



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Александра С. Николић

**ИСПИТИВАЊЕ ФАКТОРА НЕАДХЕРЕНЦЕ  
ЛЕКОВА У ПОПУЛАЦИЈИ БОЛЕСНИКА СА  
АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2023.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Aleksandra S. Nikolić

**ISPITIVANJE FAKTORA NEADHERENCE  
LEKOVA U POPULACIJI BOLESNIKA SA  
ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2023.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Aleksandra S. Nikolic

**INVESTIGATION OF DRUG NONADHERENCE  
FACTORS IN THE POPULATION OF PATIENTS  
WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023.

## Идентификациона страница докторске дисертације (ћирилицом)

|  |
|--|
| <b>Аутор</b>   |
| Име и презиме: Александра С. Николић   |
| Датум и место рођења: 10.02.1968. Крагујевац, Србија   |
| Садашње запослење: Универзитетски Клинички центар Крагујевац, Србија   |
| <b>Докторска дисертација</b>   |
| Наслов: ИСПИТИВАЊЕ ФАКТОРА НЕАДХЕРЕНЦЕ ЛЕКОВА У ПОПУЛАЦИЈИ БОЛЕСНИКА СА АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ  |
| Број страница: 102   |
| Број слика: 3 слике, 30 графикана, 12 табела   |
| Број библиографских података: 293  |
| Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу  |
| Научна област (УДК): Медицина  |
| Ментори: Проф. др Душан Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу   |
| <b>Оцена и одбрана</b>   |
| Датум пријаве теме: 10.02.2019. год.   |
| Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 05/3320/1 од 20.03.2019.   |
| Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата:<br>1 Доц. др Виолета Ирић Чупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник<br>2 Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан<br>3 Проф. др Радмила Величковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакокинетика, члан |
| Комисија за оцену и одбране докторске дисертације:<br>1.<br>2.<br>3.<br>4.<br>5.   |
| Датум одбране дисертације:   |

**Identifikaciona stanica doktorske disertacije (latinica)**

| <b>Autor</b>  |
|---|
| Ime i prezime: Aleksandra S. Nikolic  |
| Datum i mesto rođenja: 10.02.1968. Kragujevac, Srbija   |
| Sadašnje zaposlenje: Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Srbija  |
| <b>Doktorska disertacija</b>  |
| Naslov: ISPITIVANJE FAKTORA NEADHERENCE LEKOVA U POPULACIJI BOLESNIKA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM  |
| Broj stranica: 102  |
| Broj slika: 3 slike, 30 grafikona, 12 tabela  |
| Broj bibliografski podataka: 293  |
| Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu   |
| Naučna oblast (UDK): Medicina   |
| Mentori: Prof. dr Dušan Đurić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu  |
| <b>Ocena i odbrana</b>  |
| Datum prijave teme: 10.02.2019. god.  |
| Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: 05/3320/1 od 20.03.2019.  |
| Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata:<br>1 Doc. dr Violeta Irić Čupić, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Interna medicina, predsednik<br>2 Prof. dr Dragan Milovanović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija, član<br>3 Prof. dr Radmila Veličković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu za užu naučnu oblast Farmakokinetika, član |
| Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija:<br>1.<br>2.<br>3.<br>4.<br>5.  |
| Datum odbrane disertacije:  |

## Identifikaciona stranica doktorske disertacije na engleskom jeziku

| <b>Author</b>   |
|---|
| Name and surname: Aleksandra S. Nikolic   |
| Date and place of birth: 10.02.1968. Kragujevac, Serbia   |
| Current employment: University Clinical Center Kragujevac, Serbia   |
| <b>Doctoral Dissertation</b>  |
| Title: INVESTIGATION OF DRUG NONADHERENCE FACTORS IN THE POPULATION OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION  |
| No. of pages: 102   |
| No. of images: 3 figures, 30 charts, 12 tables  |
| No. of bibliographic data: 293  |
| Institution and place of work: Faculty of medical sciences, University of Kragujevac  |
| Scientific area (UDK): Medicine   |
| <b>Mentors:</b> Prof. dr. Dušan Đurić, Full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac  |
| <b>Grade and Dissertation Defense</b>   |
| Topic Application Date: 10.02.2019.   |
| Decision number and date of acceptance of the doctoral: 05/3320/1 from 20.03.2019.  |
| Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate's conditions: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prof. dr. Violeta Irić Ćupić, PhD, Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, President</li><li>2. Prof. dr. Dragan Milovanović, full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Pharmacology and Toxicology, member</li><li>3. Prof. dr. Radmila Veličković, Associate Professor of the Faculty of Medicine, University of Nis for the narrower scientific field of Pharmacokinetics, member</li></ol> |
| Commission for evaluation and defense of doctoral: <ol style="list-style-type: none"><li>1.</li><li>2.</li><li>3.</li><li>4.</li><li>5.</li></ol>   |
| Date of Dissertation Defense:   |

## ЗАХВАЛНИЦА

*Током израде докторске дисертације имала сам помоћ и подршку дивних људи, којима желим да се захвалим:*

*Неизмерну захвалност дугујем мом ментору, проф. др Душану Ђурићу, који је са мном прошао пут од идеје до реализације докторске дисертације, дајући ми велику стручну и пријатељску помоћ и подршку*

*Велику захвалност дугујем декану, проф. др Владимиру Јаковљевићу, на стручној и пријатељској помоћи и подршци, као и на корисним саветима који су ми били од непроцењиве вредности током израде докторске дисертације*

*Искрено се захваљујем проф. др Небојши Здравковићу на стручној и пријатељској подршци*

*Захваљујем се колегама из Апотекарске Установе Крагујевац без чије подршке и сарадње овај рад не би био могућ*

*Такође захвалност дугујем колегама Клинике за реуматологију, алергологију и имунологију, посебно директорки проф. др Александри Томић Лучић*

*Огромну захвалност дугујем мојој породици, сину Александру, сестри Данијели, родитељима Станиславу и Зорици, супругу Дејану, њихова љубав, подршка и разумевање биле су ми подстрек и инспирација током израде докторске дисертације.*

## САЖЕТАК

Један од савремених приступа и термина је адхеренца. Светска здравствена организација (СЗО) је дефинисала термин адхеренца, који се односи на степен привржености односно ниво понашања пацијента у погледу узимања лекова, поштовања дијете или промене начина живота који се поклапа са договореним препорукама здравственог радника који прописује пацијенту. У поређењу са комплијансом, пацијент у адхеренци има активну улогу и не представља само пасивну фигуру. Са друге стране, неадхеренца је поремећај по многим ауторима, и представља проблем који некада захтева и медицински третман. Неадхеренца дефинитивно може повећати стопу морбидитета и морталитета у глобалу и представља проблем јавног здравља који треба превенирати. Генерални циљ овог истраживања био је анализа фактора који доприносе/ометају адхеренцу код пацијената на хроничној терапији антихипертензивима и уопште у случају примене лекова код пацијената са хипертензијом. Студијски узорак чинили су испитаници са дијагнозом артеријске хипертензије од најмање 12 месеци, који су анкетирани током периода од 01. јануара 2019. године до 01.марта 2019. године и били корисници фармацеутске здравствене заштите Установе “Апотека Крагујевац” у Србији.

Резултати ове студије су показали да је интерна конзистентност упитника као инструмента проверена израчунавањем Кронбаховог алфа коефицијента (*Cronbach Alfa coefficient*) и анализом интерајтем корелација. Коефицијент интерне конзистенције се показао високим ( $\alpha = 0,85$ ) што говори у прилог поузданости инструмента. Поред тога, ово истраживање је потврдило да су четири фактора ризика (повећан број лекова, живот у граду, заборав на режим дозирања и ниска енергија) повезана са непридржавањем код одраслих хипертоничара. Едукација пацијената у ординацији опште праксе, као и у апотеци, коришћење различитих подсетника као што су апликације за мобилне телефоне или дневна листа за проверу могли би бити корисни у решавању заборавности и повећаног броја лекова, док модификација животног стила може повећати придржавање, посебно међу пацијентима који живе у градском подручју.

**Кључне речи:** адхеренца, неадхеренца, хипертензија, предикција, кардиоваскуларне болести



## SAŽETAK

Jedan od savremenih pristupa i termina je aderenza. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je definisala termin aderenza, koji se odnosi na stepen privrženosti odnosno nivo ponašanja pacijenta u pogledu uzimanja lekova, poštovanja dijeta ili promene načina života koji se poklapa sa dogovorenim preporukama zdravstvenog radnika koji propisuje pacijentu. U poređenju sa komplijansom, pacijent u adherenci ima aktivnu ulogu i ne predstavlja samo pasivnu figuru. Sa druge strane, neadherenca je poremećaj i predstavlja problem koji nekada zahteva i medicinski tretman. Ne-adherenca definitivno može povećati stopu morbiditeta i mortaliteta u globalu i predstavlja problem javnog zdravlja koji treba prevenirati. Generalni cilj ovog istraživanja bio je analiza faktora koji doprinose/ometaju adherencu kod pacijenata na hroničnoj terapiji antihipertenzivima i uopšte u slučaju primene lekova kod pacijenata sa hipertenzijom. Studijski uzorak činili su ispitanici sa dijagnozom arterijske hipertenzije od najmanje 12 meseci, koji su anketirani tokom perioda od 01. januara 2019. godine do 01. marta 2019. godine i bili korisnici farmaceutske zdravstvene zaštite Ustanove “Apoteka Kragujevac” u Srbiji.

Rezultati ove studije su pokazali da je interna konzistentnost upitnika kao instrumenta proverena izračunavanjem Kronbahovog alfa koeficijenta (Cronbach Alfa coefficient) i analizom interaktem korelacija. Koeficijent interne konzistencije se pokazao visokim ( $\alpha = 0,85$ ) što govori u prilog pouzdanosti instrumenta. Pored toga, ovo istraživanje je potvrdilo da su četiri faktora rizika (povećan broj lekova, život u gradu, zaborav na režim doziranja i niska energija) povezana sa nepridržavanjem kod odraslih hipertoničara. Edukacija pacijenata u ordinaciji opšte prakse, kao i u apoteci, korišćenje različitih podsetnika kao što su aplikacije za mobilne telefone ili dnevna lista za proveru mogli bi biti korisni u rešavanju zaboravnosti i povećanog broja lekova, dok modifikacija životnog stila može povećati pridržavanje, posebno među pacijentima koji žive u gradskom području.

**Ključne reči:** aderenza, neadherenca, hipertenzija, predikcija, kardiovaskularne bolesti

## **ABSTRACT**

The one of the modern approaches and terms is adherence. The World Health Organization (WHO) has defined the term adherence, which refers to the degree of attachment or level of behavior of the patient in terms of medication, respect for the child or lifestyle changes that match the agreed recommendations of the health care provider. In relation to compliance, the patient is allowed to decide whether he wants to adhere or respect the doctor's decisions or not. Compared to compliance, the patient has an active role in adherence and is not just a passive figure. Adherence can definitely increase morbidity and mortality rates globally and is a public health problem that needs to be prevented. The general goal of this study was to analyze the factors that contribute to/interfere with adherence in patients on chronic antihypertensive therapy and in the case of drug use in patients with hypertension. The study sample consisted of respondents with a diagnosis of arterial hypertension of at least 12 months, who were interviewed during the period from January 1, 2019 to March 1, 2019 and were users of pharmaceutical health care of the Institution "Pharmacy Kragujevac" in Serbia.

The results of this study showed that the internal consistency of the questionnaire as an instrument was checked by calculating the Cronbach's alpha coefficient (Cronbach's Alpha coefficient) and analyzing the interaction correlation. The coefficient of internal consistency proved to be high ( $\alpha = 0.85$ ), which speaks in favor of the reliability of the instrument. In addition, this study confirmed that four risk factors (increased number of medications, city life, forgetting about dosing regimen, and low energy) were associated with noncompliance in adult hypertensives. Educating patients in general practice as well as pharmacy, using various reminders such as mobile phone apps or daily checklists could be helpful in addressing forgetfulness and increased medication, while lifestyle modifications can increase adherence, especially among patients living in an urban area.

