije više propisivala.

Podgrupa C01-lekovi za terapiju bolesti srca

Vanbolnička potrošnja lekova za terapiju bolesti srca na teritoriji grada Novog Sada iznosila je 30,08 DDD/1000st/dan i bila je niža od ukupne potrošnje u Srbiji (51,96 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). Ovi lekovi našli su se na četvrtom mestu po potrošnji na teritoriji grada Novog Sada. Oni se takođe nalaze na četvrtom mestu po potrošnji u grupi C u Srbiji i Crnoj Gori dok se u skandinavskim zemljama nalaze na šestom mestu.

Potrošnja u Crnoj Gori u 2007. godini, sa 15,05 DDD/1000st/dan (potrošnja se odnosi samo na lekova za kardiovaskularne bolesti izdate na recept) je skoro dva puta niža od potrošnje u Novom Sadu, a bila je slična potrošnji u Danskoj 2010. godine koja je iznosila 15,20 DDD/1000st/dan.

Procenat upotrebe ove podgrupe lekova u Novom Sadu (7,52%) u odnosu na sve propisivane lekove za lečenje KVB bio je veći od procenta upotrebe u skandinavskim zemljama (gde se kretao od

3,0% u Danskoj do 3,75% u Finskoj), a manji od Crne Gore (10,08%) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013).

U ovoj podgrupi bila je najveća upotreba vazodilatatora u terapiji bolesti srca, na drugom mestu su se nalazili antiaritmici grupe I i III, na trećem srčani glikozidi, dok su se ostali preparati u terapiji bolesti srca nalazili na četvrtom mestu.

Vazodilatatori u terapiji bolesti srca (C01D)

Vanbolnička upotreba vazodilatatora u terapiji bolesti srca na teritoriji grada Novog Sada iznosila je 17,00 DDD/1000st/dan. Od toga 11,93 DDD/1000st/dan (70,18% od ukupne količine propisanih lekova u terapiji bolesti srca) čini upotreba organskih nitrata, a 5,07 DDD/1000st/dan (skoro 30%) upotreba ostalih vazodilatatora u terapiji bolesti srca sa jedinim predstavnikom molsidominom. U odnosu na 2008. godinu na teritoriji grada Novog Sada njegova upotreba se povećala skoro 2x (2,96 DDD/1000st/dan) (Ban i sar., nepublikovani podaci). Molsidomin je nenitratni vazodilatator sa farmakodinamskim i terapijskim profilom nitrata, i u odgovarajućim dozama je efikasan protiv ishemije i angine (Messin i sar., 2005). Na njega se razvija manja tolerancija u poređenju sa organskim nitratima (Kirsten i sar., 1998). To je ujedno i najjeftiniji lek (po DDD) iz ove grupe koji se nalazi na pozitivnoj listi. Pokazao je dobru podnošljivost i efikasnost u lečenju bolesnika sa stabilnom anginom pektoris. Svi navedeni razlozi idu u prilog opravdanosti potrošnje ovog leka na teritoriji grada Novog Sada. Nije dostupan u svim zemljama, zato ga verovatno nije ni bilo u skandinavskim zemljama.

U Srbiji kao i u drugim zemljama vazodilatatori u terapiji bolesti srca bili su predstavljeni uglavnom organskim nitratima. Potrošnja organskih nitrata u Novom Sadu bila je značajno niža od potrošnje u Srbiji (29,08 DDD/1000st/dan), a viša od potrošnje u Crnoj Gori (7,80 DDD/1000st/dan) i Danskoj (8,80 DDD/1000st/dan) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013).

Nitrati zajedno sa beta-adrenergičkim blokatorima i antagonistima kalcijuma predstavljaju glavne lekove u kontroli simptoma u stabilnoj angini pektoris, a koriste se još i za lečenje srčane insuficijencije. Najznačajniji ograničavajući efekat upotrebe nitrata je pojava tolerancije koja se brzo javlja posle njihove primene (24-48h posle aplikacije), i prati svako dugotrajnije davanje ovih lekova (Parker i Parker, 1998). Iako se pojava tolerancije može sprečiti vremenskim intervalima bez nitrata, prvenstveno zbog tolerancije nitrati dugog dejstva nisu lekovi prvog izbora u lečenju stabilne angine pektoris (Kannam i Gersh, 2001).

Izosorbid mononitrat je bio najčešće korišćen organski nitrat. Potrošnja izosorbid mononitrata u Novom Sadu (6,03 DDD/1000st/dan) je bila slična potrošnji u Crnoj Gori (5,86 DDD/1000st/dan) i Danskoj (6,50 DDD/1000st/dan), a niža od potrošnje u Hrvatskoj (8,40 DDD/1000st/dan) i Srbiji (17,38 DDD/1000st/dan) (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012). Pentaeritritol tetranitrat se nalazio na drugom mestu po potrošnji u Novom Sadu (4,42 DDD/1000st/dan) i Srbiji (8,50 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). U Crnoj Gori i Danskoj je situacija bila drugačija pa se na drugom mestu nalazio izosorbid dinitrat (1,56 DDD/1000st/dan Crna Gora; 1,20 DDD/1000st/dan Danska) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011).

Izosorbid mononitrat ima blagu prednost u odnosu na izosorbid dinitrat zbog svoje bioraspoloživosti i nešto dužeg delovanja, a ujedno je i najjeftiniji organski nitrat (po DDD) koji se nalazi na pozitivnoj listi, pa se izbor može smatrati i farmakoekonomski opravdanim. S druge strane pentaeritritol tetranitrat je jedan od najstarijih organskih nitrata, nije na pozitivnoj listi, uzima se 2x dnevno, ali ima povoljniju cenu što verovatno utiče na odluku pacijenata da kupe ovaj lek. Na teritoriji grada Novog Sada izgleda da postoji tradicionalno velika potrošnja ovog preparata koji nije preporučen od strane smernica za lečenje angine. Ni u jednoj skandinavskoj zemlji nije bilo podataka o potrošnji ovog leka.

Antiaritmici grupe I i III (C01B)

Udeo antiaritmika grupe I i III u okviru lekova za kardiovaskularne bolesti iz podgrupe C01 na teritoriji Novog Sada iznosi 23,60% (7,10 DDD/1000st/dan) i bila je niža od ukupne potrošnje u Srbiji (11,04 DDD/1000st/dan), ali značajno viša od upotrebe u skandinavskim zemljama (Radonjić i Đukić, 2013). U skandinavskim zemljama upotreba antiaritmika grupe I i III iznosi 1,4 DDD/1000st/dan u Danskoj odnosno 2,02 DDD/1000st/dan u Finskoj (Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013).

Propafenon je bio najčešće korišćen antiaritmik u Novom Sadu (4,96 DDD/1000st/dan), Srbiji (6,40 DDD/1000st/dan) i Crnoj Gori (2,03 DDD/1000st/dan), dok se u Danskoj nalazio na trećem mestu (0,20 DDD/1000st/dan). Amiodaron se nalazio po upotrebi na drugom mestu, pri čemu je potrošnja amiodarona u Novom Sadu (2,14 DDD/1000st/dan) bila više nego dvostruko niža od ukupne potrošnje u Srbiji (4,64 DDD/1000st/dan), a viša od potrošnje u Crnoj Gori (1,98 DDD/1000st/dan) i Danskoj (0,80 DDD/1000st/dan) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013).

Klasa I i klasa III antiaritmjskih lekova su poznate po tome da imaju potencijal za izazivanje ozbiljnih negativnih posledica, od kojih neke mogu dovesti do značajnog morbiditeta i mortaliteta (Blomström-Lundqvist i sar., 2003; Zipes i sar., 2006; Fuster i sar., 2006). Zbog toga ovi lekovi zahtevaju pažljiv nadzor. Ovi lekovi mogu da budu potencijalni uzroci aritmija u terapijskim koncentracijama (Rigelsky i Sweet, 2002), što predstavlja veliki problem u lečenju.

Propafenon ima široko indikaciono područje koje obuhvata ventrikularne aritmije, paroksizmalne supraventrikularne tahiaritmije uključujući paroksizmalni flater i fibrilaciju pretkomora reentry tipa. Grupa I antiaritmika uključujući propafenon se ne preporučuje za dugoročno korišćenje, posebno kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću. Antiaritmici grupe III gde spada i amiodaron se smatraju bezbednim za srčane bolesnike. Prema odredbama Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Srbije, ovi lekovi se uvode u terapiju isključivo na osnovu mišljenja interniste ili kardiologa (Lista lekova A i A1, 2012). Ipak s obzirom na visoko korišćenje ovih lekova, pitanje je u kojoj se meri lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Novom Sadu i Srbiji pridržavaju ovog pravilnika. Navedeni razlozi govore protiv značajno veće potrošnje ove grupe lekova u odnosu na potrošnju u razvijenim zemljama.

Srčani glikozidi (C01A)

Srčani glikozidi su bili zastupljeni sa 3,39 DDD/1000st/dan (11,27% od ukupno propisanih lekova u okviru podgrupe C01). Vanbolnička potrošnja srčanih glikozida na teritoriji grada Novog Sada bila je predstavljena samo digoksinom (koristio se i u peroralnom i u parenteralnom obliku), i bila je niža od ukupne potrošnje u Srbiji (8,09 DDD/1000st/dan) gde je digoksin (koristio se i u peroralnom i u parenteralnom obliku) takođe bio jedini predstavnik srčanih glikozida (Radonjić i Đukić, 2013).

Potrošnja slična potrošnji u Novom Sadu zabeležena je u Crnoj Gori u 2007. godini (3,10 DDD/1000st/dan), dok je u Finskoj i Danskoj upotreba digoksina bila nešto veća (3,71 DDD/1000st/dan Finska; 4,60 DDD/1000st/dan Danska) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013).

Za digoksin ne postoji dokaz da dovodi do smanjenja mortaliteta, ali dovodi do smanjenja broja hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, pa se u kliničkoj praksi smatra dobrom alternativom ili dodatnom terapijom kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (Seferović i sar., 2012). Interakcije digoksina sa drugim lekovima su važne jer digoksin ima malu terapijsku širinu, a najvažnija je potencijalno letalna interakcija sa diureticima i njihovom osobinom da izazovu hipokalemiju. Hinidin

i antagonisti kalcijuma usporavaju eliminaciju digoksina preko bubrega, povećavaju njegove koncentracije u plazmi, pa pri istovremenoj terapiji dozu digoksina treba smanjiti i do 50%.

Ostali preparati u terapiji bolesti srca (C01EB)

Vanbolnička potrošnja ostalih preparata u terapiji bolesti srca iznosila je 2,59 DDD/1000st/dan i bila je niža od upotrebe u Srbiji (3,74 DDD/1000st/dan) a značajno viša od upotrebe u skandinavskim zemljama (Finska 0,26 DDD/1000st/dan; Danska 0,40 DDD/1000st/dan) (Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013; Finnish Medicines Agency, 2013).

Na teritoriji grada Novog Sada ostali preparati u terapiji bolesti srca predstavljeni su uglavnom trimetazidinom (2,58 DDD/1000st/dan), a slična situacija je bila i u Danskoj mada je potrošnja ovog leka u Danskoj bila 8 puta niža (0,30 DDD/1000st/dan) (Danish Medicines Agency, 2011).

Trimetazidin pokazuje antianginalnu efikasnost (Marzilli i Klein, 2003; Chazov i sar., 2005). Trimetazidin je anti-ishemijski metabolički modulator (EMA (European Medicines Agency), 2012) sa sličnom anti-anginalnom efikasnošću kao propranolol u dozi od 20 mg tri puta dnevno. Prema ESC smernicama iz 2013. godine smatra se lekom druge linije u lečenju angine, a njegov efekat nije procenjivan u velikim studijama ishoda kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću (Montalescot i sar., 2013). Navedeni razlozi idu u prilog opravdanosti značajno manje potrošnje ovog leka u razvijenim zemljama. U Srbiji se ovaj lek nalazi u slobodnoj prodaji, i relativno je skup. Niža cena bi verovatno dovela do veće potrošnje ovog leka. Ovo ukazuje da se lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ne pridržavaju preporuka nacionalnog vodiča kad je u pitanju upotreba trimetazidina.

Podgrupa C10-hipolipemici

Hipolipemici su zauzeli peto mesto po potrošnji u grupi C na teritoriji grada Novog Sada i u Crnoj Gori, u Srbiji su zauzeli šesto, a u skandinavskim zemljama drugo mesto.

Vanbolnička potrošnja hipolipemika na teritoriji grada Novog Sada iznosila je 21,37 DDD/1000st/dan i bila je niža od ukupne potrošnje hipolipemika u Srbiji (26,21 DDD/1000st/dan), ali značajno niža od potrošnje u skandinavskim zemljama (Radonjić i Đukić, 2013). U skandinavskim zemljama (zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom) hipolipemici su propisivani od 98,20 DDD/1000st/dan u Finskoj do 118,65 DDD/1000st/dan u Norveškoj (Finnish Medicines Agency, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013). Potrošnja hipolipemika

(izdatih na recept) u Crnoj Gori 2007. godine iznosila je 14,53 DDD/1000st/dan (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008).

U skandinavskim zemljama procenat upotrebe podgrupe C10 se kreće od 18,19% u Finskoj do 28,92% u Norveškoj, dok za teritoriju Novog Sada taj procenat iznosi 5,35%, za Srbiju 4,97%, a za Crnu Goru 9,73% (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Finnish Medicines Agency, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013; Radonjić i Đukić, 2013).

Hipolipemici prema smernicama zauzimaju značajno mesto ne samo u terapiji nego i u prevenciji KVB. Nedovoljno korišćenje hipolipemika, može dovesti do visoke incidence kardiovaskularnog morbiditeta, komplikacija vezanih za KVB, i veće stope smrtnosti (LaRosa i sar., 1999; Raza i sar., 2004; Rallidis i sar., 2007). Rezultati nedavnih istraživanja su pokazali da se lekovi koji smanjuju nivo serumskih lipida široko koriste u većini evropskih zemalja, kao i da statini dominiraju tržištem (Walley i sar., 2004, 2005; Silwer i sar., 2008). Upotreba lekova za sniženje lipida od 1997.-2003. godine varirala je između zemalja Evropske Unije i Norveške (u 2003. godini najviša je bila u Irskoj i Norveškoj, a najniža u Italiji), ali je pokazala i porast u ovim zemljama tokom posmatranog perioda (Walley i sar., 2005). U Novom Sadu i Srbiji je upotreba ovih lekova niska u poređenju sa podacima drugih zemalja u svetu. Iako je od 2004.-2008. godine potrošnja lekova koji smanjuju nivo serumskih lipida u Srbiji u porastu, upotreba ovih lekova je 6-8 puta niža u Srbiji u poređenju sa zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom (skandinavske zemlje), a niža je i od zemalja u okruženju kao što su Crna Gora i Hrvatska (Sabo i sar., 2011). Prema studiji iz 2011. godine dokazano je da stopa smrtnosti za KVB i korišćenje hipolipemika imaju inverzni odnos (Sabo i sar., 2011). Svi navedeni razlozi idu u prilog opravdanosti značajno veće potrošnje hipolipemika tj. statina u razvijenim zemljama.

Jedan od razloga za značajno niže propisivanje lekova za sniženje serumskih lipida između Novog Sada i drugih zemalja može biti postojanje razlika u zakonodavstvu o propisivanju ovih lekova. U Srbiji Republički fond za zdravstvo ima veoma stroge kriterijume za refundiranje troškova statina: za prevenciju sekundarnog infarkta miokarda i moždanog udara refundira se 25% od cene, a za porodičnu formu hiperlipidemije 80% (Lista lekova A i A1, 2012). U skandinavskim zemljama troškovi upotrebe statina su pokriveni kroz zdravstveno osiguravajuće sisteme (Rasmussen i sar., 2005; Sakshaug i sar., 2007; Ruokoniemi i sar., 2008). Zbog njihove cene u Srbiji pacijenti se teško odlučuju za kupovinu.

U potrošnji hipolipemika najviše su učestvovali inhibitori HMG CoA reduktaze tj. statini, a na drugom mestu su se nalazili fibrati. Upotreba inhibitora HMG CoA reduktaze u kombinacijama je bila zanemarljiva.

Inhibitori HMG CoA reduktaze-statini (C10AA)

Udeo statina u okviru potrošnje podgrupe C10 na teritoriji grada Novog Sada iznosi 20,43 DDD/1000st/dan što je 95,61% potrošnje podgrupe C10. Statini dominiraju u većini zemalja. U skandinavskim zemljama zabeležen je sličan procenat koji se kretao od 96,64% u Norveškoj do 97,77% u Danskoj (Danish Medicines Agency, 2011; Norwegian Institute for Public Health, 2013).

Dva najčešće korišćena statina u Novom Sadu bila su atorvastatin (12,06 DDD/1000st/dan) i simvastatin (6,75 DDD/1000st/dan), a ista situacija bila je i u Srbiji (atorvastatin 13,83 DDD/1000st/dan; simvastatin 5,39 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). Isti redosled, ali sa značajno većom potrošnjom beleži se i u Hrvatskoj (atorvastatin 26,78 DDD/1000st/dan; simvastatin 12,33 DDD/1000st/dan) (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2013).