**Key words:** adherence, nonadherence, hypertension, prognosis, cardiovascular disease

## САДРЖАЈ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. УВОД</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1. Историјат .....  | 2         |
| 1.2. Препознавање крвног притиска као фактора ризика .....  | 3         |
| 1.3. Терапијски аспекти артеријске хипертензије .....   | 9         |
| 1.4. Адхеренца и неадхеренца .....  | 11        |
| 1.5. Процена медикаментозне адхеренце .....   | 14        |
| 1.6. Упитници за мониторинг неадхеренце код<br>хроничних незаразних болести .....                           | 16        |
| 1.7. Приступ пацијенту са хипертензијом у погледу<br>процене адхеренце .....                                | 18        |
| 1.8. Стратегије за унапређење адхеренце код пацијената са<br>хипертензијом .....                            | 22        |
| <b>2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА</b> .....  | <b>27</b> |
| 3.1. Етички аспекти .....   | 28        |
| 3.2. Дизајн студије .....   | 28        |
| 3.3. Студијски узорак .....   | 28        |
| 3.4. Протокол истраживања .....   | 29        |
| 3.5. Инструменти мерења .....   | 31        |
| 3.5.1. Упитник о основним социо-демографским подацима .....   | 31        |
| 3.5.2. Кратки упитник о лековима – 1 (Brief Medication Questionnaire – BMQ1).....                           | 31        |
| 3.5.3. Упитник за испитивање квалитета живота – кратка форма SF-36<br>(Short form health survey – 36) ..... | 31        |
| 3.6. Статистичка анализа података .....   | 32        |
| <b>4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....   | <b>33</b> |
| 4.1. Валидација упитника о лековима (Brief Medication Questionnaire – BMQ1).....                            | 34        |
| 4.2. Праћење адхеренце код пацијената са хипертензијом .....  | 36        |
| 4.3. Подаци о болестима .....   | 45        |
| 4.4. Квалитет живота испитаника са хипертензијом .....  | 52        |
| <b>5. ДИСКУСИЈА</b> .....   | <b>59</b> |
| <b>6. ЗАКЉУЧЦИ</b> .....  | <b>65</b> |
| <b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....  | <b>67</b> |

# **1. УВОД**

## 1.1. ИСТОРИЈАТ

Мерење артеријског крвног притиска (АКП) је метода којом се утврђује да срце као пумпа функционише правилно и регулише ниво артеријског крвног притиска као последицу. Дуго се веровало да су плућа регулатор крвног притиска (КП) а да промене крвног притиска углавном настају услед искрварења или хеморагијског шока (1). Тек након 1847. године, *Carl Ludwig* први пут неинвазивно мери крви притисак помоћу кимографа, а касније, 1856. године, ову методу модификује *Jean Faivre* и обавља инвазивне методе мерења (2, 3). *Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch* развија неинвазивно мерење крвног притиска открићем сфингмоманометра (1881), гуменог балона испуњеног водом, повезаног са живиним стубом, којим је мерен систолни артеријски притисак, на основу потиска балона до губитка пулса на *a. radialis*. На узорку од 100.000 пацијената, током десетогодишње праксе, закључује да је “нормалан” систолни артеријски КП између 135 и 165 *mmHg*, а да су клиничке манифестације уколико је повишен: латентна атеросклероза и срчана хипертрофија (4). *Scipione Riva-Rocci* унапређује методу мерења систолног артеријског КР (1896) увођењем гумене манжетне ширине 5 cm, која се испуњава ваздухом и пумпа до губитка радијалног пулса (5). *Von Recklinghausen* редизајнира манжетну на 12 cm (1901), учивши да исувише уска манжетна може узроковати лажно позитивне вредности високог систолног притиска, услед формирања оштрог угла између манжетне и коже (6).

Касније, осамдесетих година прошлог века, уводе се електронски осцилометријски инструменти са микропроцесорима који су имали могућност мерења систолног, дијастолног и средњег артеријског притиска (7, 8). Анероидни (сфингоманометар са манжетном и стетоскопом) и електронски уређаји захтевају прецизну валидацију, у складу са препорукама *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (8), *British Hypertension Society* (9) *European Society of Hypertension* (10). Као резултат тога многи од аутоматских, електронских сфингмоманометара са ултразвучним трансмитером, који су данас доступни, усвојили су ове методе мерења, у различитим околностима и у посебним популацијама као што су бебе, деца, труднице, старије особе и гојазне особе. Осцилометријска метода је практичнија за примену, али за сада вероватно није боља од аускултаторне методе, златног стандарда, коју постепено замењује (11).

Иако су поједина обољења повезана са повишеним КП (*Richard Bright* у раду *Report of medical cases* описује болеснике са отоцима, албуминуријом и бубрежном слабости, 1827; *Henri Huchard*, уводи термин пресклероза, 1890; *Thomas Clifford Allbutt*, сенилна плетора, 1895), кардиолози попут *J.H. Hay*, и *Paul Dudley White*, (1930) сматрају да висок крвни притисак може бити природан и потребан компензацијски феномен који не захтева третман (12, 13). *Ayman* и *Goldshine* (1940), уводе концепт самомерења крвног притиска указујући на разлике у измереним вредностима у амбулатним и кућним условима, док *Bevan* (1969) у амбулатним условима показује да артеријски КП током времена може знатно да варира (14). *Horace Smirk* (1940), разликује базални (вредности измерене после емоционалне десензитизације) и каузални (вредности измерене после физичких и емоционалних стимулуса) КП, као и снижење КП током сна (15).

## 1.2. ПРЕПОЗНАВАЊЕ КРВНОГ ПРИТИСКА КАО ФАКТОРА РИЗИКА

Значај мерења систолног КП (1906-1911) прво препознају компаније за животно осигурање, као предикцију фактора ризика за накнадни коморбидитет кардиоваскуларних болести и смртност. *Korotkoffov* метод за одређивање систолног и дијастолног КП осигуравајуће компаније (1918) уводе као стандардизован приступ за популациона истраживања дистрибуције КП, узрастом условљен повишен КП, и однос КП према морбидитету и морталитету (16). У уџбенику *Diseases of the Heart* (1940), *Charles Friedberg* сматра да вредности притиска које не захтевају хипотензивне лекове су  $<200/<100$  mmHg, можда, само примену благих седатива, уз редукцију телесне масе, док у *Cardiology* (1948), уредник *Evans* под повишеним крвним притиском подразумева вредности  $\geq 180/\geq 110$  mmHg, уз присутне клиничке, радиографске или електрокардиографске знаке хипертрофије срца (17). Нелечену хипертензију, као фактор ризика, добро илуструје случај председника *Franklin Delano Roosvelta*, који је у 1937. у 54. години живота имао КП 162/98 mmHg, и који је следећих 7-8 година, прогресивно напредовао до 180-230/110-140 mmHg (1944), када му због вентрикуларне хипертрофије, конгестивне срчане слабости, мултиплих лакунарних инфаркта и бубрежне инсуфицијенције у терапију уводе фенобарбитал и масаже уз рестрикцију алкохола и цигарета. Умире у 63. години, услед церебралног крварења, узрокован КП  $>300/180$  mmHg (18).

У првој едицији *Principles of Internal Medicine*, *Tinsley R. Harison*, (1950), саветује да хипертензију сматрамо обољењем и лечимо, само уколико су присутни коронарни симптоми (19). *Eberhard Frank* (1911) уводи термин есенцијална хипертензија (*Essentielle Hypertonie*) да опише хипертензију без познатог узрока, а лекари *Mayo* клинике (1928) уводе термин малигна хипертензија, да означи врло висок КП са тешком ретинопатијом и оштећеном бубрежном функцијом са смртним исходом током годину дана услед можданог удара, срчане или бубрежне слабости. Термин бенигна есенцијална хипертензија (*benign essential hypertension*), који је означавао непрепознавање хипертензије као фактора ризика, егзистирао је до објављивања резултата *Framingham Heart Study* (1960), (уочена корелација између повишеног КП и ране коронарне болести, конгестивне срчане слабости, можданог удара и оштећења бубрега) и *Veterans Administration Study* (1970) (значај примене комбинације диуретика, резерпина и хидралазина у контроли високо хипертензивних пацијената) (20, 21). Та сазнања су знатно допринела схватању значаја хипертензије као фактора ризика и неопходности едукације здравствених радника у превенцији кардиоваскуларних болести кроз програме попут *National High Blood Pressure Education Programme* (1972) (22).

Утицај систолног и дијастолног притиска на коронарна обољења, терминални стадијум бубрежних обољења, чак и код пацијената са високо нормалним КП (систолни 130-139 mmHg) и хипертензијом I степена (систолни 140-159 mmHg) истакнуто је у *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (1993) (23). Савремени приступ менаџмента хипертензије указује на значај превенције кардиоваскуларних болести. Бројна клиничка испитивања показују да, без обзира како се постиже, снижење КП даје бољи коначни исход. Мета анализом 61 проспективног клиничког истраживања (2002), које је обухватило милион одраслих испитаника „васкуларни морталитет“ укључујући мождани удар и акутне коронарне синдроме, био је условљен хипертензијом (24). Мерења и израчунавање појачања артеријског пулсног притиска, такође, пружа додатне информације за кардиоваскуларни ризике (25).

Према смерницама Европског друштва за хипертензију, у табели 1 је приказана класификација нивоа притиска у дефиниција степеновања хипертензије.

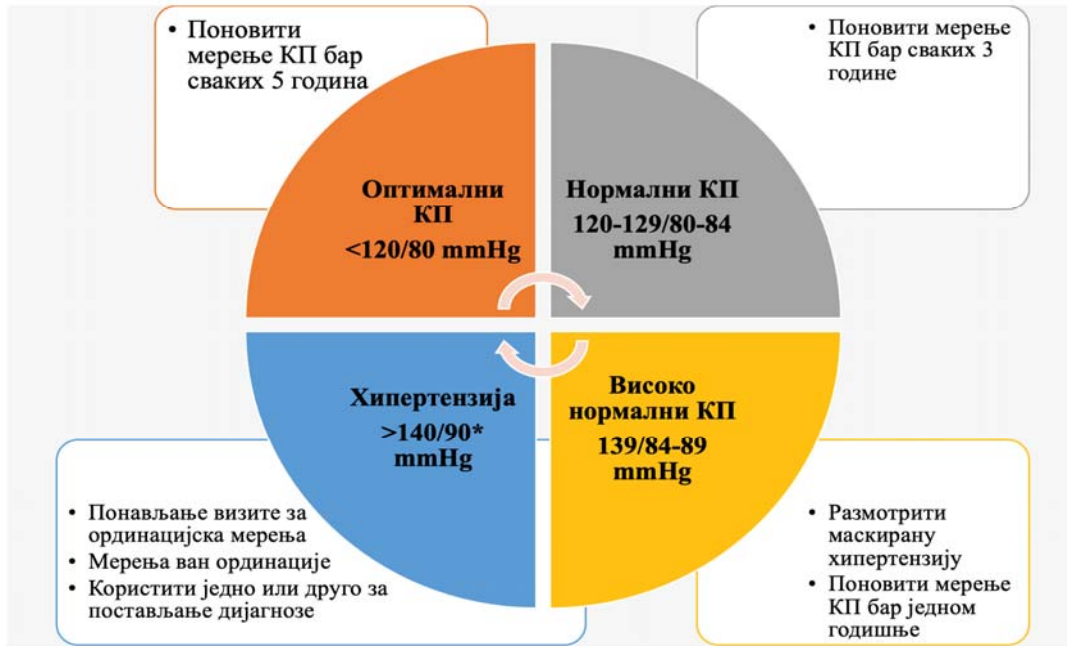
Табела 1. Класификација нивоа притиска и дефиниција степеновања хипертензије

| Категорија                      | Систолни<br>(mmHg) |       | Дијастолни<br>(mmHg) |
|---------------------------------|--------------------|-------|----------------------|
| Оптимални                       | <120               | и     | <80                  |
| Нормални                        | 120-129            | и/или | 80-84                |
| Високи нормални                 | 130-139            | и/или | 85-89                |
| Први степен хипертензије        | 140-149            | и/или | 90-99                |
| Други степен хипертензије       | 160-179            | и/или | 100-109              |
| Трећи степен хипертензије       | ≥ 180              | и/или | ≥ 110                |
| Изолована систолна хипертензија | ≥ 140              | и     | <90                  |

У жељи да се обједине и систематизују смерници на глобалном нивоу како би се обезбедила правилна контрола крвног притиска, још од средине прошлог века па до данас развијено је много смерница за контролу и лечење хипертензије у хуманој популацији.

Обзиром да је хипертензија асимптоматско стање које се најбоље открива програмима скрининга популације, изузетно је важно знати протоколе превенције и раног откривања. Код свих здравих одраслих особа треба да постоји запис о крвном притиску у медицинској документацији о чему пацијенти требају бити обавештени, а даље праћење и скрининг треба да буде са учесталошћу која зависи од нивоа детектованог крвног притиска. За здраве особе са оптималним вредностима крвног притиска, мерење треба поновити најмање једном у пет година или чешће. Код пацијената са вредностима 120-129 mmHg мерење треба поновити најмање сваке 3 године. Код пацијената са високо нормалним КП (130/139/85-89 mmHg) мерење треба вршити најмање једном годишње и чешће због високе стопе прогресије ове вредности у хипертензивну (Слика 1).

Слика 1. Скрининг и дијагноза хипертензије



\*проверити КП у ординацијским и кућним условима



У оквиру стратегија NHBPEP креиран је *Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC)*, са почетним циљевима идентификовања хипертензивних у укупној популацији, оних који би имали користи од антихипертензивне терапије и дефинисање сврсисходности терапијских режима (32, 33). У периоду 1977 и 2014 године публиковано је осам JNC издања са савременим информацијама за класификацију и третман хипертензије, намењених здравственим радницима (34-41) (Табела 2).

Табела 2. JNC 1-8 класификација хипертензије

|   |  |                   |   |                                 |   |                 |
|---|--|-------------------|---|---------------------------------|---|-----------------|
| JNC 1<br>(1977)                         | Дијастолни крвни притисак mmHg   |                   |   |                                 |   |                 |
|   |  |                   | 90-104  | ≥ 104                           |   |                 |
|   |  |                   | Индивидуализована антихипертензивна терапија  | Потреба за лечењем пацијената.  |   |                 |
| JNC 2<br>(1980)                         | Дијастолни крвни притисак mmHg   |                   |   |                                 |   |                 |
|   |  |                   | 90-104  | 105-114                         | >115  |                 |
|   |  |                   | I ниво (блага хипертензија)   | II ниво (умерена)               | III ниво (тешка)  |                 |
| JNC 3<br>(1984)<br>и<br>JNC 4<br>(1988) | Дијастолни крвни притисак mmHg   |                   |   |                                 |   |                 |
|   | Нормалан   | Високо нормалан   | Блага хипертензија  | Умерена хипертензија            | Тешка хипертензија  |                 |
|   | < 85   | 85-89             | 90-104  | 105-114                         | ≥ 115   |                 |
| JNC 4<br>(1988)                         | Систолни крвни притисак mmHg   |                   |   |                                 |   |                 |
|   | Нормалан   |                   | Гранична изолована систолна хипертензија  | Изолована систолна хипертензија |   |                 |
|   | < 140  |                   | 140-159   | ≥ 160                           |   |                 |
| JNC 5<br>(1993)                         | Вредности систолног и дијастолног крвног притиска mmHg                                   |                   |   |                                 |   |                 |
|   | Нормалан   | Високо нормалан   | I Стадијум  | II Стадијум                     | III   | IV              |
|   | < 130/85   | 130-139 /80-89    | 140-159 или 90-99   | 160-179 или 100-109             | 180-209 /110-119  | ≥210 / ≥120     |
| JNC 6<br>(1997)                         | Вредности систолног и дијастолног крвног притиска mmHg                                   |                   |   |                                 |   |                 |
|   | Оптималан  | Нормалан          | Високо нормалан   | I Стадијум                      | II Стадијум   | III Стадијум    |
|   | < 120/80   | < 130/85          | 130-139 /80-89  | 140-159 или 90-99               | 160-179 или 100-109   | ≥ 180 или ≥ 110 |
| JNC 7<br>(2003)                         | Вредности систолног и дијастолног крвног притиска mmHg                                   |                   |   |                                 |   |                 |
|   | Нормалан   | Прехипертензија   |   | I Стадијум                      | II Стадијум   |                 |
|   | < 120/80   | 120-139 или 80-89 |   | 140-159 или 90-99               | ≥ 160 или ≥ 100   |                 |
| JNC 8<br>(2014)                         | Нису дате вредности за прехипертензију и хипертензију већ циљеви фармаколошког третмана. |                   | Фармакотерапију започети при КП 140/90 пацијентима < 60 година; пацијентима са дијабетесом; пацијентима са кардиоваскуларним болестима. |                                 | Фармакотерапију започети пацијентима ≥ 60 година при КП 150/90. |                 |

Смернице за хипертензију које су публиковали, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH)*, *American Society of Hypertension (ASH)/International Society of Hypertension (ISH)*, *American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)/Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, сагласне су за већину аспеката третмана хипертензије, а разлике настају услед недовољно релевантних података и/или несигурне интерпретације као и неслагања око тога да ли трошкове лечења треба узети у обзир при изради смерница. Смернице за контролу хипертензије, представљају консензус од стране експерата, уредно се додају нове информације што доприноси побољшаној контроли хипертензије и смањењу стопе смртности које се могу приписати кардиоваскуларним болестима (Табела 3).

Табела 3. Поређење водича за хипертензију 2011-2014

|  | NICE 2011 <sup>48</sup>                  | ESH /ESC 2013 <sup>30</sup>   | ASH /ISH 2014 <sup>49</sup>                | AHA /ACC /CDC 2013 <sup>50</sup>                                   | JNC 8 2014 <sup>51</sup>   |
|--|--|---|--|--|--|
| Дефиниција хипертензије mmHg                               | ≥140/90                                  | ≥140/90   | ≥140/90                                    | ≥140/90  | Није дефинисано  |
| Циљне вредности КП mmHg                                    | Није дефинисано                          | <140/85   | <140/90                                    | <140/90  | <140/90  |
| Тиазидни диуретици као прва линија терапије                | хлорталидон, индапамид                   | тиазидни хлорталидон, индапамид   | тиазидни хлорталидон, индапамид            | тиазидни   | тиазидни хлорталидон, индапамид                                    |
| АЦЕИ као прва линија терапије                              | Да                                       | Да  | Да   | Да   | Да   |
| Блокатори ангиотензин 1 рецептора као прва линија терапије | Да                                       | Да  | Да   | Да   | Да   |
| Антагонисти калцијумових канала као прва линија терапије   | Да                                       | Да  | Не   | Да   | Да   |
| Бета блокатори као прва линија терапије                    | Не (IV) корак                            | Да  | Не (IV) корак                              | Не (III) корак   | Не (IV) корак  |
| Иницијална терапија  | <55 година, АЦЕИ или АРБ; >55 godina ССВ | диуретици, АЦЕИ, АРБ, ССВ или бета блокатори  | АЦЕИ или АРБ                               | тиазидни диуретици за већину пацијената или ССВ, АЦЕИ или АРБ      | тиазидни диуретици, АЦЕИ, АРБ или ССВ, сами или у комбинацијама    |
| Иницирање терапије са два лека                             | Није дефинисано                          | Код пацијената тешком хипертензијом   | ≥ 160/100                                  | ≥ 160/100  | ≥ 160/100  |
| Комбинација два лека                                       | ССВ + АЦЕИ или АРБ                       | тијазидни диуретици + АЦЕИ или АРБ; тијазидни диуретици + ССВ ; ССВ + АЦЕИ или АРБ          | ССВ или тијазидни диуретици + АЦЕИ или АРБ | Додати лек из друге терапијске групе: диуретици, АЦЕИ, АРБ или ССВ | Додати лек из друге терапијске групе: диуретици, АЦЕИ, АРБ или ССВ |
| Комбинација три лека                                       | ССВ + тијазидни диуретици + АЦЕИ или АРБ | Додати лек из друге терапијске групе: тијазидни диуретици АЦЕИ, АРБ, ССВ или бета блокатори | ССВ + тијазидни диуретици + АЦЕИ или АРБ   | Није дефинисано  | ССВ + тијазиди + АЦЕИ или АРБ                                      |

### 1.3. ТЕРАПИЈСКИ АСПЕКТИ АРТЕРИЈСКЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

Крај деветнаестог века и прва половина двадесетог века обележен је применом лекова за хипертензију, који нису били делотворни или су им нежељени ефекти били изузетно изражени. У првом издању *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutic* (1941) резултату сарадње *Louis Goodman* и *Alfred Gilman*, "blue bible of pharmacology", само пар референци је посвећено третману хипертензије (26). Предложена терапија подразумевала је пиринчану дијету, богату поврћем, са мало соли и протеина (*Kempner*, 1948), аблацију делова симпатичког нервног система, са или без адреналектомије, примену пирогена, натријум тиоцијаната, барбитурата, деривата ражене главице (*Claviceps purpurea*), деривати нитроглицерина, екстракт *Veratrum viride*, рутин, бромати (Табела 4) (26).

Табела 4. Откриће и развој антихипертензивних лекова или класа лекова (26)

| ГОДИНА ОТКРИЋА | АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕК ИЛИ КЛАСА ЛЕКА                        |
|----------------|---|
| 1900.          | Натријум тиоцијанат   |
| 1930.          | Алкалоиди <i>Veratrum viride</i>                            |
| 1931.          | Резерпин ( <i>Rauvolfia serpentina</i> , индолни алкалоиди) |
| 1940.          | Тиоцијанати   |
| 1947.          | Ганглијски блокатори  |
| 1950.          | Вазодилататори (Хидралазин)                                 |
| 1950.          | Блокатор адренергичких неурона (гванетидин)                 |
| 1957.          | Спиринолактон   |
| 1958.          | Тиазиди   |
| 1960.          | Метилдопа   |
| 1973.          | Блокатори бета адренергичких рецептора (пропранолол)        |
| 1974.          | Алфа адренергички блокатори (празосин)                      |
| 1977.          | АЦЕ инхибитори (каптоприл)                                  |
| 1977.          | Блокатори калцијумових канала (верапамил, нифедипин)        |
| 1993.          | Блокатори ангиотензин II рецептора (лосартан)               |
| 2000.          | Инхибитори ренина (алискирен)                               |
| 2010.          | Акваретици (антагонисти вазопресин 2 рецептора; толваптан)  |

Тренутно, лечење артеријске хипертензије као најмасовније незаразне болести савременог друштва је огроман изазов. Према дефиницији, артеријска хипертензија је повећање крвног притиска на нивоу којем може доћи до оштећења органа, при чему је гранична вредност повишеног притиска од нормалног 140/90 mmHg. Прави горњи праг се мора сматрати флексибилним, да се заговара индивидуалном приступу сваком пацијенту у дијагностици и лечењу артеријске хипертензије у погледу смањења укупног кардиоваскуларног ризика (27, 28).

Персонализовани приступ у лечењу повишеног крвног притиска подразумева са једне стране примену лека који би био најефикаснији код одређеног пацијента, а са друге стране примену лека који би био најбезбеднији у погледу смањења ризика за појаву нежељених дејстава (30). Генерално, још увек не постоји један лек који би био и

једнако безбедан и веома ефикасан у третману хипертензије. Терапија хипертензије почиње једним од лекова из стандардних пет група лекова: диуретици, бета блокатори, антагонисти калцијумових канала, АЦЕ-инхибитори, антагонисти рецептора за ангиотензин 2. На први избор код новооткривених случајева, преобладајуће утиче присуство коморбидитета, могуће интеракције лекова и конкомитатна терапија али и социоекономски статус пацијента (31, 32). Најчешће као врло ефикасним приступом су се показале фиксне комбинације два или више лекова што је одлика савременог приступа у лечењу хипертензије. Уз добро познату терапију, обавезно је поштовање нефармаколошких мера које су изузетно ефикасне у лечењу хипертензије (33, 34), а које се пре свега односе на правилну исхрану и престанак пушења, редовна физичка активност, оптимална тежина и смањено уношење соли.

Одлука да се започне антихипертензивно лечење заснива се на: нивоу систолног и дијастолног крвног притиска и нивоу укупног кардиоваскуларног ризика (Табела 5).

Табела 5. Почетак медикаментног лечења, лечење резистентне хипертензије

| 2003 ESH/ESC; 2007 ESH/ESC  | 2013 ESH/ESC   | 2018 ESH/ESC   |
|---|--|--|
| <b>Почетак медикаментног лечења</b>   |  |  |
| Терапију треба почети постепено монотерапијом, циљни КП се постиже прогресивно повећањем дозе, велики део пацијената захтева комбинацију терапије са више од једног агенса. | Започети као монотерапију, дуалну терапију размотрити (пацијената са високим КП или високим КВ ризиком.)               | Започети дуалном комбинацијом, (фиксна уколико је могуће фиксна, изузев код особа са ниским ризиком и стадијумом I хипертензије).<br>Иницијална терапија: ACEI или ARB + CCB или тијазидни диуретик;<br>II ниво терапије: ACEI или ARB + CCB + тијазидни диуретик; |
| <b>Лечење резистентне хипертензије</b>  |  |  |
| Детаљна анамнеза, искључити секундарну хипертензију, проценити да ли је комплијанса адекватна, потребно укључити више од три лека.  | Уколико не постоје контраиндикације антагонисти минералокортикоидних рецептора, амилорид и алфа I блокатор доксазосин. | Постојећој терапији додати спиронолактон ( у случају интолеранције додати еплеренон, амилорид, тиазиде у вишим дозама/диуретике сличне тиазидима, диуретике Хенлеове петље, бисопролол, доксадосин).   |

## 1.4. АДХЕРЕНЦА И НЕАДХЕРЕНЦА

Адхеренца представља тежњу да се успостави склад између рационалне примене лека и квалитета пружене здравствене услуге. Рационална примена лекова захтева одговарајуће знање о етиопатогенези, клиничкој слици и исходу саме болести, као и фармаколошким карактеристикама одабраног лека и његовој судбини у организму. У моменту када се појави несклад између наведених чинилаца, настаје не-адхеренца. Четири основна узрока не-адхеренце су (35-38):

- 1) Немогућност прецизне дијагнозе болести,
- 2) Немогућност примене најефикасније терапије,
- 3) Ограничен приступ терапији и
- 4) Непоштовање фармакотерапијског протокола у клиничкој пракси.