Kao i kod ukupne potrošnje hipolipemika, potrošnja statina u Danskoj je višestruko veća (simvastatin 81,8 DDD/1000st/dan, atorvastatin 14,2 DDD/1000st/dan). Simvastatin je u Danskoj zauzeo prvo mesto po vanbolničkoj upotrebi u okviru potrošnje lekova za lečenje KVB (Danish Medicines Agency, 2011). U Crnoj Gori se od inhibitora HMG CoA reduktaze koristio samo simvastatin sa 12,93 DDD/1000st/dan (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008).

Statini su najefikasniji od svih hipolipemika, i uzimaju se jednom dnevno uveče, jer je sinteza holesterola najintezivnija tokom noći. Statini su prvi terapijski izbor u terapiji stanja sa dominantno povišenim vrednostima ukupnog i LDL holesterola, bez obzira da li se radi o primarnim ili sekundarnim poremećajima (Zamaklar i sar., 2012). Ovi lekovi imaju blagotvorno dejstvo na smanjenje morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih komplikacija (Sever i sar., 2003; Wei i sar., 2005). Dominantnost upotrebe statina, potvrđuje i podatak da su dva statina, atorvastatin i simvastatin, od 2000. do 2005. godine bili među tri najprodavanija leka širom sveta (Halava i sar., 2009). Prema studiji sprovedenoj na Tajvanu procenat upotrebe statina povećao se 3,3 puta, od 20,8% od svih lekova za snižavanje lipida u 1997. godini na 69,0% u 2003. godini (Chiang i sar., 2008). Od objavljivanja simvastatin skandinavske studije (4D) 1994. godine povećana je upotreba hipolipemika, uglavnom statina u zapadnim društvima (Ruokoniemi i sar., 2008). Simvastatin je zbog svoje efikasnosti, bezbednosti i povoljne cene uključen u listu esencijalnih lekova, ali samo za upotrebu kod pacijenata sa visokim rizikom (Essential Medicines, 2011). Pošto ne postoje značajne razlike između ovih lekova, a simvastatin ima nižu cenu po DDD nego atorvastatin, veća upotreba atorvastatina u odnosu na jeftiniji simvastatin nije farmakoeкономski opravdana.

Fibrati (C10AB)

Upotreba fibrata na teritoriji grada Novog Sada u posmatranom periodu iznosila je 0,92 DDD/1000st/dan i bila je niža od ukupne potrošnje u Srbiji (3,34 DDD/1000st/dan).

Na teritoriji grada Novog Sada od fibrata praktično su korišćeni samo fenofibrat (0,47 DDD/1000st/dan) i ciprofibrat (0,44 DDD/1000st/dan), a slična situacija bila je i u Srbiji (2,44 DDD/1000st/dan fenofibrat i ciprofibrat 0,90 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013).

U Crnoj Gori je ciprofibrat (1,16 DDD/1000st/dan) najčešće korišćeni fibrat 2007. godine, a gemfibrozil (0,44 DDD/1000st/dan) je bio na drugom mestu, dok je u Danskoj 2010. godine gemfibrozil (0,50 DDD/1000st/dan) bio jedini korišćeni fibrat (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011). U Finskoj se najviše trošio fenofibrat sa potrošnjom (0,43 DDD/1000st/dan) sličnoj potrošnji na teritoriji grada Novog Sada (Finnish Medicines Agency, 2013).

Prema preporukama ESC/EAS (Reiner i sar., 2011) i NICE smernica iz 2012. godine fibrati ne bi trebalo da se rutinski nude za primarnu prevenciju KVB. I u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji KVB uzimaju se u obzir ako se statini ne tolerišu.

S obzirom da nema značajnih razlika između pojedinih fibrata, veća upotreba za pacijente manje isplativijeg fenofibrata (nalazi se na A1 listi) u odnosu na ciprofibrat (A lista), farmakoeкономski nije opravdana (Lista lekova A i A1, 2012).

Podgrupa C03-diuretici

Na šestom mestu po potrošnji na teritoriji grada Novog Sada kao i u Crnoj Gori nalaze se diuretici. U Srbiji su zauzimali peto mesto, a u Danskoj čak treće.

Vanbolnička potrošnja diuretika na teritoriji grada Novog Sada, iznosila je 18,62 DDD/1000st/dan. Potrošnja ove podgrupe lekova (C03) u celoj Srbiji je tokom 2012. godine bila viša (27,41 DDD/1000st/dan). Značajno viša (skoro 6x) potrošnja diuretika bila je u Danskoj 2010. godine (106,20 DDD/1000st/dan), dok je potrošnja diuretika (izdatih samo na recept) u Crnoj Gori u 2007. godini, iznosila 11,44 DDD/1000st/dan.

Udeo diuretika u ukupno propisanoj količini lekova za kardiovaskularne bolesti u Novom Sadu je 4,65%. Sličan procenat zabeležen je u Srbiji (5,20%), a veći u Crnoj Gori (7,66%) i Danskoj (20,94%) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013) .

I ako postoje dokazi da određeni farmakološki agensi imaju veću korist za pacijente sa posebnim komorbiditetom (npr. dijabetes ili nefropatija) (Hackam i sar., 2010), za većinu pacijenata sa blagom i umerenom hipertenzijom, velike randomizirane kontrolne studije (ALLHAT 2002; Wing i sar., 2003), meta-analize i pregledni članci (Psaty i sar., 2003; Staessen i sar., 2003, 2005; Lindholm i sar., 2005; Law i sar., 2009) su pokazali da je početna terapija sa tiazidnim diureticima jednako efikasna kao i terapija ostalim terapijskim agensima u prevenciji kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta. Iz tog razloga, i zato što su najjeftiniji antihipertenzivni lekovi (Fretheim i sar., 2003; Xu i sar., 2003; Klarenbach i sar., 2010), mnoge smernice preporučuju da se niske doze diuretika mogu smatrati lekovima prve linije za lečenje blage do umerene nekomplikovane hipertenzije (Chobanian i sar., 2003a; Whitworth, 2003; NICE, 2006). Klinička ispitivanja su pokazala da se diuretici generalno dobro podnose (Materson i sar., 1993; ALLHAT, 2002). Dokazana je prednost ove podgrupe lekova u lečenju arterijske hipertenzije starih, posebno indapamida u populaciji veoma starih (Lithell i sar., 2003; Beckett i sar., 2008). Na osnovu ovih dobro poznatih činjenica i niske upotrebe diuretika, može se zaključiti da je prihvatanje preporuka smernica u Srbiji nedovoljno.

U podgrupi diuretika najviše je bila upotreba tiazidnih diuretika, na drugom mestu su se nalazile kombinacije tiazidnih diuretika i diuretika koji štede kalijum, na trećem diuretici Henleove petlje, a diuretici koji štede kalijum su bili na četvrtom mestu.

Tiazidni diuretici (C03A, C03B)

Od tiazidnih diuretika na teritoriji grada Novog Sada zabeležena je potrošnja indapamida (4,77 DDD/1000st/dan) i hidrohlorotiazida (2,70 DDD/1000st/dan), a slična situacija je bila i u Srbiji (7,92 DDD/1000st/dan hidrohlorotiazid; 4,12 DDD/1000st/dan indapamid) (Radonjić i Đukić, 2013).

U Crnoj Gori tiazidni diuretici izdati na recept su bili predstavljeni samo indapamidom (4,85 DDD/1000st/dan), dok se u Danskoj koristio bendroflumetiazid (3,2 DDD/1000st/dan), i to mnogo više njegova kombinacija sa kalijumom (45,70 DDD/1000st/dan), a upotreba indapamida iznosila je samo 0,50 DDD/1000st/dan (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011). U ostalim skandinavskim zemljama koristio se i hidrohlorotiazid (Finska 6,70 DDD/1000st/dan; Norveška 2,25 DDD/1000st/dan) (Finnish Medicines Agency, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013).

Hidrohlorotiazid kao i bendroflumetiazid su konvencionalni tiazidni diuretici, a hidrohlorotiazid je i prototip za sve tiazidne diuretike. Indapamid je tiazidima sličan diuretik i zato je svrstan u ovu podgrupu, a dozira se 1x dnevno kao i hidrohlorotiazid. Indapamid ima neke prednosti u odnosu na hidrohlorotiazid, međutim skuplji je, a pri tom se cena hidrohlorotiazida u potpunosti refundira.

Stoga se postavlja pitanje racionalnosti propisivanja diuretika u Novom Sadu budući da je upotreba indapamida skoro dvostruko viša u odnosu na upotrebu hidrohlorotiazida.

Kombinacije tiazidnih diuretika i diuretika koji štede kalijum (C03EA)

Vanbolnička potrošnja kombinacija tiazidnih diuretika i diuretika koji štede kalijum na teritoriji grada Novog Sada iznosila je (5,81 DDD/1000st/dan) i bila je niža od ukupne potrošnje u Srbiji (8,01 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013).

U Novom Sadu i Srbiji korišćene su samo dve kombinacije tiazidnih diuretika i diuretika koji štede kalijum. U Novom Sadu je kombinacija metiklotiazida sa amiloridom (3,63 DDD/1000st/dan) najčešće korišćena kombinacija, kombinacija hidrohlorotiazida sa amiloridom (2,18 DDD/1000st/dan) je bila na drugom mestu, a ista situacija je bila i u Srbiji (metiklotiazid, amilorid 4,47 DDD/1000st/dan; hidrohlorotiazid, amilorid 3,54 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013).

U Crnoj Gori je kombinacija amilorida sa metiklotiazidom (2,84 DDD/1000st/dan) bila jedina korišćena kombinacija tiazidnih diuretika i diuretika koji štede kalijum 2007. godine, dok je u skandinavskim zemljama to bila kombinacija hidrohlorotiazida sa amiloridom koja je u Danskoj iznosila 3,90 DDD/1000st/dan (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011).

Diuretici mogu dovesti do gubitka važnih elektrolita (K, Mg), a hipokalemija je najozbiljnije neželjeno dejstvo, jer stvara uslove za nastanak srčanih aritmija posebno kod terapije digitalisom. Rizik od gubitka elektrolita je značajno smanjen kada se dva diuretika koriste u kombinaciji, međutim rutinsko davanje kombinacija tiazida i diuretika koji štede kalijum kod hipertenzije nije opravdano, već samo kad se zapazi tendencija za razvoj hipokalemije. Kombinacija hidrohlorotiazida sa amiloridom je jeftinija fiksna kombinacija koja se nalazi na pozitivnoj listi, pa se izbor ove vrste lekova na teritoriji Novog Sada može smatrati farmakoekonomski opravdanim.

Diuretici Henleove petlje (C03C)

Vanbolnička upotreba diuretika Henleove petlje na teritoriji grada Novog Sada iznosila je 3,67 DDD/1000st/dan i bila je slična ukupnoj potrošnji u Srbiji (4,14 DDD/1000st/dan). Diuretici Henleove petlje imaju prednost u odnosu na ostale diuretike kod većine pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Ovi lekovi održavaju svoju efikasnost i kad je funkcija bubrega teško oštećena, što nije slučaj sa tiazidima.

Od diuretika Henleove petlje uglavnom su korišćeni furosemid 2,53 DDD/1000st/dan (koristio se i u peroralnom i u parenteralnom obliku) i bumetanid 1,10 DDD/1000st/dan (koristio se i u

peroralnom i u parenteralnom obliku). Ista situacija zabeležena je u Crnoj Gori (furosemid 1,99 DDD/1000st/dan i bumetanid 0,50 DDD/1000st/dan) i Danskoj (furosemid 47,2 DDD/1000st/dan i bumetanid 1,9 DDD/1000st/dan), dok su u Srbiji uglavnom korišćeni bumetanid (koristio se i u peroralnom i u parenteralnom obliku) 3,73 DDD/1000st/dan) i torasemid (0,39 DDD/1000st/dan) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013). Sa druge strane u susednoj Hrvatskoj (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, 2012) furosemid (28,08 DDD/1000st/dan) je bio najčešće korišćen diuretik, a takođe je spadao u prvih trideset najčešće korišćenih lekova u vanbolničkoj sredini (zauzimao je 5. mesto).

Najčešće korišćeni diuretik Henleove petlje za lečenje srčane insuficijencije je furosemid, ali neki pacijenti reaguju bolje na druge lekove iz ove grupe kao što je torasemid, zbog superiornije apsorpcije i dužeg delovanja (Risler i sar., 1994; Murray i sar, 1999). Furosemid je i najjeftiniji lek (po DDD) iz ove podgrupe koji se nalazi na pozitivnoj listi, a budući da nema značajnih terapijskih razlika između pojedinih diuretika Henleove petlje, izbor se može smatrati farmakoekonomski opravdanim.

Diuretici koji štede kalijum (C03D)

Diuretici koji štede kalijum su bili zastupljeni sa 1,67 DDD/1000st/dan. Ova potrošnja je bila niža od ukupne potrošnje u Srbiji (3,21 DDD/1000st/dan). Od diuretika koji štede kalijum na teritoriji grada Novog Sada koristio se uglavnom spironolakton (1,67 DDD/1000st/dan), a ista situacija je bila i u Srbiji (spironolakton 3,21 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013).

U Crnoj Gori od diuretika koji štede kalijum (izdatih na recept) u 2007. godini koristio se samo spironolakton (1,25 DDD/1000st/dan), a ista situacija je bila i u skandinavskim zemljama (3,50 DDD/1000st/dan Danska; 2,18 DDD/1000st/dan Finska) (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008; Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013).

Spironolakton je antagonist aldosterona, pa pored toga što štedi kalijum može i da pojača dejstvo tiazida. Primena spironolaktona može dovesti do hiperkalemije i bubrežne insuficijencije, pa je poželjno praćenje elektrolita i bubrežne funkcije. Kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom srca, dodavanje spironolaktona (RALES studija) ostaloj terapiji, može produžiti život (Pitt i sar., 1999). Dozira se komforno, jednom dnevno, i nalazi se na pozitivnoj listi. Prema smernicama ovi lekovi nemaju samostalne indikacije.

Podgrupa C04-periferni vazodilatatori

Na sedmom mestu po potrošnji na teritoriji grada Novog Sada nalaze se periferni vazodilatatori sa 3,44 DDD/1000st/dan. Ova potrošnja bila je niža od ukupne upotrebe perifernih vazodilatatora u Srbiji (8,15 DDD/1000st/dan) gde su oni takođe zauzeli sedmo mesto.

Od perifernih vazodilatatora na teritoriji grada Novog Sada najčešće su korišćeni pentoksifilin (2,24 DDD/1000st/dan) (koristio se i u peroralnom i u parenteralnom obliku) i dihidroergotoksin (1,07 DDD/1000st/dan), dok je drugačija situacija bila u Srbiji (kodergokrin-mezilat 7,69 DDD/1000st/dan i pentoksifilin 0,46 DDD/1000st/dan (samo u peroralnom obliku)) (Radonjić i Đukić, 2013). Potrošnja nicergolina iznosila je samo 0,13 DDD/1000st/dan na teritoriji grada Novog Sada, za Srbiju nije bilo podataka o njegovoj potrošnji.

Pentoksifilin, dihidroergotoksin i nicergolin spadaju u lekove nedokazane kliničke delotvornosti. Prema navodima proizvođača indikovani su za lečenje cerebralne i periferne insuficijencije, međutim u literaturi nema kliničkih ispitivanja koja bi dokazala njihovu delotvornost. Mnogi lekovi koji su kupovani decenijama, i za koje ne postoje klinički dokazi o njihovoj efikasnosti, danas se još uvek dosta koriste po inerciji.

Sva tri leka nisu na pozitivnoj listi. Iako je upotreba ovih lekova snižena (osim nicergolina) u odnosu na njihovu vanbolničku upotrebu 2008. godine u Novom Sadu (pentoksifilin 3,02 DDD/1000st/dan; dihidroergotoksin 2,87 DDD/1000st/dan; nicergolin 0,03 DDD/1000st/dan) oni se i dalje dosta koriste (Ban i sar., nepublikovani podaci). Razlozi za toliko neopravdanu potrošnju su najverovatnije nedovoljna edukacija i informisanost medicinskih radnika, a samim tim i opšte populacije. Drugo moguće objašnjenje može biti da lekovi nedokazane kliničke delotvornosti imaju tradiciju upotrebe u našoj sredini i ta tradicija opstaje.

U cilju racionalizacije upotrebe ovih lekova neophodno je kontinuirano sprovoditi edukaciju zdravstvenog osoblja, kao i upoznavati opštu populaciju o rizicima neadekvatne upotrebe lekova sa ciljem unapređenja kako propisivačke prakse, tako i profila korišćenja lekova u populaciji.

U zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom upotreba ovih lekova je mala ili neznatna, i kretala se od 0,0 DDD/1000st/dan u Danskoj do 0,28 DDD/1000st/dan u Finskoj. Ova potrošnja u skandinavskim zemljama uglavnom predstavlja samo upotrebu pentoksifilina, izuzev Finske gde je još bio prisutan i dihidroergotoksin (Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013).

Podgrupa C02-antihipertenzivi

Osmo mesto po potrošnji na teritoriji grada Novog Sada zauzeli su antihipertenzivi. Vanbolnička potrošnja antihipertenziva na teritoriji grada Novog Sada iznosila je 2,69 DDD/1000st/dan i bila je viša od ukupne potrošnje u Srbiji (1,82 DDD/1000st/dan) gde su oni takođe zauzeli osmo mesto (Radonjić i Đukić, 2013).