У ситуацијама када су дијагноза и одабир лека одговарајући, велики изазов за лекара је одређивање дозног протокола како би се обезбедила терапијска ефикасност. У вези са тим, да би лекар обезбедио адекватну примену и дозирање лека, од савременог концепта пружања здравствене услуге сазнајемо да лека мора бити доста упућен у процес фармакотерапије код сваког пацијента и на време препознати потенцијалне проблеме у спровођењу рационалне и прописане терапије (39-41).

Један од савремених приступа и термина је адхеренца. Светска здравствена организација (СЗО) је дефинисала термин адхеренца, који се односи на степен привржености односно ниво понашања пацијента у погледу узимања лекова, поштовања дијете или промене начина живота који се поклапа са договореним препорукама здравственог радника који прописује пацијенту. У преводу, партнерство пацијента и лекара представља појаву адхеренце (42). Од пацијента се по принципима адхеренце очекује да активно учествује у плану лечења, дискутује о свим прописаним мерама, а од лекара да пружи информације пацијенту о прописаном леку или протоколу, објасни и алтернативне терапијске могућности и прати пацијента у погледу терапије. У односу на комплијансу, у процесу адхеренце се пацијенту допушта да одлучи да ли жели да адхерира или поштује одлуке лекара или не. У поређењу са комплијансом, пацијент у адхеренци има активну улогу и не представља само пасивну фигуру (43).

Са друге стране, неадхеренца је поремећај по многим ауторима, и представља проблем који некада захтева и медицински третман. Неадхеренца дефинитивно може повећати стопу морбидитета и морталитета у глобалу и представља проблем јавног здравља који треба превенирати (44).

Неадхеренца може бити намерна, када пацијент свесно одбија примену прописане терапије или ненамерна, када је пацијент једноставно заборављањем не узима терапију а које је у вези са многим демографским, социјалним, психолошким или клиничким чиниоцима (45, 46).

Низак степен адхеренце је озбиљно питање које утиче на глобално здравље, а тренутна истраживања из области епидемиологије се баве проналажењем фактора ризика за прогресију и негативно размишљање пацијента о лековима и узимању лекова.

На Слици 2 приказани су најважније групе фактора неадхеренце који су доказано повезани са неузимањем прописане терапије а самим тим последично и са већом стопом морбидитета и морталитета на глобалном нивоу.

Слика 2. Групе потенцијалних фактора не-адхеренце (47)



Посматрано прецизније, у Табели 6 су приказани најважнији чиниоци не-адхеренце пацијента који болују од хроничне болести.

Табела 6. Чиниоци не-адхеренце

|  |   |
|--|---|
| <b>Фактори везани за<br/>пацијента</b> | недовољно медицинско образовање                 |
|  | недостатак породичне и друштвене подршке        |
|  | нестабилни животни услови (нпр. бескућници)     |
|  | тегобан живот                                   |
|  | ограничен приступ ресурсима здравствене заштите |
|  | без здравственог осигурања                      |
|  | отежан приступ здравственој заштити             |
|  | трошкови лечења/и лекова                        |

|  |   |
|--|---|
|  | културолошке заблуде  |
|  | веровања о болести и лечењу   |
| <b>Фактори здравственог система</b>        | однос носилац здравствене заштите – пацијент  |
|  | комуникацијске вештине носиоца здравствене заштите (недовољно објашњење неупућеном пацијенту) |
|  | несклад између ставова о здрављу између носиоца здравствене заштите и пацијента               |
|  | недовољни едукациони програми и провера стечених знања  |
|  | недостатак знања о адхеренци и делотворним интервенцијама за њено побољшање                   |
|  | употреба исувише стручног језика за ширу јавност  |
|  | високи трошкови лекова или дела учешћа које сноси пацијент                                    |
|  | отежано заказивање или пропуштање прегледа  |
|  | дуг период чекања   |
|  | недостатак континуиране здравствене заштите   |
| <b>Фактори везани за здравствено стање</b> | хронична обољења  |
|  | симптоми нису манифестни (хипертензија)   |
|  | тежина симптома, депресија, психотична обољења  |
|  | ментална ретардација/ометеност у развоју  |
| <b>Фактори везани за терапију</b>          | сложени терапијски протоколи (број дневних доза, полифармација)                               |
|  | сложена примена лекова (инјекције)  |
|  | трајање лечења, честе измене начина лечења  |
|  | изостанак побољшања непосредно по примени терапије  |
|  | нежељена дејства лекова   |
|  | терапија знатно нарушава жељени животни стил или захтева значајне промене у навикама          |



Сам појам адхеренце се везује за пацијенте у форми примарне и секундарне адхеренце (48, 49). Примарна адхеренца се односи на ситуацију када пацијенти не долазе да обнове рецепте а секундарна када пацијенти за реализоване рецепте не узимају лек у предвиђеној дози или дозном интервалу. У доношењу одговарајуће одлуке неопходно је размотрити способности и ограничења, као и клиничке, когнитивне и психолошке одреднице. Генерално посматрани, фактори не-адхеренце везани за пацијента могу да се сврстају у две категорије: соматски и психолошко-бихевиорални. Соматски фактори се огледају у на пример оштећењу вида, слуха, памћења и меморије као објективних фактора који могу ометати адхеренцу. Са друге стране, психолошки фактори се огледају у промењеној перцепцији, хипохондрији, поремећеним ставовима и навикама које су преобладајуће и ометају редовно узимање терапије и праћење терапијских протокола (50).

Према *Medical Subject Headings* (MeSH, 1998) терминологији, посебно се дефинише адхеренца према терапијском водичу (*guideline adherence*), или адхеренца лекара према терапијском водичу (*physician adherence*), као „усклађеност у испуњавању или поштовању службених, признатих или институционалних захтева, смерница, препорука, протокола, путева или других стандарда“. На адхеренцу лекара према терапијском водичу утичу: радно искуство, старосна доб лекара, пол, организациони фактори (тип здравствене установе, величина), специјализација. Баријере за унапређење адхеренце према терапијском водичу су лекарево знање и ставови. Резултати истраживања у последњој деценији, показали су, да софистицирана подела баријера може се извршити на оне, условљене лекаревим знањем (недостатак свесности и познавања), ставовима (недостатак сагласности, самоефикасности, очекиваних исхода, инерција претходне праксе), такође, присуство спољних баријера (недостатак времена, система подсећања), водичем условљене баријере („искуственост“, *triability* - степен до ког се иновација може експериментисати на ограниченој основи), пацијентом условљене баријере и околином условљене баријере (51-55).

## 1.5. ПРОЦЕНА МЕДИКАМЕНТОЗНЕ АДХЕРЕНЦЕ

У пракси је веома важно идентификовати адхеренцу, јер појава адхеренце има дугорочне и озбиљне последице. Када се открије не-адхеренца, онда се процењује степен индиректним и директним методама. Основна индиректна метода провере постојања не-адхеренце је самоизвештавање пацијента, које се заснива за извештавању од стране пацијента у вези са узимањем прописане терапије. У већини случајева, ова метода је веома ефикасна међутим у одређеним ситуацијама мора се прибећи другим алтернативним методама. Стандардна метода “пребројавање таблета” је метода у којој проверава број преосталих доза прописаног лека и веома је ефикасна. Међутим у одређеним ситуацијама, пацијенти су склони погрешном самоизвештавању, у намери да преувеличају адхеренцу или да прикрију разлоге не-адхеренце (56-61).

Друга индиректна метода процене медикаментозне адхеренце је електронско праћење узимање терапије. Ово је метода која се последњих година јако пуно користи нарочито у истраживачким студијама а има за циљ и да сагледа детаљни терапијски профил и протокол. Оно што ову методу разликује од других је то што се пацијенту

мора унапред рећи и објаснити да ће се њихово понашање у погледу узимања прописане терапије пратити и контролисати (62-68).

Постоје и друге, директне методе, које се заснивају на директној процени концентрације лека, метаболита или уопште карактеристика биолошког материјала пацијента (Табела 7) (69).

Табела 7. Директне и индиректне методе процене адхеренце пацијента у вези са терапијом

| <b>МЕТОДА</b>                        | <b>ТИП МЕТОДЕ</b>        | <b>КАРАКТЕРИСТИКЕ МЕТОДЕ</b>                            |
|--------------------------------------|--------------------------|---|
| Посматрање терапије                  | <i>Директна метода</i>   | Тачна метода, није адекватан метод за рутинску употребу |
| Мерење концентрације/метаболита лека | <i>Директна метода</i>   | Објективна метода, скупа и захтева време                |
| Мерење биолошког материјала          | <i>Директна метода</i>   | Објективна метода, скупа и захтева време                |
| Упитници за самоизвештавање          | <i>Индиректна метода</i> | Једноставна, практична али непоуздана метода            |
| Пребројавање таблета                 | <i>Индиректна метода</i> | Објективна, али често пацијенти склони мењању података  |
| Учесталост понављања рецепата        | <i>Индиректна метода</i> | Лако доступна, захтева затворен фармацеутски систем     |
| Процена клиничког статуса            | <i>Индиректна метода</i> | Доступна, некада нема применљивост                      |
| Процена физиолошких параметара       | <i>Индиректна метода</i> | Практична, захтева честе посете лекару                  |
| Информације старатеља/родитеља       | <i>Индиректна метода</i> | Једноставна, објективна                                 |
| Писање дневника                      | <i>Индиректна метода</i> | Подложна импровизацијама                                |

## 1.6. УПИТНИЦИ ЗА МОНИТОРИНГ НЕ-АДХЕРЕНЦЕ КОД ХРОНИЧНИХ НЕЗАРАЗНИХ БОЛЕСТИ

Последњих година, нарочито се пуно истражује у погледу развијања универзалног инструмента односно упитника који би био објективан метод процене постојања не-адхеренце. Међутим, упркос свим покушајима, још увек не постоји златни стандард у мерењу адхеренце, а нарочито у прецизној процену степена присутне адхеренце. Последњих година, због једноставности извођења, предност се даје ретроспективним истраживањима заснованим на базама података о допуни (обнови) лекова (70-75). Базе података здравствених информационих система омогућиле су laku идентификацију, без сензибилизације (ненаметљиви пацијенти) појединца, објективност и редуцибилност података и прагматичност приступа (76, 77). Према СЗО, процена медикаментозне адхеренце може се вршити: објективним методама (бројање таблета/капсула, електронско праћење (medication event monitoring system -MEMS), бохемијским анализама, анализама база података о прописивању и издавању (релизацији) рецепата) и субјективним методама (утисак пацијента и/или лекара о адхеренци/неадхеренци) (78, 79).

Упитници су осмишљени, како би се субјективни приступ вредновао према другим објективним и субјективним мерама, стандаризовала мерења адхеренце у односу на посматрану популацију, одређена обољења, са могућношћу превода на различите језике и да су прилагођени и за особе са ниским нивоима писмености (80). *Nguyen* и сардници, у оквиру посматрана 43 упитника на енглеском језику, разликују следеће групе упитника према објекту процене: бихејвиоралне карактеристике; бихејвиоралне карактеристике и баријере за адхеренцу; баријере за адхеренцу; веровања у вези са адхеренцом (безбедност и делотворност лекова); веровања у вези са адхеренцом и баријере за адхеренцу (81-95).

Самоизвештавање у оквиру упитника за праћење адхеренце терапије хроничних болесника и поред потенцијална ограничења (способност разумевања ставки, спремност да се открију информације), пружа значајне увид у квалитет спровођења терапије, тако да се за мерење адхеренце код пацијената са хипертензијом, најчешће користе следећи упитници:

- *Morisky medication adherence scale-8 – MMAS-8*. У оквиру осам ставки комбинације бихејвиоралних одговора да/не (седам ставки) и *Likert* скале (једна ставка) идентификују се баријере за адхеренцу (заборав и сл.), али не и самоефикасност. Коришћење скале показује високу осетљивост (93%) и специфичност (53%) код хипертензивних пацијената, али је валидирана и за друга хронична обољења. На основу резултата (8, <8-6, <6), пацијенти се могу сврстати у категорије високе, средње или ниске адхеренце за терапију. Ниска цена, могућност електронске верзије и лакоћа за употребу чине је корисном уз ограничења високог нивоа субјективности, онога ко попуњава, која се може превазићи додатним методама и клиничким праћењем (96-100).
- *Brief Medication Questionnaire-1 (BMQ-1)*. Подаци о лековима за повишен КП, груписани су у следеће целине: провера режима лекова (*regime screen* – кроз пет питања пацијент треба да документује терапију (да ли је донео лекове са собом?), наведе колико лек/ова и које користи за медикаментозни терапију хипертензије, да ли је престао са коришћењем неког од лекова у протеклих шест месеци, да наведе разлоге престанка); провера убеђења о леку (*beliefs screen* – два питања о делотворности и безбедности); провера сећања (*recall screen* – два питања о тешкоћама памћења). Примена *BMQ-1* указала је да део „провера

- режима лекова“ је практичнији за употребу, у оригиналном истраживању показана је сензитивност 80% и специфичност 100% (101-103);
- *Hill-Bone Compliance scale (HBCS)*. Скала саржи три целине (исхрана и садржај соли, придржавање планираних посета и режим узимања лекова), свака са по четрнаест питања (104, 105);
  - *Self-efficacy for Appropriate Medication Use (SEAMS)*. Упитник вреднује елементе самоефикасност пацијента за употребу препоручених лекова, комплетност препоручене фармакотерапије и промене начина живота (107-110);
  - *Adherence in Chronic Diseases Scale (ACDS)*. Овом скалом се идентификацију најважнијих фактора који утичу на придржавање, као што су: прихватање терапије, план, сарадња између пацијента и носиоца здравствене заштите, професионални, и економски статус пацијента (111, 112);
  - *Treatment Adherence Questionnaire for Patients with Hypertension (TAQPH)*. Скала се састоји од шест подскала, које кроз 28 питања процењују адхеренцу, примењене лекове, измене лекова и тераписких режима, као и начин живота (113);
  - *Adherence self-report questionnaire (ASRQ)*. Ова скала прати “временску адхеренцију”, дозни интервал узетих лекова (114).

Индиректни начин израчунавања вредности адхеренце подразумева обраду података о пацијентовом обнављању и реализацији рецепата (*patient refill record*) у апотеци. На основу назива лека, датума обнављања рецепта и датума реализације рецепта могуће је израчунати (115):

- Однос количине лека, која се тренутно налази у поседу пацијента, према прописаној дози (*Medication Possession Ratio – MPR*), израчунавање у процентима временског периода у којем је пацијент имао све прописане лекове на основу реализације рецепата (116, 117):
  - $MPR = (\text{Укупан број дана за сва будућа обнављања и реализације рецепта (supply for all fills) у временском периоду} / \text{Број дана у временском периоду}) \times 100\%$ ,
  - Именилац се може дефинисати као интервал првог и последњег попуњавања, или интервал између првог попуњавања и фиксног датума,
  - Вредности су од 0-100% (0-1),
  - Врло једноставно се израчунава.
- Пропорција покривених дана (*Proportion of Days Covered - PDC*), проценат времена у ком пацијент заиста има на располагању лекове (118).
  - $PDC = \text{Број дана у периоду "покривен" лековима} / \text{Број дана у периоду}$ ;
  - Вредности се, такође, изражавају у %,
  - Испитује се за сваки дан у периоду, како би се утврдило да ли је пацијенту на располагању лек,
  - Обезбеђује прецизнију процену адхеренце, у поређењу са MPR-ом, када пацијенти имају измену терапије или се користи двојна терапија,
  - Дефинише покривеност дана са свим лековима, уколико пацијент узима два или више лекова,
  - Комплексније за израчунавање, него MPR.

Истраживачи су закључили да је 80% прихватљиво у многим болестима, али да би се избегла резистенција потребне су вредности од 95% (HIV инфекције). Да би се смањиле грешке у процени адхеренце, на основу обновљених и реализованих рецепата, неопходно је обезбедити следеће: уредно вођење јединствене документације о

прописаним и реализованим рецептима; тачно уношење података; да ли се врши титрација лека; датум реализације прве дозе требало би да се поклапа са почетком терапије (119-125).

## 1.7. ПРИСТУП ПАЦИЈЕНТУ СА ХИПЕРТЕНЗИЈОМ У ПОГЛЕДУ ПРОЦЕНЕ АДХЕРЕНЦЕ

У погледу пацијената са хипертензијом, основни циљ је праћење примене антихипертензива и стила живота односно примену фармаколошких и нефармаколошких мера (126). Примена антихипертензива има за циљ постизање циљних вредности крвног притиска према принципима персонализоване медицине, односно искључиво након индивидуалног приступа пацијенту и дефинисања циљних вредности. Код пацијената са хипертензијом, посебан аспект подразумева управљање хроничном болешћу и минимизирање нежељених дејстава лекова услед полифармације и прогресије болести током времена. Уколико се искључе секундарни узроци хипертензије и хипертензија белих мантила, број пацијената са заиста резистентном хипертензијом смањује се за половину (127). У недостатку јасних водича за третман неадхеренце пацијената, пажљивом разговором са пацијентом, потребно је идентификовати узроке (старосна доб, пол, етничка припадност, социоекономски показатељи, социоекономске показатеље, број класа лекова који се користи) и указати на ризике и последице нелеченог или неадхерентно леченог КП (128).

Дијагностика артеријске хипертензије се заснива на неколико следећих дијагностичких корака:

- 1) Мерења крвног притиска у ординацијским и кућним условима;
- 2) Личне и породичне анамнезе;
- 3) Физикалног прегледа;
- 4) Рутинских и специфичних лабораторијских анализа;
- 5) Додатних дијагностичких тестова у зависности до клиничке слике и коморбидитета;
- 6) Процене оштећења органа и појаве компликација;
- 7) Процене укупног кардиоваскуларног ризика.

Први корак у постављању дијагнозе артеријске хипертензије је мерење крвног притиска, и већ у овом кораку се могу открити први потенцијални знаци не-адхеренце пацијента. У овој фази, кључну улогу има изабрани лекар и лекар у примарној здравственој заштити који може пружање адекватних информација и позитивним ставом (129-133).

Лечење хипертензије као најзначајнијег фактора ризика који је могуће превенирати је фармаколошко и нефармаколошко. Промена начина живота може да унапреди контролу артеријске хипертензије а хипертензивни лекови могу ефикасно да редукују васкуларне догађаје повезане са артеријским хипертензијом и укупни морталитет. Мере које значајно модификују вредности крвног притиска су:

- 1) Ограничење уноса соли на 5-6 грама дневно (смањује крвни притисак 2-8 *mmHg*),
- 2) Спровођење *DASH* дијете (висок унос поврћа и воћа, низак унос масти), редукује КП за 8-14 *mmHg*,
- 3) Умерено конзумирање алкохола, мање од 20-30 грама етанола,

- 4) Смањење телесне тежине и обима струка на 102 *cm* за мушкарце и 88 *cm* за жене,
- 5) Најмање 30 минута спровођења умерене физичке активности (редукује крвни притисак за 4-9 *mmHg*).

У већини случајева, терапијски приступ хипертензивном пацијенту подразумева примену од минимум два лека истовремено како би се постигла одговарајућа контрола болести. Оно што олакшава и контролу болести и онемогућава не-адехеренцу у некој мери је примена фиксне комбинације лекова у једној пилули, која представља најсавременији приступ у фармакотерапији хипертензије (134-136).

Основни циљ лечења артеријске хипертензије је смањење ризика од морбидитета и морталитета јер се зна да је артеријска хипертензија основни фактор ризика за фатални исход. Два основна механизма су путем којих хипертензија доводи до озбиљних последица, а то су исхемија и едем који директно узрокује функционалне и структуралне промене крвних судова. Вредности крвног притиска су у позитивној корелацији са ризиком од можданог удара и коронарне болести, а поред тога и са срчаном инсуфицијенцијом, периферном васкуларном болешћу и оштећењима бубрега и вида. Сматра се да сваки пораст артеријске тензије за 20-10 *mmHg* удвостручује укупан кардиоваскуларни ризик. Такође, снижење крвног притиска за око 2 *mmHg* снижава за 10% смртност од можданог удара и за 7% смртност нижа од исхемијске болести (137-141).

За процену кардиоваскуларног ризика код пацијената са хипертензијом, Светска здравствена организација је у сарадњи са међународним друштвом за хипертензију развила моделе предвиђања кардиоваскуларног ризика на основу којих се може предвидети десетогодишњи ризик од кардиоваскуларног догађаја (фаталног и нефаталног). Основне варијабле које се прате у процени су старост, пол, ниво холестерола, присуство коморбидитета. Праћењем ових табела добија се оквирна процена ризика за сваког пацијента посебно и могу бити корисне приликом идентификације особа са високим укупним кардиоваскуларним ризиком и код пацијената код којих треба радити на превенцији и додатној мотивацији за промену начина живота (Слика 3) (142-150).

Према наведеним смерницама, посебну пажњу треба обратити на асимптоматске пацијенте са атеросклеротичним оштећењима. У таквим ситуацијама, обавезан је кардиолошки преглед, преглед крви и урина, ЕКГ, ЕХО срца и Доплер крвних судова, Холтер ЕКГ као и тест оптерећења. Све додатне дијагностичке процедуре доприносе додатној контроли и благовременом откривању асимптоматским оштећењима свих органа (151).

Слика 3. Процена кардиоваскуларног ризика према SCORE систему СЗО



Поред наведеног скорa, у кардиологи се користе читав низ других скорова са циљем процене и детекције кардиоваскуларног ризика пацијената (Табела 8).

Иако наведене методе јако добро предвиђају дугорочни ризик од кардиоваскуларних обољења, препоручује се праћење и скрининг свих симптоматских и асимптоматских пацијената помоћу објективних метода и провером биомаркера кардиоваскуларних обољења као стандардне клиничке праксе (152).

Табела 8. Скорови за процену кардиоваскуларног ризика (152-160)

| <b>СКОР</b>          | <b>СВРХА</b>   |
|----------------------|--|
| Smart Score          | Процена ризика од појаве нових Кардиоваскуларних догађаја у секундарној превенцији           |
| CHA2DS2-VASc score   | Процена ризика за тромбоемболијске догађаје код болесника са атријалном фибрилацијом         |
| ASCVD score          | Процена 10 годишњег ризика од фаталних и нефаталних кардиоваскуларних догађаја према ACC/AHA |
| PISA score           | Вероватноћа појаве нежељених кардиоваскуларних догађаја без претходне коронарне болести      |
| Pre-Test Probability | Вероватноћа за постојање коронарне болести   |
| SDC calculator       | Ризик за појаву изненадне срчане смрти код пацијената са хипертрофичном кардиомиопатијом     |
| GRACE score          | 6-месечни морталитет код болесника са акутним коронарним синдромом                           |
| TIMI score           | 14-дневни ризик од смртог исхода, новог или поновног инфаркта миокарда или исхемије          |
| HAS-BLED score       | Процена ризика за масивна крварења   |
| Wells' score         | Скор процене вероватноће за емболију плућа   |
| GENEVA score         | Вероватноћа постојања емболије плућа   |
| ADD-RS score         | Процена вероватноће за акутни аортни синдром   |
| SYNTAX score         | 4-годишњи морталитет од коронарне болести  |
| Euro Score II        | Процена хоспиталног морталитета након кардиохируршких интервенција                           |
| STS score            | Процена ризика од оперативног морталитета и морбидитета                                      |
| Cardiac Risk Index   | Процена преоперативног ризика за некардијалне операције                                      |
| EHMRG score          | Процена 7-дневног морталитета код болесника са срчаном инсуфицијенцијом                      |



## 1.8. СТРАТЕГИЈЕ ЗА УНАПРЕЂЕЊЕ АДХЕРЕНЦЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХИПЕРТЕНЗИЈОМ

Хипертензија, некада бележена у земљама са високим дохотком, постала је значајан здравствени проблем у средњој и источној Европи, Јужној Азији, Подсахарској Африци (161). Услед пораста светског становништва, урбанизације и продужења просечног животног века, број људи са хипертензијом у свету се повећао за 90% у последњих неколико деценија, са свеукупном преваленцом хипертензије код одраслих са 30-45% (162). Хипертензија је важна област истраживања због високе преваленције пошто је главни фактор ризика за кардиоваскуларне болести и друге компликације, а предвиђа се да ће се број одраслих особа са хипертензијом у 2025. години повећати на укупно 1,56 милијарди (163).