Antihipertenzivi (izdati na recept) su na sedmom mestu po potrošnji u grupi C u Crnoj Gori u 2007. godini, sa 1,32 DDD/1000st/dan (Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore, 2008). U Danskoj 2010. godine upotreba antihipertenziva (zauzeli su sedmo mesto) iznosila je 3,00 DDD/1000st/dan (Danish Medicines Agency, 2011).

U ovoj podgrupi bilo je najviše antiadrenergika centralnog delovanja, a na drugom mestu su se nalazili alfa-blokatori.

Lekovi iz podgrupe C02 spadaju u lekove drugog izbora za lečenje arterijske hipertenzije. Rezultati velikih studija i meta-analiza nisu pokazali da lekovi iz ove podgrupe smanjuju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, ali mogu doprineti postizanju ciljnih vrednosti krvnog pritiska u slučaju kada se lekovi drugih grupa loše podnose, ili kada je krvni pritisak loše regulisan i pored istovremene primene tri leka (Van Zwieten, 2002).

Antiadrenergici centralnog delovanja (C02A)

Od antiadrenergika centralnog delovanja na teritoriji Novog Sada korišćena je samo metildopa sa 2,22 DDD/1000st/dan. Ukupna potrošnja metildope (0,61 DDD/1000st/dan) u Srbiji bila je značajno niža nego na teritoriji grada Novog Sada, u Srbiji se još koristio i moksonidin ali mnogo manje (0,02 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2013). U Danskoj, se 2010. godine praktično koristio samo moksonidin (1,30 DDD/1000st/dan) (Danish Medicines Agency, 2011).

Metildopa je jedan od najčešće primenjivanih i lek prvog izbora u terapiji blage do umerene hipertenzije u trudnoći, jer se pokazao bezbednim i za majku i za fetus nakon dugotrajne upotrebe (Folić i sar., 2008; Podymow i August, 2008; Magee i sar., 2011). U skandinavskim zemljama nije zabeležena njegova upotreba. Ovo može biti povezano sa time što još uvek ne postoji jasno definisan stav o upotrebi antihipertenzivnih lekova u terapiji blage do umerene hipertenzije u trudnoći, ili su se koristili drugi antihipertenzivni lekovi izbora u trudnoći kao što su labetalol (nije registrovan u Srbiji) i dugodelujući nifedipin (Veličković-Radovanović i sar., 2011).

Alfa- blokatori (C02CA)

Od alfa-blokatora na teritoriji grada Novog Sada, uglavnom su se koristili doksazosin (0,36 DDD/1000st/dan) i terazosin (0,11 DDD/1000st/dan). Slična situacija je bila i u Srbiji (doksazosin 1,18 DDD/1000st/dan, urapidil 0,01 DDD/1000st/dan), dok je u Danskoj zemlji sa razvijenom farmakoterapijskom praksom, doksazosin (1,70 DDD/1000st/dan) bio jedini predstavnik (Danish Medicines Agency, 2011; Radonjić i Đukić, 2013).

Uloga doksazosina (alfa-1 blokatora) u lečenju hipertenzije je sada znatno smanjena na osnovu studije u kojoj se pokazalo da bolesnici koji ga uzimaju dobijaju češće srčanu insuficijenciju nego ako uzimaju druge lekove (ALLHAT, 2000). Zbog toga su alfa-1 blokatori našli svoje mesto kod udružene arterijske hipertenzije i benigne hiperplazije prostate (čest problem kod starijih ljudi), ukoliko kod pacijenta ne postoji rizik za nastanak insuficijencije srca. Korišćenje alfa-1 blokatora u Novom Sadu nije više od upotrebe u Danskoj, zemlji sa razvijenom farmakoterapijskom praksom, što je pozitivan rezultat.

Podgrupa C05- vazoprotektivi

Na poslednjem devetom mestu po upotrebi na teritoriji grada Novog Sada nalaze se vazoprotektivi to jest sredstva za stabilizaciju kapilara sa upotrebom od 1,30 DDD/1000st/dan. Od sredstava za stabilizaciju kapilara najčešće su korišćeni kombinacija diosmina i hesperidina sa 1,04 DDD/1000st/dan i diosmin sa 0,25 DDD/1000st/dan. Ne postoje podaci o ukupnoj upotrebi ovih lekova u Srbiji, niti o njihovoj upotrebi u Crnoj Gori. U Danskoj potrošnja sredstava za stabilizaciju kapilara (zauzeli su takođe poslednje deveto mesto po potrošnji u grupi C) iznosila je svega 0,1 DDD/1000st/dan (kombinacija diosmina i hesperidina 0,10 DDD/1000st/dan; monokserutin 0,0 DDD/1000st/dan) (Danish Medicines Agency, 2011).

Sredstva za stabilizaciju kapilara nisu na pozitivnoj listi. To su preparati za sistemsku primenu koji se koriste u terapiji posttrombotičkog/postflebitičkog sindroma odnosno hronične venske insuficijencije. Preparati na bazi flavonoida: diosmin i hesperidin, trokserutin, procijanodol i dr., koji pojačavaju tonus vena, su na granici između lekova i pomoćnih lekovitih sredstava, s obzirom na ograničenu efikasnost. Svi lekovi iz ove podgrupe osim trokserutina se koriste i za lečenje hemoroida.

-Uporedna vanbolnička upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti iz državne „Apoteke Novi Sad“ i iz privatnih apoteka-

Vanbolnička upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti izdatih na recept iz državne „Apoteke Novi Sad“ (324,04 DDD/1000st/dan) bila je više od četiri puta veća od upotrebe u privatnim apotekama na teritoriji grada Novog Sada (75,74 DDD/1000st/dan). Između državne i privatnih apoteka postojale su razlike kako u pogledu zastupljenosti, tako i u asolutno izdatoj količini podgrupa lekova. Sve podgrupe lekova koje su se izdavale na recept su bile više zastupljene u državnoj apoteci, osim hipolipemika koji su nešto više bili zastupljeni u privatnim apotekama (9,93 DDD/1000st/dan državna; 11,44 DDD/1000st/dan privatne apoteke). Razlog zašto se pacijenti odlučuju za kupovinu hipolipemika u privatnim apotekama je verovatno zbog toga što Republički fond za zdravstveno osiguranje učestvuje samo delom u plaćanju cene leka (za najčešće korišćene hipolipemike samo 25%), dok ostatak plaća pacijent, a neki od hipolipemika se uopšte ne refundiraju iz sredstava Fonda (Lista lekova A i A1, 2012). Pošto se periferni vazodilatatori i vazoprotektivi u posmatranom periodu nisu izdavali na recept, podataka o njihovoj potrošnji nije bilo u državnoj apoteci. Jedina sličnost između privatnih i državne apoteke je da su se i kod jednih i drugih najviše propisivali lekovi koji deluju na RAS (179,48 DDD/1000st/dan državna; 21,62 DDD/1000st/dan privatne apoteke), a najmanje antihipertenzivi (lekovi drugog izbora za lečenje hipertenzije) (2,05 DDD/1000st/dan državna; 0,64 DDD/1000st/dan privatne apoteke). Najveća razlika je bila u zastupljenosti podgrupa C09 (lekovi koji deluju na RAS) i C08 (blokatori kalcijumskih kanala-65,38 DDD/1000st/dan državna; 8,77 DDD/1000st/dan privatne apoteke), a najmanja u zastupljenosti podgrupa C10 (hipolipemici) i C01 (lekovi za terapiju bolesti srca-19,04 DDD/1000st/dan državna; 11,04 DDD/1000st/dan privatne apoteke).

6.2. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje KVB izdatih na recept iz državne „Apoteke Novi Sad“

U posmatranom periodu na teritoriji grada Novog Sada iz državne „Apoteke Novi Sad“ praćena je upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti izdatih na recept prema polu, uzrastu pacijenata, dijagnozama za koje su lekovi propisani i prema ceni.

6.2.1. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje KVB prema polu pacijenata

Iako nacionalne smernice preporučuju iste mere lećenja muškaraca i žena obolelih od KVB u sprovedenom istraživanju uočene su određene razlike.

Količina propisanih lekova za lećenje KVB bila je značajno veća za žene nego za muškarce (132,11 DDD/1000st/dan muškarci; 191,93 DDD/1000st/dan žene), izuzev hipolipemika što je delimično i očekivano znajući da se žene znatno češće leče i bolje pridržavaju uputstava u odnosu na muškarce (Bertakis i sar., 2000). Pre menopauze prevalenca KVB (arterijske hipertenzije, srčane insuficijencije, koronarne bolesti arterija...) je viša kod muškaraca (Castelli, 1984; Ho i sar., 1993) da bi posle 60-te godine kod žena bile veće vrednosti krvnog pritiska i veća prevalenca hipertenzije (kao i ostalih KVB) (Franklin i sar., 1997).

ACE inhibitori su najčešće korišćene podgrupe lekova za oba pola (68,93 DDD/1000st/dan muškarci (od toga 55,33 DDD/1000st/dan čisti ACE inhibitori, a 13,6 DDD/1000st/dan kombinacije); 102,99 DDD/1000st/dan žene (od toga 79,95 DDD/1000st/dan čisti ACE inhibitori, a 23,04 DDD/1000st/dan kombinacije)). Razlika u potrošnji među polovima bi se delimično mogla objasniti potencijalno većom prevalencom dijabetes melitusa i bubrežne disfunkcije kod obolelih osoba ženskog pola, pošto je poznato da kod bolesnika sa dijabetesom ili bubrežnom disfunkcijom antihipertenzivni tretman treba da uključuje ACE inhibitore ili AT II antagoniste (Mancia i sar., 2007b; American Diabetes Association, 2009; Mancia i sar., 2009).

Ukupna upotreba hipolipemika predstavlja najvećim delom upotrebu kod muškaraca (6,18 DDD/1000st/dan muškarci; 3,75 DDD/1000st/dan žene). Od hipolipemika kod oba pola najveći je udeo statina (6,11 DDD/1000st/dan muškarci; 3,68 DDD/1000st/dan žene). Uloga pola kao determinante propisivanja stope statina je različita u različitim populacijama pa postoje studije koje govore u prilog veće upotrebe statina i kod muškaraca i kod žena (Reid i sar., 2002; DeWilde i sar., 2003; Ward i sar., 2004).

Veća upotreba tiazida kod žena se može delimično objasniti, njihovim potencijalno pozitivnim efektima na gustinu kostiju kod postmenopauzalnih žena (Bolland i sar., 2007). Prema podacima naše studije, visok procenat pacijenata koristi smernicama preporučene kombinacije ACE inhibitora i diuretika. Prema studiji Lipsitz i sar. (2006) ACE inhibitori u kombinaciji sa dihidropiridinskim kalcijumskim blokatorima mogu biti posebno efikasni kod starijih žena sa sistolnom hipertenzijom.

6.2.2. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje KVB prema uzrastu pacijenata

Najmanja upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti bila je kod pacijenata starosti do 30 godina (0,68 DDD/1000st/dan), što se i očekivalo s obzirom da se radi o nezaznim bolestima, a najveća u grupi od 50-70 godina starosti (169,64 DDD/1000st/dan). Ovo se može objasniti time što prevalenca hipertenzije (kao i ostalih KVB) raste značajno sa godinama, time i procenat pacijenata koji se leče. Upotreba svih podgrupa lekova za KVB se povećava sa godinama, a najviša potrošnja dostiže se u starosnoj grupi od 50-70 godina (izuzetak su lekovi za terapiju bolesti srca i diuretici koji vrhunac dostižu u starosnoj grupi od 70-90 godina). Najveća upotreba diuretika kod starijih bolesnika je sigurno posledica njihove dokazane prednosti kod ove grupe pacijenata u lečenju arterijske hipertenzije (Lithell i sar., 2003; Beckett i sar., 2008). Velika klinička ispitivanja su pokazala da većina pacijenata sa hipertenzijom mogu da postignu i održe adekvatnu kontrolu krvnog pritiska samo uz upotrebu više antihipertenzivnih lekova (Law i sar., 2003; Moser, 2003). Stariji pacijenti (50-90 godina), češće dobijaju dvojnju terapiju od mlađih pacijenata.

Nacionalni vodiči za KVB u Srbiji preporučuju odgovarajući tretman lekovima bez starosnih granica. U našoj studiji ustanovili smo da stariji pacijenti imaju manje šanse da im budu propisani statini i beta-adrenergički blokatori. Predrasude prema starijim pacijentima postoje kako u našoj studijskoj populaciji tako i u drugim studijama (Bowling, 1999). Raniji dokazi su bili ograničeni na ljude mlađe od 70 godina (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994) koji su možda delimično odgovorni za niže nivoe propisivanja kod ljudi starijih od 70 godina. Međutim novija istraživanja u Velikoj Britaniji i drugim zemljama pokazuju da su pojedincima starijim od 75 godina statini propisani 40-90% manje nego u mlađim starosnim grupama uprkos dokazima da lečenje statinima može biti korisno kod starijih pacijenata (Ebrahim i sar., 1999; Reid i sar., 2002; Ward i sar., 2004; Hippisley-Cox i sar., 2005; Ramsay i sar., 2005; Gnani i sar., 2007). Razlike u propisivanju po starosti može biti posledica veće verovatnoće medicinskih kontraindikacija kod starijih od 65 godina. Međutim, to ne objašnjava u potpunosti stepen nedovoljnog propisivanja u

starijim godinama (Graham i sar., 2004; Maroo i sar., 2008). Prema rezultatima meta-analize, koja je uključivala pacijente uzrasta od 65-82 godine, utvrđeno je da lekovi za snižavanje lipida smanjuju sve uzroke smrtnosti kod starijih osoba (Afilalo i sar., 2008). Pored toga učestalost neželjenih efekata je bila slična kod pacijenata ispod i preko 65 godina (LaRosa i sar., 1994; Hunt i sar., 2001), dok je pokazano da je odnos isplativosti bio povoljniji kod starijih ljudi, jer imaju veći rizik od morbiditeta i mortaliteta. Smanjeno propisivanje za starije pacijente može biti posledica i loše komplijanse povezane sa polifarmacijom u starijim godinama (Benner i sar., 2009). Poznato je da je poštovanje terapije veliki internacionalni problem (Shah i sar., 2009; Schedlbauer i sar., 2010) i povezan je sa lošijim terapijskim ishodima (Forouhi i sar., 2006; Kotseva i sar., 2009; Millett i sar., 2009). Utvrđeno je i da plaćanje za recept ima značajan uticaj na poštovanje pravila uzimanja terapije (Gemmill i sar., 2008). Smanjeno propisivanje beta-adrenergičkih blokatora kod starijih se može objasniti većom rasprostranjenošću hronične opstruktivne bolesti disajnih puteva.

Prema HYVET studiji lečenje hipertenzije indapamidom (produženo oslobađanje) sa ili bez perindopрила kod veoma starih je korisno, i povezano sa smanjenim rizicima smrti od moždanog udara, smrti iz bilo kog razloga i srčane insuficijencije (Bulpitt i sar., 2003; Beckett i sar., 2008). Diuretici nisu pokazali da povećavaju smrtnost kod mlađih osoba, ali veoma stari mogu biti skloni metaboličkim poremećajima uzrokovanih lekovima, posebno hipokalemiji koja može dovesti do aritmija i eventualno iznenadne smrti.

6.2.3. Najčešće dijagnoze, nacionalni vodiči i lečenje u praksi

Hronične nezarazne bolesti među kojima su bolesti srca i krvnih sudova, već decenijama dominiraju u našoj nacionalnoj patologiji. Smatra se da je arterijska hipertenzija bolest sa najvećom prevalencom u svetu ne samo u kardiovaskularnoj patologiji, nego i uopšte, pa shodno tome najviše propisanih lekova su lekovi za terapiju hipertenzije.

Upotreba antihipertenzivnih lekova za regulaciju krvnog pritiska smanjuje rizik od cerebrovaskularnih bolesti (od 34-42%), koronarne bolesti (od 25-30%) i od srčane insuficijencije (od 50-54%) (SHEP,1991). Apsolutna korist u životu ovim smanjenjem je mnogo veća u starijim nego u mlađim starosnim grupama, i to se pripisuje većim apsolutnim rizikom kod starijih (Primatesta i Poulter, 2004). Nelečena ili suboptimalno lečena hipertenzija može da poveća rizik od morbiditeta i mortaliteta usled kardiovaskularnih (NICE, 2011), cerebrovaskularnih (Lawes i sar., 2004) ili bubrežnih oboljenja. I pored široke upotrebe antihipertenzivnih lekova postoje dokazi o

suboptimalnom tretmanu i neadekvatnoj kontroli krvnog pritiska (Hajjar i sar., 2006). Uspešno lečenje hipertenzije je važno u smanjenju morbiditeta i mortaliteta, kao i u kontroli troškova zdravstvene zaštite. Brojni lekovi su dostupni za lečenje hipertenzije. Uloge lekara u izboru odgovarajućeg tretmana i optimizacija doze lekova koji se propisuju je od vitalnog značaja u obezbeđivanju uspešnosti terapije. Pored toga, pridržavanje pacijenata pravilima upotrebe propisanih antihipertenzivnih lekova je takođe važan faktor u regulaciji krvnog pritiska. Nažalost, nepridržavanje terapije je široko rasprostranjeno naročito u lečenju hroničnih stanja kao što je hipertenzija što dovodi do loših zdravstvenih rezultata i ogromne potrošnje sredstava na morbiditet (New England Healthcare Institute (NEHI), 2009). Prema izveštaju Svetske zdravstvene organizacije, pridržavanje uputstvima terapije kod pacijenata sa hroničnim oboljenjima u proseku iznosi samo oko 50% u razvijenim zemljama, dok je situacija još gora u zemljama u razvoju zbog loše dostupnosti lekova i zdravstvenih usluga (Sabaté, 2003). Asimptomatska priroda bolesti pojačava problem nepridržavanja terapije kod hipertenzije (NEHI, 2009). Brojne smernice koje se zasnivaju na ubedljivim dokazima iz kliničkih ispitivanja sprovedenih tokom protekle decenije, preporučuju upotrebu lekova kao što su antihipertenzivi i lekovi za snižavanje LDL holesterola za redukciju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Međutim ambulantno lečenje hipertenzije i dislipidemije ostaje suboptimalno, sa uporno nedovoljnom iskorišćenošću dokazane antihipertenzivne i hipolipemične terapije (Saposnik i sar., 2009). Poboljšanje poštovanja smernica je potencijalno veoma moćan način da se poveća efikasnost terapije KVB, i na taj način smanji morbiditet i mortalitet.