Резултати националног истраживања здравља становника Републике Србије у 2000., 2006. и 2013. години, указују на значајан пораст преваленције хипертензије (повишен систолни  $\geq 140$  mmHg или дијастолни  $\geq 90$  mmHg) са забележеним вредностима 44,5%, 46,5% и 47,5% ретроспективно (164). Хипертензија, један од најчешћих морбидитета у старијим старосним групама, при чему је већина истраживања о хипертензији урађена на одраслима између 18 - 65 година старости. Студије пресека о преваленци хипертензије у Србији показују следеће резултате: истраживање преваленце артеријске хипертензије у Шумадијском округу 53% истраживање преваленце артеријске хипертензије у Србији (РАHIS) 42,7%; а истраживање спроведено на територији Војводине 65,6%, док је у истраживању у Новом Саду 69,8% одраслих испитаника имало хипертензију. Такође, посматране студије су показале тренд раста потрошње антихипертензивних лекова у Републици Србији, и варирања инциденце у односу на географске, полне и старосне критеријуме.

Детерминисањем нивоа адхеренце, идентификовањем баријера, развијањем партнерства кроз комуникацију, укључењем оних који пружају здравствену заштиту и сагледавањем ресурса, могуће је спроводити следеће стратегије за унапређење адхеренце:

- Бихејвиоралне интервенције. Интервенције подразумевају бихејвиоралне технике промена индивидуалног понашања које су усмерене на емоције, понашања и сазнања, како би се фокусирали на здраве животне стилове (165, 166). Посебан значај се указује геронтолошким службама са обуком за психосоцијална и бихејвиорална мотивациона саветовања и обимом интервенција прилагођених старијој популацији, као и програми дистрибуције лекова који укључују фармацеутску здравствену заштиту (*MeMO and Delphi studies*) (167).
- Едукативне интервенције. Комплетна информација о леку у време прописивања (лекар) или у тренутку издавања (фармацеут) подразумева објашњења зашто је неопходно да се узима лек на одређен начин, колико дуго, које се појаве и ефекти делотворности могу очекивати, као и нежељени ефекти у наредном периоду (168). Изузетно је значајно указати пацијентима на могућу прогресију болести уколико се не придржавају режима узимања лека/ова, али и других принципа здравих животних стилова (169).

- Интервенције у оквиру интегративне здравствене заштите. Мултидисциплинарни тимови здравствених радника, укључени у мултидисциплинарне клиничке путеве, континуирано медицинско образовање повећавају квалитет неге и живота. Спровођење програма захтева интеграцију ресурса, политике заједнице, организације здравствене заштите, подршка очувању адхеренце и клинички информациони систем (170, 171).
- *Self-management* интервенције. Коморбидитет, полиморбидитет, полифармација и самолечење популације која све више стари, намеће потребу да се пацијент информише о сопственој болести, како би кроз самоконтролу, самопомоћ и употребу технолошких помагала (телемедицина, телекомуникација, телемониторинг, интерактивна компјутеризована комуникација, мобилни телефони, текстуалне поруке) могао квалитетније да функционише и да буде оснажен (*patient empowerment*) за терапијске изазове (172, 173).
- Интервенције у погледу информација о обољењу и компликацијама које могу настати. Информације о ризицима и користима уредног лечења одређеног обољења, морају бити јасно, језиком који пацијент разуме саопштене како би перцепција ризика укључила афективну и когнитивну компоненту. Нарочита пажња се мора посветити пацијентима са когнитивним поремећајима и деменцијом (174, 175).

Примена антихипертензива за циљ има постизање вредности кућног и амбулаторног 24h КП прилагођених пацијенту, како би се редуковао кардиоваскуларни морталитет и морбидитет. На располагању је пет класа антихипертензива: АЦЕ-инхибитори, АРБ блокатори, калцијумски антагонисти, бета блокатори, диуретици. Уколико применом препоручене терапијске стратегије са три лека (АЦЕИ или АРБ + калцијумски антагонист + диуретик) или четири (+ четврти лек спиронолактон, амилорид или диуретици Хенлеове петље) се не постигну циљне вредности, говори се о резистентној хипертензији са преваленцом 5-30% (176, 177). Документован је висок ризик за нежељене кардиоваскуларне догађаје, хроничне бубрежну слабост и смрт код пацијената са резистентном хипертензијом, тако да их треба разликовати од пацијената са псеудорезистентном хипертензијом (неадхеренца (*PDC* или *MPR* <80%), феномен белог мантила, лоша техника мерења амбулаторног КП, изражена калцификација брахијалне артерије, инертност доктора) (178, 179).

Процена адхеренце је кључни аспект управљања хроничном болешћу попут хипертензије, пошто повећање броја антихипертензивних лекова узрокује повишен ризик од нежељених ефеката, могуће интеракције лекова. Уколико се искључе секундарни узроци хипертензије и хипертензија белих мантила, број пацијената са заиста резистентном хипертензијом смањује се за половину (180). У недостатку јасних водича за третман неадхеренце пацијената, пажљивом разговором са пацијентом, потребно је идентификовати узроке (старосна доб, пол, етничка припадност, социоекономски показатељи, социоекономске показатеље, број класа лекова који се користи) и указати на ризике и последице нелеченог или неадхерентно леченог КП (181).

За већину пацијената (75%) неопходна је примена два ли више антихипертензивних лекова за постизање циљних вредности КП (182), тако, актуелне препоруке за третман хипертензије, да се користе фиксне комбинације нижих доза (*low dose fixed drug combination* - *FDC*) лекова (183) како би се унапредила адхеренца,

вишеструким механизмима деловања лекова постигле циљне вредности КП уз ниже дозе, превенцију резистенције и мање нежељених ефеката. Најчешће су комбинације два или три лека (184). Менаџмент неадхеренце антихипертензивних лекова, такође, подразумева самоконтролу КП (подсећање на узимање лекова) (185), телемониторинг (186), мотивационе интервјуе (187), поновљене биохемијске налазе урина и серума за антихипертензивне лекове (188) и примену апликација за мобилне телефоне (*smartphone application; Short Message Service*) (189).

Менаџмент неадхеренце захтева комплексне интервенције, при чему је пацијент само једна од компоненти и зато се више не користе архаични називи „комплијанса или адхеренца пацијента“ (*patient compliance, patient adherence*), него адхеренца за лекове (190-193).

# **ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА**

## **2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА**

Генерални циљ овог истраживања био је анализа фактора који доприносе/ометају адхеренцу код пацијената на хроничној терапији антихипертензивима и уопште у случају примене лекова код пацијената са хипертензијом.

### **2.1. Специфични циљеви овог истраживања били су:**

- a) Анализирање потенцијалних фактора који директно или индиректно утичу на адхеренцу код пацијената са хипертензијом;
- b) Анализа утицала општег здравственог стања на промену адхеренце код пацијената са хипертензијом;
- c) Испитивање утицаја друштвених и економских фактора испитаника на промену степена адхеренце;
- d) Дефиниција фактора терапије и адхеренце код селектоване популације;
- e) Утврђивање предиктора адхеренце у популацији испитаника са артеријском хипертензијом;
- f) Развој инструмента за мерење адхеренце Кратки Упитник о лековима (*Brief Medication Questionnaire - BMQ1*).

### **2.2. Хипотезе истраживања**

- a) Животна средина значајно утиче на адхеренцу код испитиване популације;
- b) Едукативна интервенција запослених у установама примарне здравствене заштите доприноси бољој адхеренци;
- c) Пацијенти са израженим коморбидитетом и полиморбидитом уредније поштују дозу, дозни интервал прописаног/их лекова;
- d) Доступност и фокусираност учесника у здравственом систему доприноси бољој адхеренци (изабрани лекар, изабрана апотека);
- e) Једноставнији терапијски поступци и редукација доза доприноси бољој адхеренци.

# **МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА**

## 3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

### 3.1. Етички аспекти

Истраживање је спроведено уз писани добровољни пристанак испитаника пре укључивања у студију. Сви истраживачки процеси спроведени су у складу са принципима Хелсиншке декларације (ревизија 2013). Етичко одобрење за спровођење студије добијено је од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац /број 01/18-4834 од 13.12.2018. године.

### 3.2. Дизајн истраживања

Дизајн ове студије је клиничка проспективна квалитативна студија која је за инструмент мерења користила упитник.

### 3.3. Студијски узорак

Студијски узорак чинили су испитаници са дијагнозом артеријске хипертензије од најмање 12 месеци, који су анкетирани током периода од 01. јануара 2019. године до 01.марта 2019. године и били корисници фармацеутске здравствене заштите Установе “Апотека Крагујевац” у Србији. Интервенцијски део истраживања је обухватио фармацеуте и фармацеутске техничаре, запослене у градским и регионалним апотекама Апотеке Крагујевац, који врше издавање прописане медикаментозне терапије, као и лекова на слободној продаји ОТС (енгл. Over the Counter drugs) а који су похађали континуирану медицинску едукацију. Одабир фармацеута и фармацеутских техничара који ће учествовати у студији је извршен случајним избором на основу списка запослених, који је преузет од надлежне кадровске службе, помоћу софтверског програма Excel и његове функције „randbetween“.

Истраживање је обухватило болеснике са артеријском хипертензијом старе преко 18 година, који су рецепте прописане антихипертензивне терапије реализовали у градским или приградским апотекама - Апотека *Крагујевац*. Дијагноза хипертензије и третман антихипертензивима је био дужи од дванаест месеци.

Укључујући критеријуми су били добровољни пристанак испитаника, старост изнад 18 година оба пола, са следећим дијагнозама:

- повишеног крвног притиска непознатог порекла (*Hypertensio arterialis essentialis (primaria)*),
- болести срца узрокованим повишених крвним притиском (*Morbus cordis hypertensivus*),
- слабост срца код повишеног крвног притиска (*Incompensatio cordis hypertensive*),
- болест срца код повишеног крвног притиска без недовољне функције срца (*Morbus cordis hypertensivus sine insufficientia cordis*).

Искључујући критеријуми су старост испод 18 година, немогућност читања и писања ћириличног писма, и следећа, или следеће дијагнозе:

- повишен крвни притисак бубрежног порекла (*Morbus renalis hypertensivus*),
- повишен крвни притисак бубрежног порекла, са недовољном функцијом бубрега (*Hypertensio renalis cum insufficientia renis*),
- повишен крвни притисак бубрежног порекла, без недовољне функције бубрега (*Hypertensio renalis sine insufficientia renis*).

### 3.4. Протокол истраживања

Истраживање је спроведено у две фазе. Прва фаза подразумевала је припрему, процес адаптације и валидацију упитника који су се користили у истраживању. Друга фаза је подразумевала спровођење анкете у студијској популацији и евалуација резултата.

Процес превођења, адаптације, дизајнирања упитника и крос-културне валидације подразумевао је методолошки дефинисане следеће кораке:

- ✓ **I Корак.** Превођење са изворног језика на циљни језик за употребу упитника спровен је по принципу симетричне категорије превођења (*symmetrical category*). Овом методом постиже се крос-културна еквивалентност у погледу: семантике, концепције, технике и критеријума. Превођење оригиналног упитника (*instrument*) са енглеског језика на српски - рано превођење (*forward translation*). Два преводиоца, која течно говоре енглески и одлично познају принципе и билингвално терминологију примарне здравствене заштите у амбуланти и апотеци (лекар и фармацеут), независно су преводили упитник. Овим приступом дефинисана су два рана превода (*forward translated versions*) који обухватају медицинску терминологију прилагођену свим нијансама говорног језика.
- ✓ **II Корак.** Поређење два превода упитника и његова коначна радна верзија - синтеза I (*synthesis I*). Трећи преводилац поређењем два превода са оригиналним извором за превођење разрешавао је двозначности, неслагања и ускладио нејасноће инструкција и исказа, а по потреби и кроз тимски рад (*committee approach*). На овај начин је формирана прелиминарна верзија упитника (*preliminaru initial translated version of the instrument*).
- ✓ **III Корак.** Превођење прелиминарне верзије на изворни језик превођеног инструмента (*blind backward translation*). „Слепо превођење уназад“ вршила су два преводиоца, која нису учествовала у претходним превођењима, такође, која течно говоре енглески и одлично познају принципе и билингвално терминологију примарне здравствене заштите у амбуланти и апотеци (лекар и фармацеут). Овим поступком дефинисана су два прелиминарна превода на енглески језик (*back translated versions*).
- ✓ **IV Корак.** Поређење два прелиминарна превода на енглески језик и њихова синтеза II (*synthesis II*). Синтезу II врши трећи билингвални преводилац (рецензент за енглески језик у медицинским часописима), који је ускладио синтезу прелиминарног превода на енглески у погледу формата, речи, граматичке структуре реченице, сличности и значења. Овим методолошким приступом у IV кораку успоставила се концептуална, семантичка и еквивалентност прелиминарног превода упитника на српски језик. Концептуална еквивалентност односи се на степен у којем су појмови, ставке коришћени у упитнику (*instrument*) присутни како у изворној тако и циљној



култури. Семантичка еквивалентност односи се на структуру реченице, колоквијализме или идиоме, како би се осигурало да су појмови у упитнику енглеске верзије (*source language*) присутни у верзији на српском језику (*target language*). Еквивалентност значења се односи на релевантност и значајност текста или идеје ставки упитника у свакој култури.