Kao i u svetu tako i u Novom Sadu najčešće oboljenje zbog kojih su propisivani lekovi za kardiovaskularne bolesti bila je arterijska hipertenzija.

Arterijska hipertenzija - vanbolničko lečenje

Visoka prevalenca hipertenzije širom sveta doprinela je sadašnjoj pandemiji KVB. Hipertenzija je češća u ekonomski razvijenim zemljama (37,3%) nego u zemljama u razvoju (22,9%) (Kearney i sar., 2005). Prevalenca hipertenzije u Vojvodini (17,84%) je niža od onih zabeleženih u Evropi, kao i Tajvanu (30,5%) (Pan i sar., 2001) i Maroku (33,6%) (Tazi i sar., 2003). Prema Kearney i sar. (2004) među 39 zemalja najveća prevalenca hipertenzije je u Poljskoj (68,9% kod muškaraca i 72,5% kod žena). U ostalim zemljama Evrope prevalenca hipertenzije iznosi: Švedska (38,4%), Velika Britanija (38,8%), Španija (45,1%) i Nemačka (55,3%) (Wolf-Maier i sar., 2003). Međunarodna poređenja su ograničena razlikama u metodologiji (Fuentes i sar., 2000). Zbog razlika u merenju krvnog pritiska

(Bennett, 1994; Reeves, 1995), uzrasta i različitih definicija hipertenzije (Guibert i Franco, 1996) prevalence hipertenzije variraju (Labeit i sar., 2012).

Ukupna potrošnja propisanih antihipertenzivnih lekova na teritoriji grada Novog Sada (284,64 DDD/1000st/dan), bila je niža od potrošnje u Švedskoj (302,1 DDD/1000st/dan), Velikoj Britaniji (321,9 DDD/1000st/dan) i Nemačkoj (407,5 DDD/1000st/dan) (Huang i sar., 2013), a veća od potrošnje u Maroku (23,14 DDD/1000st/dan) (Berrada i sar., 2012), Tajvanu (129,2 DDD/1000st/dan) (Huang i sar., 2013) i ostalim zemljama Evrope. U ostalim zemljama Evrope potrošnja antihipertenzivnih lekova iznosi: 111,79 DDD/1000st/dan BiH-Sarajevo (Catić i Begović, 2011), 202,2 DDD/1000st/dan Norveška (Blix i sar., 2012), 235,8 DDD/1000st/dan Španija-Mursija (Ruiz i sar., 2012) i 270,5 DDD/1000st/dan Belgija (Huang i sar., 2013).

Osim razlike u ukupnoj potrošnji, postoji i razlika u strukturi potrošnje najčešće propisivanih antihipertenzivnih lekova.

U većini zemalja favorizuje se upotreba novih agenasa posebno ACE inhibitora, dok se starije klase antihipertenzivnih lekova, kao što su diuretici i beta-adrenergički blokatori, propisuju ređe.

Na teritoriji grada Novog Sada najviše su propisivani lekovi koji deluju na RAS (C09 grupa) (177,50 DDD/1000st/dan-od toga 133,36 DDD/1000st/dan ACE inhibitori) i blokatori kalcijumskih kanala (61,56 DDD/1000st/dan), a ista propisivačka praksa je bila i u Sarajevu (grupa C09 (100,38 DDD/1000st/dan) i blokatori kalcijumskih kanala (5,66 DDD/1000st/dan)) (Catić i Begović, 2011), a slična i u Norveškoj (grupa C09 (112,71 DDD/1000st/dan-od toga AT II antagonisti 78,58 DDD/1000st/dan) i blokatori kalcijumskih kanala (48,89 DDD/1000st/dan)) (Blix i sar., 2012), Maroku (C09 (9,51 DDD/1000st/dan-ACE inhibitori 6,20 DDD/1000st/dan, blokatori kalcijumskih kanala (4,97 DDD/1000st/dan)) (Berrada i sar., 2012) i Tajvanu (grupa C09 (43,6 DDD/1000st/dan sa sličnim propisivanjem ACE inhibitora i AT II antagonista), blokatori kalcijumskih kanala (44,7 DDD/1000st/dan)) (Huang i sar., 2013). U Švedskoj i Velikoj Britaniji grupa C09 (106,6 DDD/1000st/dan Švedska; 135,7 DDD/1000st/dan Velika Britanija) i diuretici (90,2 DDD/1000st/dan Švedska; 73,1 DDD/1000st/dan Velika Britanija) a u Nemačkoj C09 (187,7 DDD/1000st/dan) i beta-adrenergički blokatori (77,3 DDD/1000st/dan) (Huang i sar., 2013). U nekim zemljama (Tajvan, Maroko, Belgija, Švedska i Nemačka) ne može se znati da li se svi antihipertenzivni lekovi koji se prodaju u apotekama isključivo koriste za lečenje hipertenzije. Ovo ne može imati veliki uticaj na rezultate, s obzirom da prevalenca hipertenzije daleko nadmašuje druge poremećaje za koje se ovi lekovi mogu koristiti.

Prema studiji koja je obuhvatala zemlje centralne i istočne Evrope (Bugarsku, Češku, Estoniju, Mađarsku, Letoniju, Poljsku, Slovačku i Sloveniju) ACE inhibitori su najčešće propisivani lekovi

(preko 90% ispitanika u svakoj zemlji) za terapiju hipertenzije. Međutim postoje razlike u upotrebi diuretika, beta-adrenergičkih blokatora, blokatora kalcijumskih kanala i lekova iz drugih klasa, kao i upotrebi fiksnih kombinacija lekova (Tomasik i sar., 2012). Kao i u našoj studiji, ACE inhibitori su najčešće propisani antihipertenzivi u Irskoj i Nemačkoj (Wenzel i sar., 2001; Zaharan i sar., 2009). U Poljskoj su to antagonisti kalcijuma i ACE inhibitori (Grzybowski i sar., 2003). Studije na drugim kontinentima su pokazale da su u Australiji (O’Riordan i sar., 2008; Eastman, 2008), SAD-u (kod belaca) (Hyman i Pavlik, 2000) i Kanadi (Houlihan i sar., 2009) ACE inhibitori takođe najčešće propisivani lekovi za hipertenziju. Nasuprot tome, najčešće korišćeni lekovi na Islandu su beta-adrenergički blokatori i diuretici (Jensdottir i sar., 2006), a u Finskoj beta-adrenergički blokatori i antagonisti receptora angiotenzina II (Varis i sar., 2009). U Danskoj se najviše koriste diuretici i ACE inhibitori (Paulsen i sar., 2011), pri čemu je većina hipertenzivnih pacijenata tretirana sa jednim ili dva antihipertenzivna leka.

Ispitivanja u Australiji i SAD-u pokazuju povećanje u korišćenju kombinovane terapije (O’Riordan i sar., 2008; Neutel, 2008). Brojne studije su pokazale da kombinovana terapija, uključujući fiksne doze kombinovane terapije, može značajno smanjiti krvni pritisak i neželjene pojave u odnosu na monoterapiju. Prednost fiksnih kombinacija je u jednostavnijem doziranju, boljoj komplijansi i teorijski nižoj ceni u odnosu na zbir pojedinačnih cena lekova koji čine kombinaciju (Sica, 2002).

Nacionalne i evropske smernice ističu da su pet glavnih grupa antihipertenzivnih lekova pogodni za pokretanje i održavanje farmakoterapije (Graham i sar., 2007; Mancia i sar., 2007b; Nešković i sar., 2012). Pitanje ekvivalencije pet vodećih grupa antihipertenziva (lekovi prvog izbora) je i dalje tema za raspravu. Moguća inferiornost beta-adrenergičkih blokatora i diuretika se raspravlja zbog dijabetogenog i dislipidskog efekta kada se koriste u visokim dozama. Rizik od razvoja dijabetesa je takođe viši kod terapije beta-adrenergičkim blokatorima u poređenju sa novijim antihipertenzivnim lekovima (Bangalore i sar., 2007). Rezultati novijih studija i meta-analiza dovode u pitanje efikasnost beta-adrenergičkih blokatora i u prevenciji cerebrovaskularnog inzulata, koronarne bolesti i smrti kardiovaskularnog porekla (ALLHAT, 2002; Lindholm i sar., 2005; Dahlöf i sar., 2005; Wiysonge i sar., 2007). Iz navedenih razloga, beta-adrenergički blokatori u vodećem britanskom vodiču za lečenje arterijske hipertenzije spadaju u lekove četvrte linije izbora (NICE, 2011). Moguće je da je u nekim zemljama prevalenca dijabetesa uticala na izbor lekova te je prednost data ACE inhibitorima ili AT II antagonistima koji imaju prednost u odnosu na druge antihipertenzive u lečenju arterijske hipertenzije udružene sa dijabetes melitusom jer su dijabetes i hipertenzija često povezani (Kannel i

sar., 1991). U nekim zemljama verovatno i cena lekova utiče na izbor leka, a moguć je i uticaj intezivne promocije farmaceutske industrije.

Iako su dve najčešće propisivane grupe antihipertenziva (ACE inhibitori i blokatori kalcijumskih kanala) u skladu sa preporukama većine vodiča propisivačka praksa u izvesnoj meri odstupa od preporuka koje jasno podržavaju veće korišćenje kombinovane terapije. Nacionalne i međunarodne smernice preporučuju povećanje kombinovane terapije ako monoterapija nije uspeła, ili kao početnu terapiju kod pacijenata sa određenom visinom krvnog pritiska i visokim kardiovaskularnim rizikom (Mancia i sar., 2007a, 2007c; Nešković i sar., 2012). Kod dve trećine bolesnika arterijsku hipertenziju nije moguće kontrolisati samo jednim lekom, već je neophodna kombinacija najmanje dva leka. Prednost fiksnih kombinacija je u jednostavnijem doziranju, boljoj komplijansi i teorijski nižoj ceni u odnosu na zbir pojedinačnih cena lekova koji čine kombinaciju (Nešković i sar., 2012).

Propisivanje fiksnih kombinacija antihipertenziva nije bilo dovoljno i u tom smislu možemo govoriti o odstupanju od preporuka. Međutim s druge strane zbog metodoloških ograničenja nismo bili u mogućnosti da odredimo koliki broj pacijenta dobija 2 ili više lekova za lečenje povišenog krvnog pritiska. Kod takvih pacijenata nije u pitanju lečenje fiksnim kombinacijama, ali svakako možemo govoriti o kombinovanom lečenju hipertenzije koje se preporučuje u važećim smernicama. Stoga ovo odstupanje od preporuka moramo uzeti sa rezervom.

Kao i kod nas i u drugim zemljama lečenje hipertenzije nije zadovoljavajuće i u skladu sa smernicama. U opštoj praksi procenat pacijenata sa hipertenzijom koji uspevaju da regulišu krvni pritisak je neadekvatan, u Danskoj studiji samo kod 29,1% studijskog stanovništva je postignuta optimalna kontrola (Paulsen i sar., 2011).

U pogledu zastupljenosti pojedinih grupa lekova za lečenje hipertenzije nema razlike između polova, dok razlike postoje u apsolutno izdatoj količini lekova. Svi antihipertenzivni lekovi su bili više propisivani ženama. Prema postojećim podacima iz literature, žene se više leče od hipertenzije, i kod njih se postiže bolja komplijansa, pa su zbog toga i više koristile antihipertenzivne lekove (Mitchell i Philipp, 2005). Prema studiji sprovedenoj u Danskoj diuretici su češće propisivani ženama, a ACE inhibitori i blokatori kalcijumskih kanala muškarcima. Mogući razlozi za ovakve razlike su: komorbiditet, starost i neželjena dejstva. Koronarna bolest srca više preovladava kod muškaraca nego kod žena što bi moglo uticati na propisivanje blokatora kalcijumskih kanala. S obzirom da je dijabetes bio više zastupljen kod muškaraca to je moglo uticati na propisivanje ACE inhibitora (Paulsen i sar., 2011). Prema velikom međunarodnom istraživanju koje je sprovedeno u 26 zemalja Evrope, Amerike, Australije, Azije i Afrike žene su češće dobijale beta-adrenergičke blokatore i tiazide a manje ACE inhibitore i AT II antagoniste kao monoterapiju (Thoenes i sar.,

2010). Ovi rezultati su se delimično mogli objasniti trostruko povećanim rizikom kod žena da razviju kašalj izazvan ACE inhibitorima, zabrinutošću za bezbednost u njihovom propisivanju kod žena u reproduktivnom dobu ili potencijalnim blagotvornim efektima tiazida na gustinu kostiju kod žena posle menopauze (Visser i sar., 1995; Bolland i sar., 2007).

U svim posmatranim starosnim grupama ACE inhibitori su bili najčešće propisivana podgrupa antihipertenzivnih lekova. Veća upotreba ACE inhibitora kod starijih pacijenata (> 60 godina) nije opravdana, jer ih nedavno objavljene britanske smernice preporučuju za lečenje hipertenzije kod pacijenata mlađih od 55 godina (u slučaju nepodnošljivosti neki od ATII antagonista) kao lekove kojima treba započeti lečenje hipertenzije (NICE, 2011). Iako se prema Nacionalnom vodiču, u slučajevima kada je arterijska hipertenzija udružena sa povećanim tonusom simpatikusa, što se najčešće javlja kod mlađih pacijenata, prednost daje beta-adrenergičkim blokatorima, ovi lekovi su u starosnoj grupi do 40 godina bili na drugom mestu po učestalosti propisivanja (Nešković i sar., 2012). Ipak, beta-adrenergički blokatori su korišćeni češće kod mlađih pacijenata (17,28% u grupi do 40 godina prema 13,76% u grupi od 40-60 godina i 10,53% u grupi od >60godina). Manja upotreba beta-adrenergičkih blokatora kod starijih pacijenata opravdana je zbog veće učestalosti komorbiditeta koji predstavlja kontraindikaciju za primenu beta-adrenergičkih blokatora (dijabetes melitus, hronična opstruktivna bolest pluća). Prema Nacionalnom vodiču, opravdana je manja upotreba blokatora kalcijumskih kanala kod mlađih pacijenata, jer su oni lekovi izbora u terapiji hipertenzije kod starijih osoba. I NICE smernice ih čak predlažu kao lekove prvog izbora u terapiji hipertenzije kod pacijenata starijih od 55 godina (NICE, 2011). U Novom Sadu diuretici su daleko manje propisivani (svega 3,81%) u odnosu na druge podgrupe antihipertenziva, a najveća upotreba je zabeležena kod starijih pacijenata. Veća upotreba diuretika kod starijih pacijenata u skladu je sa smernicama Nacionalnog vodiča koji im daje prednost kao i blokatorima kalcijumskih kanala u terapiji hipertenzije kod starijih osoba (Nešković i sar., 2012).

Ishemijska bolest srca (infarkt i angina) - vanbolničko lečenje

Prevalenca ishemijske bolesti srca u Vojvodini iznosi 2,97%, u Engleskoj i Velsu 10,8% za muškarce i 7,7 za žene (Office for National Statistics, 2000).

Međunarodne studije fokusirane na koronarnu bolest srca ukazuju da se 50-75% smanjenja smrtnih slučajeva od srčanih uzroka može pripisati poboljšanju glavnih faktora rizika na nivou populacije, naročito pušenja ali i nivoa krvnog pritiska i holesterola (Hunink i sar., 1997; Capewell i sar., 1999, 2000; Unal i sar., 2004), a preostalih 25-50% se može pripisati medicinskoj intervenciji.

Npr. 11% pada smrtnosti u SAD-u tokom 1980.-2000. godine (Ford i sar., 2007) od koronarne bolesti se pripisuje poboljšanju sekundarne prevencije posle infarkta miokarda. Uprkos jasnim dokazima o efikasnosti sekundarne prevencije, evropske studije su pokazale da je sekundarna prevencija koronarne bolesti srca u primarnoj zdravstvenoj zaštiti promenljivog kvaliteta (EUROASPIRE I and II Group, 2001).

U Novom Sadu su za terapiju ishemijske bolesti srca najviše bili propisani hipolipemici, donori NO (izosorbid mononitrat i molsidomin) i blokatori kalcijumskih kanala. U Velikoj Britaniji hipolipemici, aspirin i beta-adrenergički blokatori (Mathur i sar., 2011), a slična propisivačka praksa je bila i u Italiji (hipolipemici, inhibitori agregacije trombocita i blokatori sistema renin-angiotenzin) (Modesti i sar., 2010), i Španiji (inhibitori agregacije trombocita, statini i beta-adrenergički blokatori) (Barrios i sar., 2010). Prema ranijoj studiji sprovedenoj u 15 evropskih zemalja najčešće je propisivana kombinacija inhibitora agregacije trombocita, hipolipemika i beta-adrenergičkih blokatora (EUROASPIRE II study group, 2001). Prema ovoj studiji postojao je veliki jaz u sprovođenju dokazima zasnovane terapije u kliničkoj praksi kako u bolnici tako i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Kombinacija lekova povezana sa najvećim smanjenjem svih uzroka mortaliteta kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca je kombinacija statina, aspirina i beta-adrenergičkih blokatora (Hippisley-Cox i Coupland, 2006). Ova kombinacija je bila zastupljena u većini zemalja.

U lečenju koronarne bolesti srca u Novom Sadu, nije bilo neracionalnosti u propisivanju u pogledu izbora lekova. Nedovoljna upotreba antiagregacionih lekova za terapiju ishemijske bolesti srca može biti posledica toga što dva od četiri leka (među njima je i aspirin koji se i najviše koristi) iz ove podgrupe nisu na pozitivnoj listi (ne izdaju se na teret Fonda za socijalno i zdravstveno osiguranje), a korišćeni su samo podaci sa pozitivne liste. Inače potrošnja aspirina u celoj Srbiji je tokom 2012. godine iznosila 62,81 DDD/1000st/dan, što nam potvrđuje njegovu upotrebu (Radonjić i Đukić, 2013).

Rezultati iz prethodnih studija su pokazali da uprkos jasnim dokazima o efikasnosti sekundarne prevencije, lečenje pacijenata sa koronarnom bolesti srca u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ostaje suboptimalno. Brojne studije su pokazale da upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti za lečenje koronarne bolesti srca znatno brzo opada nakon otpuštanja iz bolnice, i nastavlja da opada u narednim godinama (Setoguchi i sar., 2007; DeWilde i sar., 2008; Filippi i sar., 2009; Koopman i sar., 2013). Niske stope kontinuiteta upotrebe lekova za kardiovaskularne bolesti su zabrinjavajuće, što zahteva pažnju i lekara i pacijenata.

Prema međunarodnim smernicama svim pacijentima sa koronarnom bolešću srca, bez obzira na uzrast i pol trebalo bi propisati hipolipemike, beta-adrenergičke blokatore, ACE inhibitore/blokatore angiotenzinskih receptora i niske doze aspirina (Wood i sar., 1998; Antman i sar., 2004). Uprkos ovim smernicama, nejednakost u propisivanju lekova kod osoba sa koronarnom bolešću srca je registrovana prema polu, kako u Novom Sadu tako i u Velikoj Britaniji (Hippisley-Cox i sar., 2001; Ryan i Majeed, 2001; Simpson i sar., 2005a; DeWilde i sar., 2008; Mathur i sar., 2011) SAD-u (Lee i sar., 2008), Finskoj (Kattainen i sar., 2005) i Irskoj (Williams i sar., 2003). Nedovoljno propisivanje za žene sa koronarnom bolešću opstaje uprkos dokazima da nema razlike u toleranciji statina, aspirina i beta-adrenergičkih blokatora između polova (Enriquez i sar., 2008; Lee i sar., 2008; Yang i sar., 2009; Mathur i sar., 2011). Prema studiji sprovedenoj u Velikoj Britaniji polne razlike u sekundarnoj prevenciji se mogu delimično objasniti težim oboljenjima kod muškaraca (DeWilde i sar., 2008).

Kod pacijenata sa anginom rizik od mogućih kardiovaskularnih komplikacija može se sprečiti agresivnom sekundarnom prevencijom (Yusuf i sar., 2000; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002).

U Novom Sadu za lečenje angine najviše su propisivani donori NO (izosorbid mononitrat i molsidomin), blokatori kalcijumskih kanala i ACE inhibitori. U Škotskoj i Irskoj su najviše propisivani aspirin, nitrati i statini (Murphy i sar., 2006; Byrne i sar., 2006), a slična propisivačka praksa je bila i u Kini aspirin, statini i beta-adrenergički blokatori (Angina Treatment Pattern Survey Collaborative Group, 2010). U našoj studiji kao i prema studiji sprovedenoj u Irskoj pacijenti sa dijagnozom angine su imali manje šanse da dobiju inhibitore agregacije trombocita i statine u poređenju sa pacijentima sa istorijom infarkta miokarda (Byrne i sar., 2006).

Srčana insuficijencija - vanbolničko lečenje

Prevalenca srčane insuficijencije u Vojvodini (2,10%) je bila niža od prevalenci zabeleženih u Velikoj Britaniji 0,7% (Calvert i sar., 2009), Holandiji 0,74% (Bongers i sar., 2006) i Italiji 1,2% (Cancian i sar., 2013), a slična je ukupnoj prevalenci u Švedskoj 2,2% (Zarrinkoub i sar., 2013).

Na teritoriji grada Novog Sada za terapiju srčane insuficijencije najviše su propisivani digoksin i beta-adrenergički blokatori. Ovi rezultati su u suprotnosti sa mnogim drugim studijama. U Švedskoj najviše su propisivani lekovi koji deluju na RAS 74% (54% ACE inhibitori) i beta-adrenergički blokatori 67% (Dahlstrom i sar., 2009), a slična propisivačka praksa je bila prisutna u Velikoj Britaniji (diuretici Henleove petlje (79,6%), lekovi koji deluju na RAS (71,1%) i beta-adrenergički

blokatori) (Calvert i sar., 2009), Italiji (diuretici (91%), lekovi koji deluju na RAS (87%), digitalis i beta-adrenergički blokatori) (Tarantini i sar., 2010) i Holandiji (diuretici, lekovi koji deluju na RAS i beta-adrenergički blokatori) (Bongers i sar., 2006). Na teritoriji grada Novog Sada nisu se propisivale kombinacije lekova koji deluju na sistem renin-angiotenzin i beta-adrenergičkih blokatora, dok su se u Švedskoj propisivale samo 42%, a 29,3% u Velikoj Britaniji (Calvert i sar., 2009).

Najčešće propisivani lekovi odstupaju od preporuka nacionalnog vodiča (Seferović i sar., 2012). Dok se nacionalnim vodičima preporučuje upotreba ACE inhibitora, beta-adrenergičkih blokatora, odnosno kombinacija ACE inhibitora i beta-adrenergičkih blokatora, najčešće propisivani lek bio je digoksin. Digoksin je samo dodatna terapija kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, koji dovodi do smanjenja broja hospitalizacija kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i sinusnim ritmom. ACE inhibitori se nisu ni propisivali, kao ni kombinacija ACE inhibitora i beta-adrenergičkih blokatora. Najčešće propisivani beta-adrenergički blokator je karvedilol što je u skladu sa vodičima.

Prepreke za korišćenje preporučenih lekova su detaljno istražene u dve studije (Hickling i sar., 2001; Khunti i sar., 2002). Glavne prepreke koje su pronađene su nedostatak vremena, visoke cene lekova, nesigurnost dijagnoze, i zabrinutost zbog korišćenja preporučenih lekova kod starijih, nemoćnih pacijenata sa pratećim bolestima i polifarmacijom. U studiji Bongers i sar., (2006) prikazano je da je udeo propisivanja beta-adrenergičkih blokatora bio manji kod starijih pacijenata, a da je komorbiditet bio povezan sa većom upotrebom lekova. Tako su pacijenti koji boluju od koronarne bolesti srca, hipertenzije ili dijabetes melitusa imali šansu više od 60% da dobiju lekove koji deluju na sistem renin-angiotenzin, a čak 70% u slučaju tri ili više komorbiditeta. Kod osoba koje boluju od koronarne bolesti srca stopa propisivanja beta-adrenergičkih blokatora je bila iznad 50%, kod onih sa hipertenzijom i atrijalnom fibrilacijom iznad 40%, dok su osobe koje pate od astme, ili opstruktivne bolesti pluća imale nižu stopu 24% (Bongers i sar., 2006). Klinička ispitivanja često isključuju stare, one sa istovremenom primenom više lekova ili komorbiditetom, tako primenjivost smernica na osnovu rezultata istraživanja za ove grupe pacijenata može biti dovedena u pitanje.

I pored dokazane efikasnosti ACE inhibitora i beta-adrenergičkih blokatora u poboljšanju simptoma i prognoze srčane insuficijencije, ranije veliko istraživanje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je pokazalo da mnogi pacijenti ne dobijaju ove lekove, dobijaju lekove bez dokazane efikasnosti u srčanoj insuficijenciji ili primaju suboptimalne doze preporučenih lekova (Cleland i sar., 2002), a slična situacija je prisutna već godinama.

U našoj studiji preparati digitalisa su češće propisivani ženama, a ista situacija je bila i prema studiji Muntwyler i sar. (2004). U nekoliko studija, propisivanje ACE inhibitora koji su nosioci

terapije srčane insuficijencije je bilo niže kod žena nego kod muškaraca (Clinical Quality Improvement Network Investigators, 1996; Stafford i sar., 1997; Mejhert i sar., 1999; Dahlstrom i sar., 2009), ali druge studije nisu pronašle razliku između polova (Vacarino i sar., 1999; Shah i sar., 2000; Muntwyler i sar. 2004).

Poremećaji ritma srca (ubrzani i usporeni rad) - vanbolničko lečenje

Prevalenca aritmija u Vojvodini iznosi 1,82% i niža je od ukupne prevalencije u SAD-u (5,30%) (RightDiagnosis.com, 2013). Atrijalna fibrilacija ili flater je najčešća dijagnoza za koju se propisuju antiaritmici, sa prevalencijom od 1-2% u opštoj populaciji (Camm i sar., 2010). Hronična prevalenca atrijalne fibrilacije u Švedskoj iznosi 1% (Wandell, 2001), a u Nemačkoj pogađa najmanje 1% populacije (Camm i sar., 2010). Prevalenca je česta kod starijih osoba i među grupama sa kliničkim faktorima rizika (hipertenzija, infarkt miokarda, dijabetes i angina), a posebno kod onih pacijenata obolelih od srčane insuficijencije (Davis i sar., 2012). Atrijalna fibrilacija je često asimptomatska (Page i sar., 1994), pa može dugo ostati nedijagnostikovana (Kirchhof i sar., 2007). Pored toga mnogi slučajevi su paroksizmalni, pa je moguće podcenjivanje prevalencije.

Za terapiju aritmija u Novom Sadu najviše su se propisivali propafenon (IC grupa), blokatori kalcijumskih kanala i beta-adrenergički blokatori. U Švedskoj se za ovu indikaciju najviše propisuju beta-adrenergički blokatori (selektivni β_1 -blokatori), digoksin i blokatori kalcijumskih kanala, a od lekova za prateće bolesti antitrombotski lekovi (najviše oralni antikoagulansi (varfarin)) i diuretici (Carlsson i sar., 2013). U Nemačkoj se za lečenje aritmija koriste antitrombotski lekovi (najviše oralni antikoagulansi), beta-adrenergički blokatori i digoksin (Meinertz i sar., 2011), a slična situacija je i u Španiji (oralni antikoagulansi, statini i beta-adrenergički blokatori).

Klasa I i klasa III antiaritmijских lekova su poznati da imaju potencijal za ozbiljne neželjene efekte, od kojih neki mogu da dovedu do značajnog morbiditeta i mortaliteta (Zipes i sar., 2006; Fuster i sar., 2006; Goldschlager i sar., 2007). Antiaritmici Ic klase (propafenon i flekainamid) su kontraindikovani za pacijente sa koronarnom bolešću srca, zbog njihovog negativnog inotropnog i proaritmogenog efekta (Bajpai i sar., 2008). Pacijente sa hroničnom srčanom insuficijencijom ili hipertrofijom komora ne treba lečiti sotalolom zbog povećanog rizika od produženja QT intervala i pojave aritmija (Bajpai i sar., 2008). Amiodaron održava sinusni ritam nakon kardioverzije ali je njegova hronična upotreba ograničena sporednim efektima, uključujući bradikardije i toksična oštećenja jetre (Bajpai i sar., 2008). Standardni beta-adrenergički blokatori imaju skroman efekat u održavanju sinusnog ritma, ali ih treba propisati pre drugih antiaritmijских lekova za sprečavanje

paroksizmalne atrijalne fibrilacije zbog nižeg rizika od lekova izazvanih aritmija (Bajpai i sar., 2008). S druge strane, ovi lekovi imaju antihipertenzivno dejstvo i pozitivne efekte na pacijente sa koronarnom bolešću srca, infarktom miokarda i hroničnom srčanom insuficijencijom (Chan i sar., 2005).

Propisivačka praksa u izvesnoj meri odstupa od preporuka važećih vodiča (Blomström-Lundqvist i sar., 2003; Zipes i sar., 2006; Camm i sar., 2010), kako u upotrebi tako i u izboru najčešće propisivanih antiaritmika. Dok se u nacionalnim vodičima preporučuje upotreba oralnih antikoagulansa u našoj studiji upotreba ovih lekova nije zabeležena, a najviše je propisivan propafenon i pored potencijala za nastanak ozbiljnih neželjenih efekata.

Lečenje pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u svetskoj praksi pokazuje znatnu varijaciju i često nije u skladu sa aktuelnim preporukama, a posebno su široke varijacije u primeni antikoagulantne terapije (Bakhal i sar., 2013). Stanovništvo sa atrijalnom fibrilacijom pokazuje veći rizik za tromboembolijske komplikacije zbog visoke prevalencije hipertenzije, dijabetesa, srčane insuficijencije, koronarne arterijske bolesti, hipertrofije leve komore i prethodnog moždanog udara (Rodríguez-Mañero i sar., 2013). Glavni cilj antikoagulantne terapije je da se spreči moždani udar kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, a rizik od moždanog udara može biti značajno smanjen varfarinom (Atrial Fibrillation Investigators, 1994). Široko poznato sredstvo za predviđanje rizika od moždanog udara je CHADS2, koristi se za određivanje da li i kada treba propisati varfarin na osnovu prisustva više od jednog faktora rizika (kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starost >75 godina, dijabetes i moždani udar) (Go i sar., 1999, 2000; Fang i sar., 2008; Singer i sar., 2009). U nekim zemljama se varfarin propisuje pacijentima bez pridržavanja CHADS2 smernica, kao što je npr. Švedska (Carlsson i sar., 2013). Varfarin ima najveću očekivanu korist kod pacijenata sa visokim rizikom od moždanog udara, kao što su starije osobe (Singer i sar., 2009), koje imaju i najveći rizik od krvarenja.

Opšti je utisak da je propisivanje varfarina nedovoljno kako kod nas tako i u svetu (Bajpai i sar., 2008).

Antiaritmici grupe I i III nisu široko propisivani u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Švedskoj (Carlsson i sar., 2013), što može da objasni sličnost u učestalosti propisivanja ovih lekova između muškaraca i žena, za razliku od rezultata naše studije gde su se antiaritmici grupe I tj. propafenon više propisivali ženama, za razliku od grupe III tj. amiodarona koji je više propisivan muškarcima. Muškarci imaju tendenciju da razviju atrijalnu fibrilaciju 5 godina ranije od žena (Humphries i sar., 2001), a žene imaju veći rizik od bradikardije i antiaritmikima povezan torsade de pointes (Michelena i sar., 2010), što može delimično objasniti razlike u riziku kod muškaraca i žena sa atrijalnom

fibrilacijom. Slično rezultatima naše studije beta-adrenergički blokatori su i u Švedskoj (Carlsson i sar., 2013) češće propisivani ženama, a u Škotskoj muškarcima (Murphy i sar., 2007). U Novom Sadu blokatori kalcijumskih kanala su češće propisivani ženama za razliku od Škotske (Murphy i sar., 2007) gde su više propisivani muškarcima. U Novom Sadu nije bilo razlike u propisivanju digoksina, dok je u Švedskoj (Carlsson i sar., 2013) i Škotskoj (Murphy i sar., 2007) više propisivan ženama.

Cerebrovaskularne bolesti - vanbolničko lečenje

Prevalenca cerebrovaskularnih bolesti u Vojvodini iznosi 1,11%. U Engleskoj se podaci razlikuju između različitih izvora (1,7% -prema podacima registrovanih pacijenata opšte prakse u Engleskoj), 1,8% je u Velikoj Britaniji (Townsend i sar., 2012), dok prema podacima iz opšte prakse širom Velike Britanije za muški i ženski pol iznosi 0,7% (Hippisley-Cox i sar., 2004).

Među preživelim od prvog moždanog udara, najmanje 25% doživljava ponovni moždani udar tokom narednih 5 godina, od kojih se jedna četvrtina završava fatalno u roku od 28 dana (Hardie i sar., 2005). Poštovanje sekundarne terapije lekovima nakon otpuštanja iz bolnice je efikasno u sprečavanju ponovnog moždanog udara (Ovbiagele i sar., 2004) a uzimanje propisanih antitrombotskih lekova je visoko među preživelim (Hamann i sar., 2003). Međutim prethodne studije su pokazale značajan jaz između preporuka u smernicama i stvarne kliničke prakse, sa suboptimalnom upotrebom utvrđene medicinske terapije (Bhatt i sar., 2006). Procenjeno je da do 50% pacijenata sa hipertenzijom ne dobija nikakvu terapiju, a među onima koji se leče 30-60% imaju krvni pritisak iznad preporučenih nivoa (Joseph i sar., 1999; Mouradian i sar., 2002; Amar i sar., 2004; Arquizan i sar., 2005), 50% ima suviše visok nivo holesterola (Joseph i sar., 1999; Touzé i sar., 2006), 15% ne prima antiagregacione lekove (Hillen i sar., 2000; Filippi i sar., 2003; Touzé i sar., 2005) i 50% pacijenata koji su pogodni za antikoagulanse ne primaju ih (Hillen i sar., 2000; Touzé i sar., 2005). Pored toga dostupni podaci ukazuju da slabo poznavanje simptoma i potencijalno onesposobljavajućih posledica moždanog udara u populaciji može biti razlog za smanjeno poštovanje pravila sekundarne prevencije moždanog udara (Montaner i sar., 2001). Osim toga preventivne terapije generalno imaju nižu stopu korišćenja u poređenju sa onima koji pružaju neposrednu nagradu (npr. terapija protiv bolova). Pacijenti, i lekari u manjoj meri mogu imati poteškoća u sagledavanju prednosti prevencije, kao načina da se izbegne tj. spreči moždani udar koji se može pojaviti posle dužeg vremena, a čija pojava je neizvesna.

U Novom Sadu su za terapiju cerebrovaskularnih bolesti propisivani hipolipemici (u najvećoj meri statini) i antitrombotski lekovi (najviše inhibitori agregacije trombocita, znatno manje oralni antikoagulansi). Upotreba inhibitora agregacije trombocita je sigurno bila veća jer najviše propisivani inhibitor agregacije trombocita (aspirin) pošto nije na pozitivnoj listi, nije navedena njegova upotreba. Najčešće propisivani lekovi za terapiju cerebrovaskularnih bolesti ne odstupaju od preporuka nacionalnog vodiča. U Švedskoj su korišćeni antihipertenzivni i antiagregacioni lekovi, a zatim statini i varfarin (Glader i sar., 2010). Prema istoj studiji upornost u korišćenju pomenutih lekova u sekundarnoj prevenciji rapidno opada tokom prve dve godine nakon moždanog udara, posebno za statine i varfarin. U Engleskoj se takođe beleži pad upotrebe antitrombotskih lekova, antihipertenziva i statina (Raine i sar., 2009), a slična situacija je i u Španiji (antihipertenzivi, antitrombotski lekovi i statini) (Alvarez-Sabin i sar., 2009). U obe studije nađene su niske stope propisivanja efektivne sekundarne prevencije kod pacijenata posle moždanog udara. U Novom Sadu su antihipertenzivni lekovi najverovatnije svrstani pod indikacijom arterijska hipertenzija.

Prema velikoj, međunarodnoj, savremenoj bazi podataka klasični kardiovaskularni faktori rizika (hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes) su uobičajeni ali su u velikoj meri i nedovoljno tretirani i kontrolisani u mnogim regionima sveta, a ističe se i nedovoljna upotreba antiagregacionih lekova (Bhatt i sar., 2006). Vaskularne bolesti značajno doprinose smrti i invaliditetu, a veliki su naponi usmereni na razvoju primarnih i sekundarnih preventivnih mera. Iako istraživači često fokusiraju svoju pažnju na novim lekovima i terapijama, naponi na sprovođenju proverenih preventivnih mera često su se pokazali razočaravajućim (Alvarez-Sabin i sar., 2009). Studija sprovedena u Španiji pokazala je malo uspeha u kontroli glavnog (hipertenzije) i ostalih faktora rizika za vaskularne bolesti (dislipidemije i dijabetesa). U HOPE studiji, pacijenti sa vaskularnom bolešću koji su tretirani ramiprilom doživeli su relativno smanjenje rizika od moždanog udara za 32%, sa malim smanjenjem krvnog pritiska od 3/1mm Hg (Yusuf i sar., 2000).

Muškarcima sa moždanim udarom je propisivano više statina i antitrombotskih lekova nego ženama. Slični su rezultati studija sprovedenih u Švedskoj (antitrombotski lekovi i statini) (Wettermark i sar., 2008), Škotskoj (antiagregacioni lekovi, varfarin i statini) (Simpson i sar., 2005b), i Engleskoj (antiagregacioni lekovi i statini su više propisivani muškarcima) (Raine i sar., 2009), dok prema studiji sprovedenoj u Australiji nije bilo polnih razlika u propisivanju lekova za pacijente sa moždanim udarom (Heeley i sar., 2012). Kao i u našoj studiji i u ovim studijama žene su manje lečene od muškaraca, a mogući razlog je različita starost (žene sa moždanim udarom su obično starije). Nekoliko studija je pokazalo da muškarci sa moždanim udarom češće imaju pozitivnu

istoriju infarkta miokarda (Kapral i sar., 2005; Lai i sar., 2005; Gargano i Reeves, 2007) što može da objasni polne razlike u propisivanju u Novom Sadu.

6.2.4. Vanbolnička upotreba lekova za lečenje KVB prema ceni

Upotreba lekova za lečenje KVB kao i količine sredstava koja se troše za tu namenu neprestano rastu. U Kanadi se beleži konstantan rast u periodu od 1996. - 2006. godine (Jackevicius i sar., 2003, 2009). U 1997. godini troškovi lekova za lečenje KVB iznosili su 13,4 milijardi dolara u Severnoj Americi (SAD i Kanada) i 12,8 milijardi dolara u sedam evropskih zemalja (Nemačka, Francuska, Italija, Velika Britanija, Holandija, Španija i Belgija) (Wallenius i sar., 1998). U izveštaju o upotrebi lekova za kardiovaskularne bolesti u 12 zemalja Organizacije za ekonomsku saradnju i razvoj naveden je prosečan godišnji rast potrošnje od 6,2% između 1989.-1999. godine (Dickson i Jacobzone, 2003).

U Srbiji postoji uzlazni trend potrošnje lekova iz ove grupe gde su se, u odnosu na 2010 godinu, ona uvećala za 36,97%. Najveće povećanje vidljivo je kod ACE inhibitora (55,48) i kod beta-adrenergičkih blokatora (44,62%). Ukupna sredstva utrošena za lekove iz ove grupe su 176.577.597,48 € što je u odnosu na 2010. godinu povećanje za 14.224.936,27 € ili 8,76%. Najveće uvećanje troškova u odnosu na 2010. godinu uočava se kod onih podgrupa lekova gde je i došlo do najvećeg rasta potrošnje (ACE inhibitori i beta-adrenergički blokatori) (Radonjić i Đukić, 2011, 2013).

Najveća finansijska sredstva od svih podgrupa lekova za KVB na teritoriji grada Novog Sada utrošena su na lekove koji deluju na sistem renin-angiotenzin (984.879,85€), što je više od polovine (52,01%) ukupnih troškova, a što je i očekivano s obzirom na njihovu cenu i visoku potrošnju. Čak i u skandinavskim zemljama, gde su cene ACE inhibitora značajno više, udeo ove podgrupe u ukupnim finansijskim troškovima u grupi C ne prelazi 45% (Danska 33,43%, Finska 40,08%, Norveška 44,29%), i ako se potrošnja za Finsku i Norvešku odnosi na ukupnu potrošnju (i bolničku i vanbolničku) (Danish Medicines Agency, 2011; Finnish Medicines Agency, 2013; Norwegian Institute for Public Health, 2013). Najmanje sredstava utrošeno je za lečenje diureticima (52.524,98 €), a sam iznos bio je osamnaest puta niži u odnosu na sredstva utrošena na podgrupu C09 (lekovi koji deluju na RAS), što je i očekivano s obzirom na njihovu nisku potrošnju, i povoljne cene.

Među 10 lekova za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema sa najvećom potrošnjom iz državne „Apoteke Novi Sad“, osam je ACE inhibitora (6 monokomponentnih i 2 u kombinacijama). Među jednako efikasnim ACE inhibitorima veće propisivanje skupljih kao što su fosinopril i

cilazapril u odnosu na jeftinije i potpuno refundirane lizinopril i kaptopril farmakoekonomski nije opravdano. Moguće objašnjenje za manje propisivanje kaptoprila je verovatno nepovoljna farmakokinetika (2-3 puta dnevno doziranje) što sigurno utiče na lošiju komplijansu, pa su lekari prednost dali skupljem ali za pacijente pogodnijem leku. Da je izbor 4 najčešća ACE inhibitora u Novom Sadu u 2012. godini bio isti kao u Norveškoj, pri istoj potrošnji uštedelo bi se 134.131,50€ samo u ovoj podgrupi (Norwegian Institute for Public Health, 2013).

7. ZAKLJUČCI

1. Upotreba lekova za kardiovaskularne bolesti u vanbolničkoj sredini na teritoriji grada Novog Sada (399,79 DDD/1000st/dan) viša je u odnosu na zemlje u okruženju (Hrvatsku, Crnu Goru), a niža u odnosu na zemlje sa razvijenom farmakoterapijskom praksom.
2. U odnosu na zemlje sa razvijenom farmakoterapijskom praksom postoje odstupanja u pogledu strukture propisivanja. Niska je zastupljenost diuretika, hipolipemika i antagonista angiotenzina II u kombinacijama, viša je zastupljenost ACE inhibitora i lekova nedokazane kliničke delotvornosti.
3. Struktura propisivanja lekova za kardiovaskularne bolesti na teritoriji grada Novog Sada odstupa od važećih nacionalnih vodiča o racionalnoj upotrebi lekova za kardiovaskularne bolesti u Republici Srbiji.
Postoji nedovoljno propisivanje lekova za kardiovaskularne bolesti koji su preporučeni kao terapija prvog izbora (diuretici, hipolimepici...).Postoji veće propisivanje lekova sa većim potencijalom za ozbiljne neželjene efekte kao što su antiaritmici Ic klase.
Postoji učestalo propisivanje lekova koji nisu sadržani ni u jednom nacionalnom ili međunarodnom vodiču.
4. Struktura propisanih lekova nije u skladu sa morbiditetnom statistikom kardiovaskularnih bolesti prema zvaničnim podacima. U Novom Sadu, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sa izuzetkom dijagnoze arterijska hipertenzija, za sve ostale dijagnoze broj DDD/1000st/dan je manji od učestalosti prijavljene bolesti. Jedan od razloga za ovo može da bude i nepotpuno prijavljivanje bolesti.
5. Među 10 najčešće propisanih lekova nalaze se i skupi lekovi, koji imaju adekvatne, a mnogo jeftinije paralele. Veće korišćenje jeftinijih, a jednako efikasnih lekova kod Fonda za zdravstveno osiguranje i pacijenata bi doveli do značajnih ušteda.
6. Nedovoljno i neracionalno lečenje kardiovaskularnih bolesti verovatno su jedan od značajnih razloga za visoku smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u Srbiji.

8. LITERATURA

1. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:37-45.
2. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske. Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2012. godini. http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2012 (pristupljeno 11. maja 2014.)
3. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore. Izvještaj o prometu lijekova u Crnoj Gori za 2012. godinu. http://calims.me/Portal/faces/dinamickeStrane?_afWindowMode=0&_afLoop=1561289989907898¶mRender=1¶mS=150&_adf.ctrl-state=1h81zhcho_48 (pristupljeno 11. maja 2014)
4. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics 2008. European Heart Network: Brussels, 2008.
5. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA.* 2000;283(15):1967-75.
6. Alvarez-Sabin J, Quintana M, Hernandez-Presa MA, Alvarez C, Chaves J, Ribo M. Therapeutic interventions and success in risk factor control for secondary prevention of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:460–5.
7. Amar J, Cambou JP, Touzé E, Bongard V, Jullien G, Vahanian A, et al. Comparison of hypertension management after stroke and myocardial infarction: results from ECLAT1—a French nationwide study. *Stroke.* 2004;35:1579–1583.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care.* 2009; 32(Suppl1): 13–61.
9. Angina Treatment Pattern Survey Collaborative Group. Current status of medical therapy of chronic stable angina pectoris in mainland of China: the second survey. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010;38(12):1060-4.
10. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110:e82-e292.
11. Arquizan C, Touzé E, Moulin T, Woimant F, Ducrocq X, Mas JL. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:41–45.
12. Ašanin M, Beleslin B, Dobrić M, Đorđević Dikić A, Jakovljević B, Kovačević V, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijske bolesti srca. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2012.
13. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449–1457.
14. Bajpai A, Savelieva I, Camm AJ. Treatment of atrial fibrillation. *Br Med Bull.* 2008; 88(1):75–94.
15. Bakhai A, Sandberg A, Mittendorf T, Greiner W, Oberdiek AM, Berto P, et al. Patient perspective on the management of atrial fibrillation in five European countries. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:108.

16. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:2227–2236.
17. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;100(8):1254–1262.
18. Barrios V, Escobar C, Murga N, Quijano JJ. Clinical profile and management of patients with chronic ischemic heart disease according to age in the population daily attended by cardiologists in Spain The ELDERCIC study. *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):180-4.
19. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–98.
20. Bennett S. Blood pressure measurement error: Its effect on cross-sectional and trend analyses. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:293-301.
21. Berrada El Azizi G, Ahid S, Ghanname I, Belaiche A, Hassar M, Cherrah Y. Trends in antihypertensives use among Moroccan patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(10): 1067-73.
22. Bertakis K, Azari R, Helms L, Callahan E, Robbins J. Gender differences in the utilisation of health care. *J Fam Pract*. 2000;49:147–152.
23. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-189.
24. Blix HS, Landmark K, Selmer R, Reikvam A. Patterns in the prescription of antihypertensive drugs in Norway, 1975-2010. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012; 132(10):1224-8.
25. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation*. 2003;108:1871-1909.
26. Bloom B. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Therap*. 1998;20:1-11.
27. Bolland MJ, Ames RW, Horne AM. The effect of treatment with thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2007;18:479–486.
28. Bongers FJ, Schellevis FG, Bakx C, van den Bosch WJ, van der Zee J. Treatment of heart failure in Dutch general practice. *BMC Fam Pract*. 2006;7:40.
29. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-679.
30. Bowling A. Ageism in cardiology. *BMJ*. 1999;319:1353–1355.
31. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003;21:2409-17.
32. Byrne M, Murphy AW, Walsh JC, Shryane E, McGroarty M, Kelleher CC. A cross-sectional study of secondary cardiac care in general practice: impact of personal and practice characteristics. *Fam Pract*. 2006;23(3):295-302.
33. Calvert MJ, Shankar A, McManus RJ, Ryan R, Freemantle N. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Fam Pract*. 2009;26 (2):145-53.
34. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–2429.
35. Cancian M, Battaglia A, Celebrano M, Del Zotti F, Novelletto BF, Michieli R, et al. The care for

- chronic heart failure by general practitioners. Results from a clinical audit in Italy. *Eur J Gen Pract.* 2013;19(1):3-10.
36. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart.* 1999;81:380-6.
 37. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Auckland, New Zealand between 1982 and 1993. *Circulation.* 2000;102:1511-6.
 38. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004;364(9446):1684-1689.
 39. Carlsson AC, Wändell P, Sundquist K, Johansson SE, Sundquist J. Differences and time trends in drug treatment of atrial fibrillation in men and women and doctors' adherence to warfarin therapy recommendations: a Swedish study of prescribed drugs in primary care in 2002 and 2007. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(2):245-53.
 40. Carmona M, García-Olmos LM, Alberquilla A, Muñoz A, García-Sagredo P, Somolinos R, et al. Heart failure in the family practice: a study of the prevalence and co-morbidity. *Fam Pract.* 2011;28(2):128-33.
 41. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med.* 1984; 76:4-12.
 42. Catić T, Begović B. Outpatient antihypertensive drug utilization in Canton Sarajevo during five years period (2004-2008) and adherence to treatment guidelines assessment. *Bosn J Basic Med Sci.* 2011;11(2):97-102.
 43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of heart disease---United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007a;56:113--8.
 44. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of stroke—United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007b;56(19):469-74.
 45. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of stroke--United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(20):379-82.
 46. Chan JD, Rea TD, Smith NL, Siscovick D, Heckbert SR, Lumley T, et al. Association of beta-blocker use with mortality among patients with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J.* 2005;150(3):464-470.
 47. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, Fitileva TB. Trimetazidine in Angina Combination Therapy--the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther.* 2005;12(1):35-42.
 48. Chiang CW, Chiu HF, Chen CY, Wu HL, Yang CY. Trends in the use of lipid-lowering drugs by outpatients with diabetes in Taiwan, 1997-2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:62-69.
 49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003a;289:2560-72.
 50. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003b;42:1206-1252.
 51. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet.* 2002;360:1631-1639.
 52. Clinical Quality Improvement Network Investigators. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure. The relative importance of age, sex, and medical therapy. *Arch Intern Med.* 1996;156:1669-73.

53. Čovičković-Šternić N, Beslač-Bumbaširević Lj, Pekmezović T, Šantrić-Milićević M, Živković M, Nalić D. Prevencija cerebrovaskularnih bolesti: Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2005.
54. Čovičković-Šternić N, Beslač Bumbaširević Lj, Žarkov M, Raičević R, Tončev G, Živković M, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2012.
55. Dahlöf B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1995;8:578-583.
56. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. For the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995–1003.
57. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. For the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
58. Dahlstrom U, Hakansson J, Swedberg K, Waldenstrom A. Adequacy of diagnosis and treatment of chronic heart failure in primary health care in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(1):92-8.
59. D'Alessandro G, Gallo F, Vitaliano A, Del Col P, Gorraz F, De Cristofaro R, Boaretto G. Prevalence of stroke and stroke-related disability in Valle d'Aosta, Italy. *Neurol Sci.* 2010;31(2):137-41.
60. Danish Medicines Agency. Medicinal products Statistics 2006–2010. Sales of medicinal products within the different ATC groups in the primary healthcare sector. 2011 <https://sundhedsstyrelsen.dk/~media/19CE2B88419A4462AE458E579FC270B7.ashx> (pristupljeno 11. novembra 2013.)
61. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, Davies MK. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace.* 2012;14(11):1553-9.
62. DeWilde S, Carey IM, Bremner SA, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Evolution of statin prescribing 1994-2001: a case of agism but not sexism? *Heart.* 2003;89:417-21.
63. DeWilde S, Carey IM, Richards N, Whincup PH, Cook DG. Trends in secondary prevention of ischaemic heart disease in the UK 1994 -2005: use of individual and combination treatment. *Heart.* 2008;94:83–88.
64. Dickson M, Jacobzone S. Pharmaceutical use and expenditure for cardiovascular disease and stroke: a study of 12 OECD countries. Paris (France): Organisation for Economic Co-operation and Development, 2003. DELSA/ ELSA/ WD/ HEA (2003). <http://www.oecd.org/els/health-systems/2502315.pdf> (pristupljeno 26. oktobra 2013.)
65. Dimković S, Ivanović B, Pavlović K, Ristić A, Stojanov V, Živković R. Arterijska hipertenzija: Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2005.
66. EACPT. 13. Kongres farmakologa Srbije, 3. Kongres kliničke farmakologije Srbije sa međunarodnim učešćem. Srbija: Palić, 2011.
67. Eastman P. Antihypertensive prescribing-a survey of general practice supervisors and registrars. *Aust Fam Physician.* 2008;37:969–971.
68. Ebrahim, S, Davey Smith G, McCabe C, Payne N, Pickin M, Sheldon TA, et al. What role for statins? A review and economic model. *Health Technol Assess.* 1999;3(i-iv):1-91.
69. Enriquez JR, Pratap P, Zbilut JP, Calvin JE, Volgman AS. Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins. *Gend Med.* 2008;5(1):53-61.

70. Erceg M, Hrabak-Zerjavić V, Ivcević Uhernik A. Regional characteristics of arterial hypertension in adult population of Croatia. *Acta Med Croatica*. 2007;61(3):293-8.
71. Erceg M, Ivcević-Uhernik A, Kern J, Vuletić S. Five-year cumulative incidence of hypertension in adult Croatian population: the CroHort study. *Coll Antropol*. 2012 Jan;36 Suppl 1:83-7.
72. Essential Medicines. WHO Model List (revised March 2011) Explanatory Notes. 17th edition (March 2011). http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf?ua=1 (pristupljeno 15. oktobra 2013.)
73. EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001;357:995–1001.
74. EUROASPIRE II study group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554–72.
75. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). European Medicines Agency, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (pristupljeno 15. novembra 2013.)
76. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(6):1011-53. Erratum in: *J Hypertens*. 2003;21(11):2203-4. *J Hypertens*. 2004;22(2):435.
77. Falkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22:21–5.
78. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):810–815.
79. Filippi A, Bignamini AA, Sessa E, Samani F, Mazzaglia G. Secondary prevention of stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice. *Stroke*. 2003;34:1010–1014.
80. Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, Pecchioli S, Mazzaglia G, Cricelli C. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10:714–718.
81. Finnish Medicines Agency Fimea. Finnish Statistics on Medicines 2012. Helsinki, 2013. http://www.fimea.fi/download/24954_SLT_2012_net.pdf (pristupljeno 11. maja 2014.)
82. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21:220-4.
83. Folić M, Folic N, Varjacic M, Jakovljevic M, Jankovic S. Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy. *Acta Med Medianae*. 2008;47(3):65-72.
84. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388–98.
85. Forouhi NG, Sattar N, Tillin T, McKeigue PM, Chaturvedi N. Do known risk factors explain the higher coronary heart disease mortality in South Asian compared with European men? Prospective follow-up of the Southall and Brent studies, UK. *Diabetologia*. 2006;49(11):2580-8.
86. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
87. Fretheim A, Aaserud M, Oxman AD. The potential savings of using thiazides as the first choice antihypertensive drug: cost-minimisation analysis. *BMC Health Serv Res*. 2003;3:18.
88. Fuentes R, Ilmaniemi N, Laurikainen E, Tuomilehto J, Nissinen A. Hypertension in developing

- economies: a review of population-based studies carried out from 1980 to 1998. *J Hypertens*. 2000;18:521–529.
89. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijsns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2007;116:e138]. *Circulation*. 2006;114:e257–e354.
 90. Galindo Ortego G, Esteve IC, Gatus JR, Santiago LG, Lacruz CM, Soler PS. Heart failure patients in Primary Care: aging, comorbidities and polypharmacy. *Aten Primaria*. 2011;43(2):61–7.
 91. Gargano JW, Reeves MJ. Sex differences in stroke recovery and stroke-specific quality of life: results from a statewide stroke registry. *Stroke*. 2007;38:2541–2548.
 92. Gaziano TA. Global burden of cardiovascular disease. http://www.cardiosource.org/~media/Files/Education/Certified%20Learning/SAP/ACCSAP%208/Printable%20PDFs/G1252_A8_1_1_V3.ashx, 2013. (pristupljeno 11. maja 2014.)
 93. Gemmill MC, Thomson S, Mossialos E. What impact do prescription drug charges have on efficiency and equity? Evidence from high-income countries. *Int J Equity Health*. 2008;7:12–34.
 94. Giles TD. Monotherapy with calcium antagonists for mild to moderate primary hypertension. *Cardiovasc Drug Rev*. 1990;8:138–154.
 95. Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke*. 2010;41(2):397–401.
 96. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999;131(12):927–934.
 97. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Borowsky LH, Henault LE, Chang Y, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2000;102(1):11–13.
 98. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75:793–795.
 99. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy E, for the Practice Guidelines Sub-committee and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (HRS). A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007 [published correction appears In *Heart Rhythm*. 2007;4:1590]. *Heart Rhythm*. 2007;4:1250–1259.
 100. Gnani R, Migliardi A, Demaria M, Petrelli A, Caprioglio A, Costa G. Statins prescribing for the secondary prevention of ischaemic heart disease in Torino, Italy. A case of ageism and social inequalities. *Eur J Public Health*. 2007;17(5):492–6.
 101. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585–90.
 102. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary – fourth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28:2375–2414.

103. Grzybowski A, Bellwon J, Gruchala M, Stolarczyk L, Popaszkiwicz J, Sobiczewski W, Rynkiewicz A. Effectiveness of hypertension treatment assessed by blood pressure level achieved in primary care setting in Poland. *Blood Press*. 2003;12:232–238.
104. Guibert R, Franco ED. Choosing a definition of hypertension: Impact on epidemiological estimates. *J Hypertens*. 1996;14:1275–1280.
105. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399–407.
106. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rakin SW, Touyz RM, Campbell NR, et al. Canadian Hypertension Education Program. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2--therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26(5):249–258.
107. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA . Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. *Annu Rev Public Health*. 2006;27:465–490.
108. Halava H, Helin-Salmivaara A, Junnila J, Huupponen R. Selective prescribing of simvastatin and atorvastatin by patient characteristics at treatment initiation over a 7-year period in Finland. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:927–933.
109. Hamann GF, Weimar C, Glahn J, Busse O, Diener HC. Adherence to secondary stroke prevention strategies—results from the German stroke data bank. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:282–288.
110. Hardie K, Jamrozik K, Hankey GJ, Broadhurst RJ, Anderson C. Trends in five-year survival and risk of recurrent stroke after first-ever stroke in the Perth community stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19:179–185.
111. Heart Protection Study Collaborative Group. Medical Research Council, British Heart Foundation MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
112. Heeley E, Anderson C, Patel A, Cass A, Peiris D, Weekes A, Chalmers J. Disparities between prescribing of secondary prevention therapies for stroke and coronary artery disease in general practice. *Int J Stroke*. 2012;7(8):649–54.
113. Hickling JA, Nazareth I, Rogers S. The barriers to effective management of heart failure in general practice. *Br J Gen Pract*. 2001;51:615–618.
114. Hillen T, Dundas R, Lawrence E, Stewart JA, Rudd AG, Wolfe CD. Antithrombotic and antihypertensive management 3 months after ischemic stroke. A prospective study in an inner city population. *Stroke*. 2000;31:469–475.
115. Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N, Meal A, Wynn A. Sex inequalities in ischaemic heart disease in general practice: cross sectional survey. *BMJ*. 2001;322(7290):832–836.
116. Hippisley-Cox J, Pringle M, Ryan R. Stroke: prevalence, incidence and care in general practices 2002 to 2004. Final Report to the National Stroke Audit Team. Royal College of Physicians: London, 2004.
117. Hippisley-Cox J, Pringle M, Cater R, Coupland C, Meal A. Coronary heart disease prevention and age inequalities: the first year of the National Service Framework for CHD. *Br J Gen Pract*. 2005;55(514):369–75.
118. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ*. 2006;332(7546):912.
119. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6A–13A.
120. Holzgrave H. Die Kooperation des Patienten bei der Hochdrucktherapie. *Muench Med Wschr*. 1980;122(8):267–70.
121. Houlihan SJ, Simpson SH, Cave AJ, Flook NW, Hurlburt ME, Lord CJ, et al. Hypertension treatment and control rates: chart review in an academic family medicine clinic. *Can Fam Phys*. 2009;55:735–741.

122. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Silobrčić-Radić M. The public health importance of the most frequent cardiovascular disease. *Medicus*. 2003;12(1):9–16.
123. Hradec J. Heart failure-plaque of 21 century. *Vnitr. Lek*. 2004;50 (Suppl. 1):p. 23-30.
124. Huang LY, Shau WY, Chen HC, Su S, Yang MC, Yeh HL, Lai MS. Pattern analysis and variations in the utilization of antihypertensive drugs in Taiwan: a six-year study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):410-9.
125. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*. 2001; 103(19):2365–2370.
126. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA*. 1997;277:535-42.
127. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:931-40.
128. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:e154–e235.
129. Hyman DJ, Pavlik VN. Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. *Arch Intern Med*. 2000;160:2281–2286.
130. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2008. Institut za javno zdravlje: Beograd, 2009.
131. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2009. Institut za javno zdravlje: Beograd, 2010.
132. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2012. Institut za javno zdravlje: Beograd, 2013.
133. Intercontinental Marketing Service. IMS Retail Drug Monitor. IMS Health, 2005. http://s3.amazonaws.com/zanran_storage/www.ims-japan.co.jp/ContentPages/2489782176.pdf (pristupljeno 15. decembra 2013.)
134. Jackevicius CA, Tu K, Filate WA, Brien SE, Tu JV. Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. Trends in cardiovascular drug utilization and drug expenditures in Canada between 1996 and 2001. *Can J Cardiol*. 2003;19:1359–66.
135. Jackevicius CA, Cox JL, Carreon D, Tu JV, Rinfret S, So D, et al. Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. Long-term trends in use of and expenditures for cardiovascular medications in Canada. *CMAJ* 2009;181:E19–E28.
136. Jakovljević V, Stanulović M, Sabo A. Prescribing of drugs for treatment of cardiovascular diseases in Novi Sad. *Yugoslav Physiol Pharmacol Acta*. 1988;24:243-248.
137. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, Schofield L, Purkayastha D, Baron M. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:495-501.
138. Janković S, Vlajinac H, Bjegović V, Marinković J, Šipetić-Grujičić S, Marković-Denić Lj, et al. The burden of disease and injury in Serbia. *Eur J Public Health*. 2006;17(1):80-85.

139. Jensdottir JO, Sigurethsson EL, Thornorgeirsson G. Hypertension management in general practice in Iceland. *Laeknabladid*. 2006;92:375–380.
140. Jevtić M, Grujić V, Petrović M, Popović M, Arsić M, Nićiforović Šurković O. Zdravstveno stanje stanovništva AP Vojvodine, 2009. Institut za javno zdravlje Vojvodine: Novi Sad, 2010a.
141. Jevtić M, Grujić V, Petrović M, Popović M, Arsić M, Nićiforović Šurković O. Zdravstveno stanje stanovništva grada Novog Sada, 2009. Institut za javno zdravlje Vojvodine: Novi Sad, 2010b.
142. Joint Health Surveys Unit. Health Survey for England 2006. Cardiovascular disease and risk factors. The Information Centre: Leeds, 2008.
143. Joseph LN, Babikian VL, Allen NC, Winter MR. Risk factor modification in stroke prevention. The experience of a stroke clinic. *Stroke*. 1999;30:16–20.
144. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
145. Kannam JP, Gersh BJ. Nitrates in the management of stable angina pectoris. *UpToDate*, 9.2. 2001.
146. Kannel WB, McLee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study, *JAMA*. 1979;241:2035-2038.
147. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*. 1991;121:1268-1273. OS.
148. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, Cheung AM. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005;36:809 – 814.
149. Kattainen A, Salomaa V, Jula A, Antero Kesäniemi Y, Kukkonen-Harjula K, Kähönen M, et al. Gender differences in the treatment and secondary prevention of CHD at population level. *Scand Cardiovasc J*. 2005;39(6):327-33.
150. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension : a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(1):11-9.
151. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
152. Kern J, Strnad M, Coric T, Vuletic S. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *Br Med J*. 2005;331:208–210.
153. Khunti K, Hearnshaw H, Baker R, Grimshaw G. Heart failure in primary care: qualitative study of current management and perceived obstacles to evidence-based diagnosis and management by general practitioners. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:771-777.
154. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007;28:2803-2817.
155. Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:9–36.
156. Kjeldsen SE, Syversten JO, Hedner T. Cardiac conduction with diltiazem and beta-blockade combined. A review and report on cases. *Blood Pressure*. 1996;5:260–3.
157. Klarenbach SW, McAlister FA, Johansen H, Tu K, Hazel M, Walker R, Zarnke KB, Campbell NR. For the Canadian Hypertension Education Program. Identification of factors driving differences in cost effectiveness of first-line pharmacological therapy for uncomplicated hypertension. *Can J Cardiol*. 2010;26(5):e158–e163.
158. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, Bots ML. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998–2010. *Eur Heart J*. 2013; 34(41):3198-205.
159. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37.

160. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123(15):1611-21.
161. Kveiborg B, Major-Petersen A, Christiansen B, Torp-Pedersen C. Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: lessons from The Carvedilol Or Metoprolol European Trial. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):31–37.
162. Labeit AM, Klotsche J, Pieper L, Pittrow D, Einsle F, Stalla GK, et al. Changes in the prevalence, treatment and control of hypertension in Germany? A clinical epidemiological study of 50.000 primary care patients. *PLoS One*. 2012;7(12):e52229.
163. Lai SM, Duncan PW, Dew P, Keighley J. Sex differences in stroke recovery. *Prev Chronic Dis*. 2005;2:A13.
164. LaRosa JC, Applegate W, Crouse JR 3rd, Hunninghale DB, Grimm R, Knopp R, et al. Cholesterol lowering in the elderly. Results of the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) pilot study. *Arch Intern Med*. 1994;154:529-39.
165. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effects of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282:2340–2346.
166. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427.
167. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
168. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:1024.
169. Lee HY, Cooke CE, Robertson TA. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(3):271-80.
170. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545–1553.
171. Lipsitz LA, Iloputaife I, Gagnon M, Kiely DK, Serrador JM. Enhanced vasoreactivity and its response to antihypertensive therapy in hypertensive elderly women. *Hypertension*. 2006; 47:377–383.
172. Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875–886.
173. Luknárová N, Otrubčíak P, Maródióvá L. Analysis of relations of drugs consumption at hypertension heart disease. *Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae*. 2007;54:p.115-123.
174. Mackay J, Mensah G. Atlas of Heart Disease and Stroke. WHO: Geneva, 2004.
175. Magee LA, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, Abalos E, von Dadelszen P; for the CHIPS Study Group. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(3):394-401.
176. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007a;25(9):1751–62. Erratum in: *J Hypertens*. 2007;25:2184.
177. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 b;25:1105–87. Erratum in: *J Hypertens*. 2007;25:1749.
178. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007c;28:1462–536.

179. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
180. Marković-Peković V, Stoisavljević-Satara S, Skrbić R. Utilization of cardiovascular medicines in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, 5 years study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(4):320-6.
181. Maroo BP, Lavie CJ, Milani RV. Efficacy and safety of intensive statin therapy in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2008;17(2):92-100.
182. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):429-39.
183. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis*. 2003 ;14(2):171-9.
184. Matchar D, McCrory D, Orlando L, Patel M, Patel U, Patwardhan M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148:16–29.
185. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*. 1993;328:914-21.
186. Mathur R, Badrick E, Boomla K, Bremner S, Hull S, Robson J. Prescribing in general practice for people with coronary heart disease; equity by age, sex, ethnic group and deprivation. *Ethn Health*. 2011;16(2):107-23.
187. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
188. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P; ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(10):897-905.
189. Mejhert M, Holmgren J, Wändell P, Persson H, Edner M. Diagnostic tests, treatment and follow-up in heart failure patients– is there a gender bias in the coherence to guidelines. *Europ J Heart Fail*. 1999;1:407–10.
190. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998;279(23):1903–1907.
191. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP, Géczy J. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2005; 98(1):79-89.
192. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: ten years later. *Gend Med*. 2010;7(3):206–217.
193. Millett C, Gray J, Wall M, Majeed A. Ethnic disparities in coronary heart disease management and pay for performance in the UK. *J Gen Intern Med*. 2009;24(1):8-13.
194. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Finalni izveštaj i Osnovni rezultati istraživanja zdravlja stanovnika Republike Srbije u 2006. godini. <http://www.batut.org.rs/index.php?content=59> (pristupljeno 25. decembra 2013.)
195. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije. Strategije za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti Republike Srbije. Ministarstvo Zdravlja: Beograd, 2008.
196. Mitchell A, Philipp T. Women and hypertension. *Herz*. 2005;30(5):401-4.
197. Modesti A, Del Papa C, Modesti L, Bartaloni R, Galloni V, Dell'omo G, Pedrinelli R. Secondary prevention of coronary heart disease. A survey in an Italian primary care practice. *Minerva Cardioangiol*. 2010;58(2):167-73.

198. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
199. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J. Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: A local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:581-586.
200. Moser M. Rationale for combination therapy in the management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2003;5:17-25.
201. Mouradian MS, Majumdar SR, Senthilselvan A, Khan K, Shuaib A. How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic attack? *Stroke*. 2002;33:1656-1659.
202. Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS. A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12 (Suppl 7):579-84.
203. Muntwyler J, Cohen-Solal A, Freemantle N, Eastaugh J, Cleland JG, Follath F. Relation of sex, age and concomitant diseases to drug prescription for heart failure in primary care in Europe. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(5):663-8.
204. Murphy NF, Simpson CR, MacIntyre K, McAlister FA, Chalmers J, McMurray JJ. Prevalence, incidence, primary burden and medical treatment of angina in Scotland: age, sex and socioeconomic disparities: a population-based study. *Heart*. 2006;92(8):1047-54.
205. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93(5):606-12.
206. Murray MD, Forthofer MM, Bennett SK, et al. Effectiveness of torsemide and furosemide in the treatment of congestive heart failure: results of a prospective, randomized trial. *Circulation*. 1999;100 (18, suppl 1):I-300.
207. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Pharmacological Update. NICE Clinical Guideline 34. National Institute for Health and Clinical Excellence: London (UK), 2006. www.nice.org.uk/guidance/CG34 (pristupljeno 10. oktobra 2013.)
208. National Institute for Health and Clinical Excellence . Hypertension:clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical guidelines CG127. London, 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG127> (pristupljeno 10. oktobra 2013.)
209. National Institute for Health and Clinical Excellence . Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. In: NICE Clinical Guidelines. 2012. No. 67. 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40689/40689.pdf>. (pristupljeno 17. oktobra 2013.)
210. Nešković A, Ivanović B, Dimković S, Ilić S, Štajnić M, Miloradović V, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnozu i lečenje arterijske hipertenzije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2012.
211. Neutel JM, Smith DH, Ram CV, Lefkowitz MP, Kazempour MK, Weber MA. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. Bisoprolol Investigators Group. *Am J Cardiol*. 1993;72(1):41-6.
212. Neutel JM. Prescribing patterns in hypertension: the emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24:2389-2401.
213. New England Healthcare Institute (NEHI). Thinking Outside the Pillbox: A System-wide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease. NEHI Publication, 2009.

- http://www.nehi.net/publications/44/thinking_outside_the_pillbox_a_systemwide_approach_to_improving_patient_medication_adherence_for_chronic_disease (pristupljeno 12. oktobra 2013.)
214. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Brussels: European Heart Network, Sophia Antipolis: European Society of Cardiology, 2012.
 215. Norwegian Institute for Public Health. Drug Consumption in Norway 2008–2012. Oslo, 2013. <http://www.fhi.no/dokumenter/5cf2f40d01.pdf> (pristupljeno 11. maja 2014.)
 216. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. NCHS Data Brief. 2013;(133):1-8.
 217. Office for National Statistics. Key health statistics from general practice 1998. Series MB6 No. 2. London: ONS, 2000.
 218. Oparil S, Barr E, Elkins M, Liss C, Vrecenak A, Edelman J. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. Clin Ther. 1996;18:608-625.
 219. O’Riordan S, MacKson J, Weekes L. Self-reported prescribing for hypertension in general practice. J Clin Pharm Ther. 2008;33:483–488.
 220. Ostojić M, Dimković S, Vasiljević Z, Gajić I, Vukčević V, Seferović P, i sar. Nacionalni vodič kliničke prakse: Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti srca. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2002.
 221. Ovbiagele B, Saver JL, Fredieu A, Suzuki S, Selco S, Rajajee V, et al. In-hospital initiation of secondary stroke prevention therapies yields high rates of adherence at follow-up. Stroke. 2004;35:2879-2883.
 222. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation. 1994; 89:224–227.
 223. Pan WH, Chang HY, Yeh WT, Hsiao SY, Hung YT. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Taiwan: results of Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT) 1993–1996. J Hum Hypertens. 2001;15:793–98.
 224. Parati G, Pomidossi G, Albini E, Malaspina D, Mancina G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. J Hypertens. 1987;5:93–98.
 225. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N Eng J Med. 1998; 338:520.
 226. Paulsen MS, Sondergaard J, Reuther L, Larsen PS, Munck AP, Larsen PV, et al. Treatment of 5413 hypertensive patients: a cross-sectional study. Fam Pract. 2011;28(6):599-607
 227. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341:709–717.
 228. Podymow T, August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy. Hyperten. 2008;51:960-969
 229. Primatesta P, Poulter NR. Hypertension management and control among English adults aged 65 years and older in 2000 and 2001. J Hypertens. 2004; 22(6):1093-1098.
 230. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA. 2003;289:2534–2544.
 231. Radonjić V, Đukić Lj. Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije: Beograd, 2011.
 232. Radonjić V, Đukić Lj. Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije: Beograd, 2012.
 233. Radonjić V, Đukić Lj. Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije: Beograd, 2013.

234. Raine R, Wong W, Ambler G, Hardoon S, Petersen I, Morris R, et al. Sociodemographic variations in the contribution of secondary drug prevention to stroke survival at middle and older ages: cohort study. *BMJ*. 2009;338:b1279.
235. Rallidis LS, Lekakis J, Kremastinos DT. Current questions regarding the use of statins in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2007;188:188–194.
236. Ramsay SE, Morris RW, Papacosta O, Lennon LT, Thomas MC, Whincup PH. Secondary prevention of coronary heart disease in older British men: extent of inequalities before and after implementation of the National Service Framework. *J Public Health (Oxf)*. 2005; 27(4):338-43.
237. Rasmussen JN, Gislason GH, Abildstrom SZ, Rasmussen S, Gustafsson I, Buch P, et al. Statin use after acute myocardial infarction: a nationwide study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):150–158.
238. Raza JA, Babb JD, Movamed A. Optimal management of hyperlipidemia in primary prevention of cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2004;97:355–366.
239. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202.
240. Reeves RA. Does this patient have hypertension? How to measure blood pressure. *JAMA*. 1995; 273:1211-1218.
241. Reid FD, Cook DG, Whincup PH. Use of statins in the secondary prevention of coronary heart disease: is treatment equitable? *Heart*. 2002;88:15-19.
242. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European association for cardiovascular prevention & rehabilitation. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–1818.
243. Republički fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore. Analiza vanbolničke upotrebe lekova izdatih na recept na teret sredstava republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore u 2007. godini, Podgorica, 2008. http://fzocg.me/docs/175/analiza_vanbolnicke_upotrebe_ljekova.pdf (pristupljeno 11. novembra 2013.)
244. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Lista lekova A i A1:lekovi koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Beograd, 2012.
245. Republički zavod za statistiku. Statistički godišnjak Republike Srbije 2012. Zavod za statistiku: Beograd, 2012.
246. Rigelsky JM, Sweet BV. Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. *AmJ Health Syst Pharm*. 2002;59:417-422.
247. RightDiagnosis.com. Statistics by Country for Arrhythmias. 7 May, 2013. <http://www.rightdiagnosis.com/a/arrhythmias/stats-country.htm> (pristupljeno 23. novembra 2013.)
248. Risler T, Schwab A, Kramer B, Braun N, Erley C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology*. 1994;84(suppl 2):155-61.
249. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension. *Br Med J*. 2011; 343:d5644.
250. Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Cordero A, Moreno-Arribas J, Mazón P, Fácila L, et al. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(2):103-9.
251. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115:2761–2788.
252. Ruiz JC, Ariza MA, Aguilera B, Leal M, Gómez R, Abellán J. Analysis of the rational use of anti-hypertensives in the Murcia (Spain) region. *Aten Primaria*. 2012; 44(5):272-9.

253. Ruokoniemi P, Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Neuvonen PJ, Huupponen R. Shift of statin use towards the elderly in 1995–2005: a nation-wide register study in Finland. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3):405–410.
254. Ryan R, Majeed A. Prevalence of ischaemic heart disease and its management with statins and aspirin in general practice in England and Wales, 1994 and 1998. *Health Statistics Quarterly*. 2001;12:34-39.
255. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. [Updated 2003]. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.1.3.html> (pristupljeno 12. decembra 2013.)
256. Sabo A, Stanulović M. Are we treating enough patients for hypertension? *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988;26(4):194–198.
257. Sabo A, Tomić Z, Stilinović N, Milijašević B, Mikov M, Vukmirović S, Horvat O. Consumption of serum lipid-reducing drugs in Serbia compared with Scandinavian countries: a population-based study, 2004–2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(1):45-9.
258. Sakshaug S, Furu K, Karlstad O, Rønning M, Skurtveit S. Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64(4):476–481.
259. Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, Yan RT, Fitchett DH, Bayer NH, et al.; Vascular Protection; Guidelines-Oriented Approach to Lipid-Lowering Registries Investigators; Stroke Outcome Research Canada Working Group. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke*. 2009;40(4):1417-24.
260. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(8):649-56.
261. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
262. Scarborough P, Peto V, Bhatnagar P, Kaur A, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. Stroke statistics 2009. British Heart Foundation and Stroke Association: London, 2009.
263. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004371.
264. Seferović PM, Ristić AD, Vasiljević Z, Deljanin-Ilić M, Lančević M, Dobić S, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2012.
265. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Levin R, Winkelmayr WC. Ten-year trends of cardiovascular drug use after myocardial infarction among community-dwelling persons > or = 65 years of age. *Am J Cardiol*. 2007;100:1061–1067.
266. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
267. Shah MR, Granger CB, Bart BA, McMurray JJ, Petrie MC, Michelson EL, et al. Sex-related differences in the use and adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: the study of patients intolerant of converting enzyme inhibitors registry. *Am J Med*. 2000;109:489–92.
268. Shah ND, Dunlay SM, Ting HH, Montori VM, Thomas RJ, Wagie AE, Roger VL. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. *Am J Med*. 2009;122(10):961.e7-13.

269. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265(24):3255-3264.
270. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs*. 2002;62:443-62.
271. Silwer L, Stalsby-Lundborg C, Petzold M. Prevalence of purchase of antihypertensive and serum lipid-reducing drugs in Sweden—individual data from national registers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:37-42.
272. Simpson CR, Hannaford PC, Williams D. Evidence for inequalities in the management of coronary heart disease in Scotland. *Heart*. 2005a;91:630-634.
273. Simpson CR, Wilson C, Hannaford PC, Williams D. Evidence for age and sex differences in the secondary prevention of stroke in Scottish primary care. *Stroke*. 2005b;36(8):1771-5.
274. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009; 151(5):297-305.
275. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757-64.
276. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21(6):1055-1076.
277. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res*. 2005;28(5):385-407.
278. Stafford RS, Saglam D, Blumenthal D. National patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2460-4.
279. Tarantini L, Cioffi G, Pulignano G, Del Sindaco D, Aspromonte N, Valle R, et al. Heart failure in primary care in Italy: analysis of management and needs by general practitioners. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010;11(9):680-7.
280. Tazi MA, Abir-Khalil S, Chaouki N, Cherqaoui S, Lahmouz F, Sraïri JE, Mahjour J. Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: results of a National Survey, 2000. *J Hypertens*. 2003;21(5):897-903.
281. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
282. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010;24(5):336-44.
283. Tolonen H, Keil U, Ferrario M, Evans A; WHO MONICA Project. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. *Int J Epidemiol*. 2005 Feb;34(1):181-92.
284. Tomasik T, Windak A, Jozwiak J, Oleszczyk M, Seifert B, Kersnik J, Kryj-Radziszewska E. Treatment of hypertension in central and eastern European countries: self-reported practice of primary care physicians. *J Hypertens*. 2012;30(8):1671-8.
285. Touzé E, Cambou JP, Ferrieres J, Vahanian A, Coppe G, Leizorovicz A, et al. Antithrombotic management after an ischemic stroke in French primary care practice: results from three pooled cross-sectional studies. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20:78-84.
286. Touzé E, Mas JL, Rother J, Goto S, Hirsch AT, Ikeda Y, et al. Impact of carotid endarterectomy on medical secondary prevention after a stroke or a transient ischemic attack: results from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Stroke*. 2006;37:2880-2885.

287. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Smolina K, Nichols M, Leal J, et al. Coronary Heart Disease Statistics 2012. British Heart Foundation: London, 2012.
288. Unal B, Critchley J, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. *Circulation*. 2004;109:1101-7.
289. Vaccarino V, Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. *Am Heart J*. 1999;138:835– 42.
290. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M editors, *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp.401–410.
291. Varis J, Savola H, Vesalainen R, Kantola I. Treatment of hypertension in Finnish general practice seems unsatisfactory despite evidence-based guidelines. *Blood Press*. 2009;18(1-2):62-7.
292. Veličković-Radovanović R, Cvetković T, Mitić B, Stefanović N. Antihipertenzivna terapija u trudnoći. *Biomedicinska istraživanja* 2011; 2(2):65-71
293. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:851–857.
294. Wallenius S, Kumpusalo E, Parnanen H, Takala J. Drug treatment for hypertension in Finnish primary health care. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:793-799.
295. Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, Van Ganse E, Stephens P. Comparison of national administrative and commercial databases to monitor expenditure and costs of statins across Europe. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(7):503–511.
296. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997–2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(5):543–551.
297. Wandell PE. A survey of subjects with present or previous atrial fibrillation in a Swedish community. *Scand J Prim Health Care*. 2001;19(1):20–24.
298. Ward PR, Noyce PR, St Leger AS. Are GP practice prescribing rates for coronary heart disease drugs equitable? A cross sectional analysis in four primary care trusts in England. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:89-96.
299. Wei L, Ebrahim S, Bartlett C, Davey PD, Sullivan FM, MacDonald TM. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials. *BMJ*. 2005;330:821.
300. Wenzel U, Roben T, Schwietzer G, Stahl RA. The treatment of arterial hypertension: a questionnaire survey among doctors in general practice. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126:1454–1459.
301. Wettermark B, Persson A, von Euler M. Secondary prevention in a large stroke population: A study of patients' purchase of recommended drugs. *Stroke*. 2008;39:2880–2885.
302. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(11):1983–1992.
303. WHO. MONICA monograph and multimedia sourcebook. World s largest study of heart disease, stroke, risk factors and population trends 1979-2002. Tunstall-Pedoe H. ed, 2003.
304. WHO World Health Report. Changing History. World Health Organization: Geneva, 2004.
305. WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization: Geneva, 2011a.
306. WHO. Mortality and global health estimates: Disease and injury country estimates, 2008: By sex by country. 2011b
307. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2014. 2013.
308. Williams D, Bennett K, Feely J. Evidence for an age and gender bias in the secondary prevention of ischaemic heart disease in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):604-8.
309. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension

- Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens.* 2004;18(3):139–185.
310. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. For the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in elderly. *N Engl J Med.* 2003;348(7):583–592.
 311. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;24(1):CD002003.
 312. Wogen J, Kreilick CA, Livornese RC, Yokoyama K, Frech F. Patient adherence with amlodipine lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(5):424–429.
 313. 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;289(18):2363–9.
 314. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis.* 1998;140(2):199–270.
 315. Xu KT, Moloney M, Phillips S. Economics of suboptimal drug use: cost-savings of using JNC-recommended medications for management of uncomplicated essential hypertension. *Am J Manag Care.* 2003;9:529–536.
 316. Yang Y, Thumula V, Pace PF, Banahan BF 3rd, Wilkin NE, Lobb WB. Predictors of medication nonadherence among patients with diabetes in Medicare Part D Programs: a retrospective cohort study. *Clin Ther.* 2009;31(10):2178–88.
 317. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *The Lancet.* 2004;364:937–952.
 318. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145–153.
 319. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation.* 2001;104:2746–2753.
 320. Zaharan NL, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Hypertension in Ireland: public awareness and doctors choice of therapy. *Ir J Med Sci.* 2009;178:413–417.
 321. Zamaklar M, Lalić K, Antić S, Bajović Lj, Đerić M, Ilić M, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2012.
 322. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, Kahan T. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):995–1002.
 323. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association /American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(10):e385–484.