- ✓ **V Корак.** Пробно тестирање синтезе II прелиминарног превода на српском језику на узорку болесника са хипертензијом - пилот истраживање (*pilot testing of the pre-final version of the instrument in the target language with a monolingual sample*). 140 испитаника је регрутовано у оквиру популације болесника са артеријском хипертензијом, у оквиру поликлиничке амбуланте за хипертензију, Клиничког центра у Крагујевцу. Сваки испитаник је замољен да оцени инструкције и ставке упитника употребом дихотомне скале (јасно, нејасно). Испитаници који поједине ставке или изразе процене као „нејасно“, биће замољени да пруже детаљније објашњење „нејасноће“ и дају предлог како би им израз био јаснији (*cognitive debriefing*).
- ✓ **VI Корак.** Упитник за испитивање квалитета живота – кратка форма SF-36 (*Short form health survey – 36*), валидиран је и у рутинској је употреби;
- VII Корак.** Дизајнирање Упитника за социодемографске податке, податке о болести узроковане повишеним крвним притиском и податке о познавању чињеница о болести узроковане повишеним крвним притиском за ово испитивање урађено је на основу следећих водича: 2012, Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење артеријске хипертензије; *2017 Guideline for High Blood Pressure in Adults - American College of Cardiology*; *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*.

**II фаза истраживања** подразумевала је проспективно праћење варијабли од интереса за праћење адхеренце код хипертензивних пацијената, који рецепте за прописану терапију реализују у градским, приградским и сеоским апотекама, које функционишу у саставу Апотекарске установе - Апотека *Крагујевац*, у периоду од маја 2019. до јануара 2020. године. Испитаници су попуњавали предвиђене упитнике које су им дистрибуирали запослени у Апотеци *Крагујевац*. Запосленим у Апотеци *Крагујевац*, одржане су континуиране медицинске едукације - писано решавање теста (14.мај.2019; 21 мај.2019), акредитоване код Здравственог савета Србије, под називом „Парадигма адхеренце у превенцији кардиоваскуларних обољења“ и „Хипертензија и специфични коморбидитети – метаболички синдром“ (Здравствени савет Србије одлука бр. 153-02-1550/2018, од 21.05. 2018; Д-1-537/18; А-1-1188/18). Предавања, акредитована преко Удружења физиолога Србије, су интервенције којим су запослени добили комплетне информације о проблемима адхеренце код пацијената.

Сагласност за коришћење упитника је добијена од аутора упитника (*Bonnie Svarstad, PhD, Professor Emerita; UW- Madison school of Pharmacy, Madison WI; e-mail: bonnie.svarstad@wisc.edu*).

Интервенцијски део истраживања вршен је са запосленим у Здравственој установи - Апотека *Крагујевац*, а здравствену делатност обављају у градским и приградским апотекама.

### **3.5. Инструменти мерења**

#### **3.5.1. Упитник о основним социо-демографским подацима**

Основни инструмент мерења под називом Упитник о основним соци-одемографским карактеристикама је анкета која је садржала 30 питања и који су по принципу самоевалуације попуњавали испитаници. Попуњавањем ове анкете су прикупљени подаци о полу, старости, степену образовања, брачном статусу, месту становања, занимању, материјалном стању (Питања 1-8). У другом делу упитника, испитаници су требали да одговоре на питања у вези са присутном болешћу, од када имају дијагнозу хипертензије, на који начин се спроводи контрола болести и лечење, као и информације о свим методама контроле и мерења артеријског притиска, као и о редовности контроле у погледу фармаколошких и не-фармаколошких мера испитаника које примењује (Питања 9-30) (Прилог 1).

#### **3.5.2. Кратки Упитник о лековима - 1 (Brief Medication Questionnaire - BMQ1)**

Упитник о лековима представља инструмент мерења правилности и рутине у погледу фармаколошке терапије за сваки лек односно групу лекова посебно. Упитник се састоји од 10 питања, при чему првих пет питања су основна питања и односе се на базичне информације о врсти и количини лекова које пацијент тренутно узима и да ли их узима (Питања 1-5). Други део упитника (Питања 6-10) се односи на прецизније информације у вези са лековима које пацијент примењује у погледу ставова и мишљења испитаника о терапији коју узима. Такође, овај упитник ће служити за праћење параметара адхеренце: лекови које болесник користи; лекови које је болесник престао да користи; дозни режим и фармацеутска формулација; испољени нежељени ефекти (Прилог 2).

#### **3.5.3. Упитник за испитивање квалитета живота – кратка форма SF-36 (Short form health survey – 36)**

Упитник о испитивању квалитета живота односно кратка форма упитника о квалитету живота SF-36 (Short form health survey – 36) је стандардизован упитник је конструисан да може да измери осам најважнијих здравствених димензија на основу примене осам група питања. Групе обухватају 2 до 10 питања и уз свако питање понуђене одговоре. Упитник о квалитету живота има 36 питања од којих је 35 груписано у осам домена: физичко функционисање, физичка улога, телесни бол, опште здравље, виталност, друштвено функционисање, емоционална улога и ментално здравље, а једно питање се односи на поређење општег квалитета живота у периоду од пре годину дана. Минимална вредност скорa је 0, а максимална 100, при чему већа вредност представља бољи квалитет живота. Овај упитник је показао високу интерну конзистентност и поузданост инструмента у претходним студијама у различитим популацијама, нарочито у популацији пацијената са кардиоваскуларним обољењима (Прилог 3) (194, 195).

### 3.6. Статистичка анализа података

Студијски узорак је прорачунат на основу резултата студије која је пратила степен адхеренце код болесника са артеријском хипертензијом. У овој студији, према ВМQ скали 41% испитаника је било у категорији адхерентних или вероватно адхерентних особа<sup>21</sup>. Претпостављено је да ће у групи болесника који узимају 3 и више антихипертензива, адхеренца бити бар 20% нижа у односу на болеснике који изимају највише 2 медикамента. Имајући у виду наведено, за снагу студије 0.8, и алфа грешку од 5%, користећи рачунарски програм за Фишеров егзактни тест две независне групе у проспективном праћењу, узорак је прорачунат на укупно 186 испитаника, најмање по 93, у свакој од две групе. Због великог јавног здравственог значаја планиран је и већи број испитаника.

Статистички прорачуни вршени су помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS, верзија 22.0. (*Statistical Package for Social Sciences software (SPSS Inc, version 22.0, Chicago, IL)*) и *Microsoft Excel*. Резултати студије су приказани табеларно и графички у зависности од врсте обележја. Анализа, *Cronbach's alpha (tau-equivalent reliability)*, је спроведена за прикупљене податке у пилот истраживању за процену унутрашње конзистенције упитника (*research instrument*) како би се проценила поузданост превода. *Cronbach's alpha* коефицијенти релибијалности су дефинисани на следећи начин: одличан 0.9; врло добар 0,8-0,89; и адекватан за вредности 0,7 и 0,79. Након интерне процене доследности, изведена је дескриптивна анализа за све варијабле. Категоричне варијабле су представљене у процентима и бројкама, а за континуалне варијабле праћена је средња и стандардна девијација, заједно са графичким приказом за „Кратки Упитник о лековима - 1 (*Brief Medication Questionnaire - BMQ1*)“ одговоре. Добијени подаци у спроведеном истраживању су статистички обрађивани методама дескриптивне статистике. Измерене вредности континуалних варијабли су презентоване као средња вредност ± стандардна девијација док су категоријске варијабле представљене процентуалном заступљеношћу. Статистичка значајност вредности континуалних варијабли испитивана је *Student*-овим Т - тестом, у случају нормалне расподеле варијабли, или алтернативним непараметријским *Mann Whitney*- евим тестом, у случају непостојања нормалне расподеле варијабли, која ће је одређивана употребом *Kolmogorov-Smirnov-og* теста. Испитивање статистички значајне разлике категоријских варијабли вршено је *Hi*-квадрат ( $\chi^2$ ) тестом или *Fisher*-овим тестом код варијабли које нису показале нормалну расподелу. Утицај испитиваних варијабли на посматрани исход анализиран је употребом бинарне логистичке регресије, а ризик је представљен помоћу вредности OR (*odds ratio*) са 95% интервалом поверења. Статистички значајним сматране су вредности резултата нулте хипотезе које су мање од 5% ( $p < 0.05$ ).

# **РЕЗУЛТАТИ**

## 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

### 4.1. ВАЛИДАЦИЈА УПИТНИКА О ЛЕКОВИМА (BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE-ВМQ1)

#### *Поузданост и конзистентност*

Интерна конзистентност упитника као инструмента проверена је израчунавањем Кронбаховог алфа коефицијента (*Cronbach Alfa coefficient*) и анализом интерајтем корелација. Коефицијент интерне конзистенције се показао високим ( $\alpha = 0,85$ ) што говори у прилог поузданости инструмента. Резултати провере конзистентности упитника за свако питање посебно је приказано у Табели 9.

Табела 9. Провера интерне интерајтем конзистентности упитника путем двофакторске анализе

| <b>Питање (Item)</b>  | <i>Прикривање</i> | <i>Прилагођавање</i> | <i>Толерисање</i> |
|---|-------------------|----------------------|-------------------|
| 1. Да ли сте донели Ваше лекове данас?  | <b>0,84</b>       | 0,03                 | -0,06             |
| 2. Колико лекова тренутно користите за лечење повишеног притиска (хипертензије)?                                  | <b>0,79</b>       | -0,01                | -0,04             |
| 3. Који лек тренутно користите за лечење повишеног притиска (хипертензије)?                                       | <b>0,78</b>       | -0,01                | -0,06             |
| 4. Да ли сте престали да узимате неки од лекова за повишен крвни притисак (хипертензију) у протеклих шест месеци? | <b>0,72</b>       | 0,03                 | 0,12              |
| 5. Који лек за повишен крвни притисак сте престали да користите? Који је разлог престанка коришћења?              | <b>0,70</b>       | 0,01                 | 0,08              |
| 6. Колико често Ваш лекар захтева (тражи) да узимате овај лек?  | <b>0,56</b>       | 0,05                 | -0,01             |

|  |             |             |       |
|--|-------------|-------------|-------|
| 7. Шта мислите како Вам овај лек помаже?                             |             |             |       |
| a) Да ли сте узимали овај лек?                                       |             |             |       |
| b) Колико дана сте узимали овај лек?                                 |             |             |       |
| c) Колико дневно сте узимали овај лек?                               | <b>0,38</b> | -0,20       | -0,05 |
| d) Колико сте сваки пут узимали таблета?                             |             |             |       |
| e) Колико пута сте пропустили овај лек?                              |             |             |       |
| 8. Колико је овај лек делотворан за Вас?                             | <b>0,45</b> | 0,11        | -0,01 |
| 9. Колико Вас је узимање овог лека оптеретило?                       | <b>0,51</b> | 0,24        | -0,02 |
| 10. Колико потешкоћа имате са следећим исказима?                     |             |             |       |
| a) Тешко ми је да се сетим свих доза.                                |             |             |       |
| b) Скупо ми је да платим овај лек.                                   |             |             |       |
| c) Тешко ми је да обновим лекове на време.                           |             |             |       |
| d) Још увек имам нежељена деловања услед узимања овог лека.          | 0,20        | <b>0,66</b> | -0,01 |
| e) Бринем о нежељеним деловањима овог лека услед дуготрајне примене. |             |             |       |
| f) Овај лек ми узрокује друге забринутости и тегобе.                 |             |             |       |

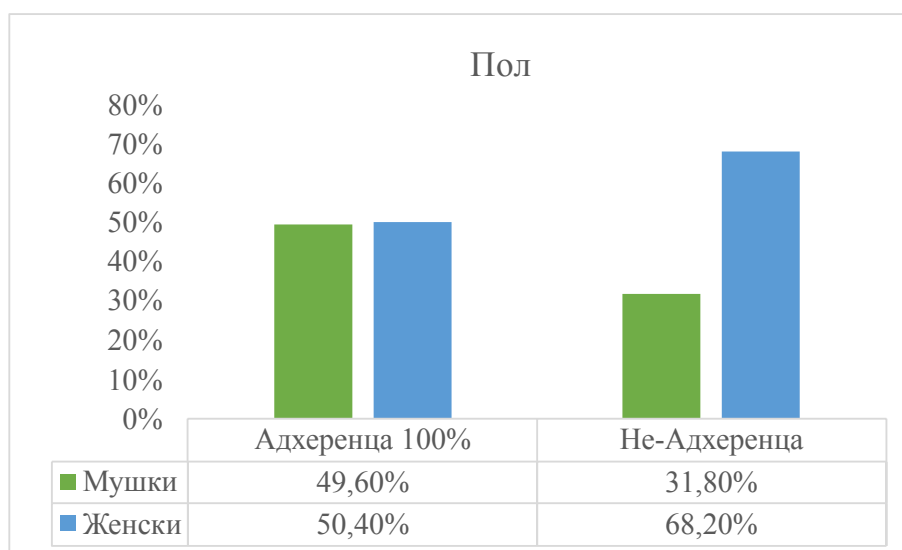
## 4.2. ПРАЋЕЊЕ АДХЕРЕНЦЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХИПЕРТЕНЗИЈОМ

### Пол

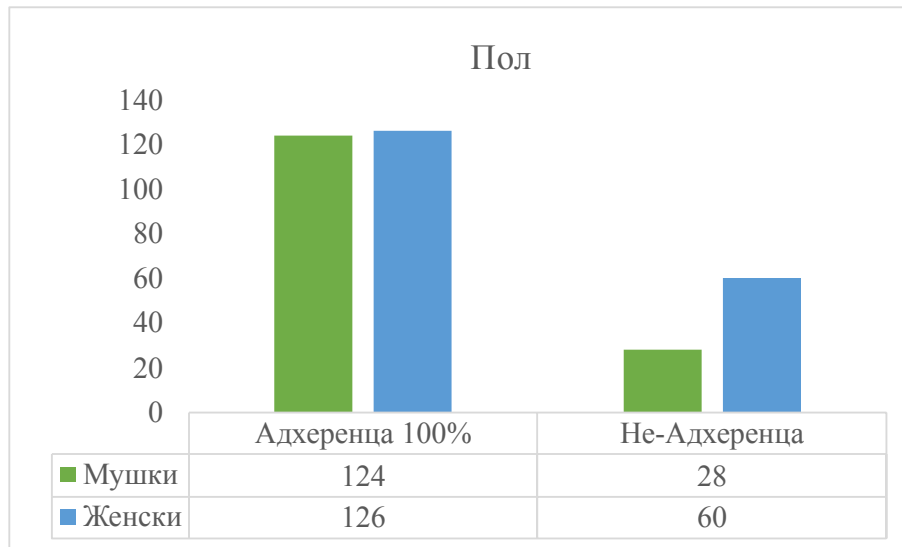
У студију смо укупно укључили 338 пацијената, подељених на случајеве (n=88) односно неадхерентну групу и контролну групу (n=250), као адхерентну групу.

На Графиконима 1 и 2 је приказана дистрибуција испитаника у односу на пол. Особе женског пола су биле доминантне у групи у којој је присутна не-адхеренца.

Графикон 1. Дистрибуција испитаника у односу на пол и присутност адхеренце. Резултати су приказани као учесталост у процентима (%).



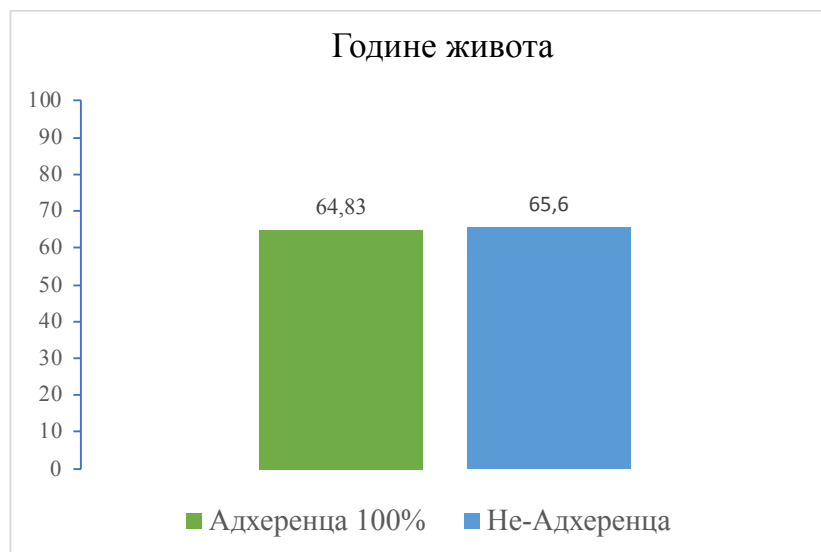
Графикон 2. Дистрибуција испитаника у односу на пол и присутност адхеренце. Резултати су приказани као број испитаника.



### Старост

У погледу старости, средња вредност испитаника у групи са присутном адхеренцом и групи са не-адхеренцом је била слична, и износила је 64,3 и 65,6 (Графикон 3).

Графикон 3. Дистрибуција испитаника у односу старост и присутност адхеренце. Резултати су приказани као аритметичка средина и стандардна девијација.

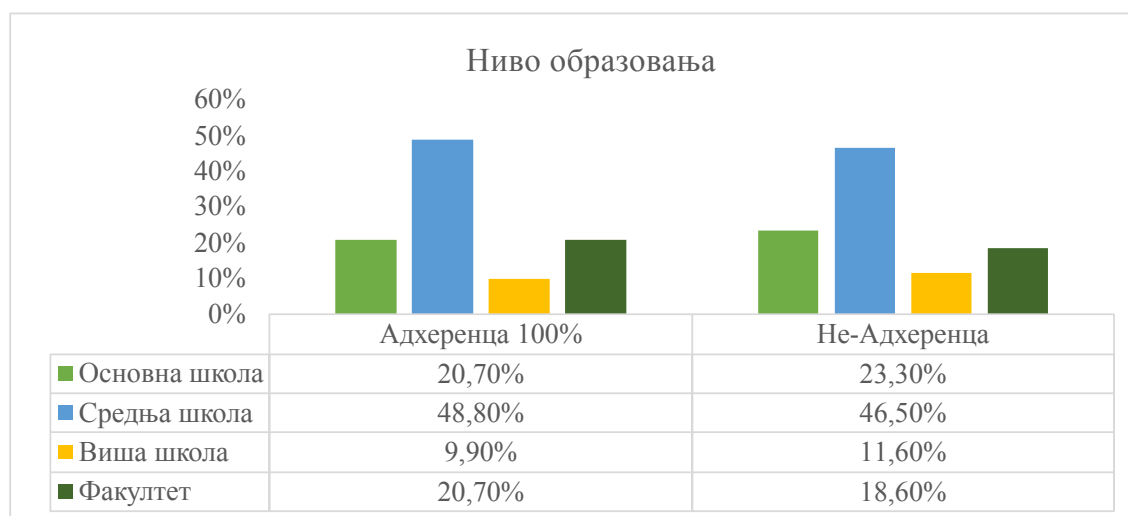




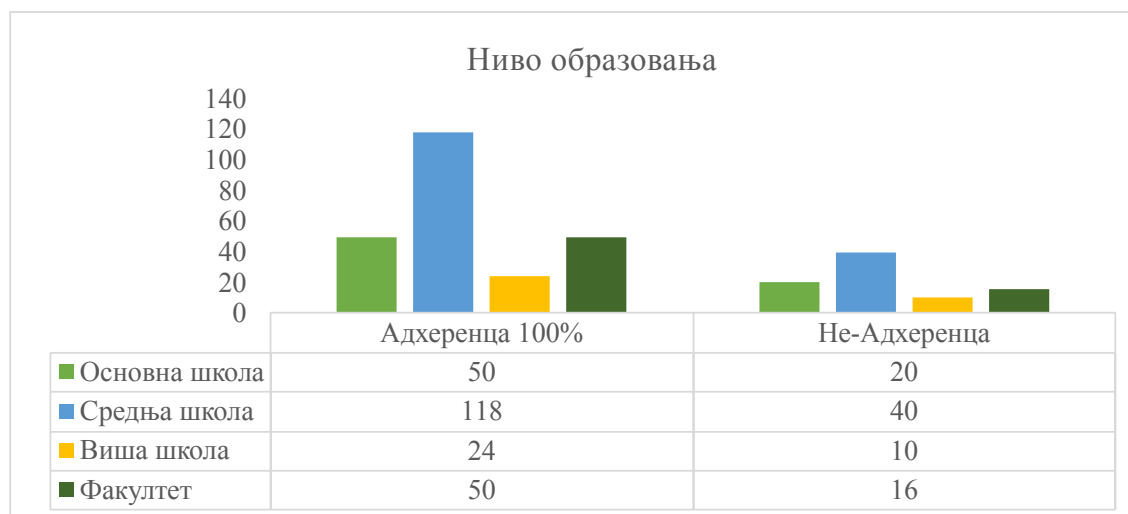
## Ниво образовања

У погледу нивоа образовања, и у једној и другој групи су биле доминантне особе средњег образовања (Графикон 4 и 5).

Графикон 4. Дистрибуција испитаника у односу ниво образовања и присутност адхеренце. Резултати су приказани као учесталост у процентима (%).



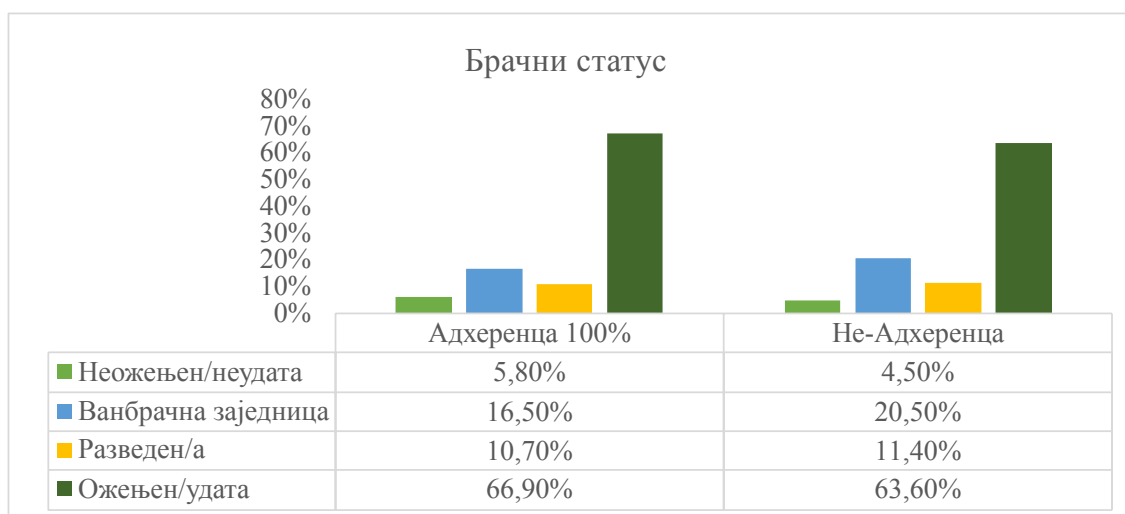
Графикон 5. Дистрибуција испитаника у односу ниво образовања и присутност адхеренце. Резултати су приказани као број испитаника.



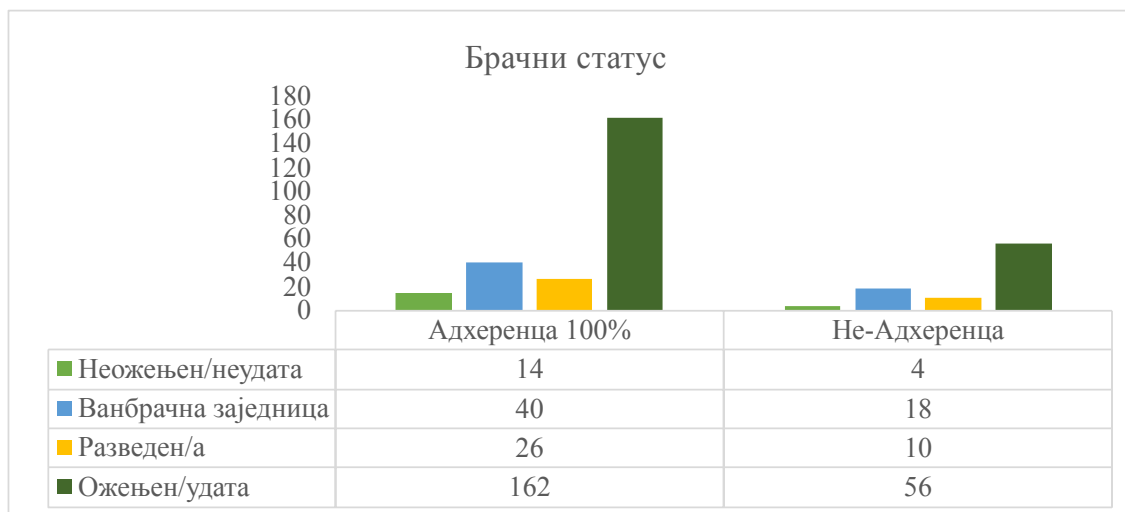
## Брачни статус

У студијској популацији, доминантно су биле присутне особе у брачној заједници (Графикон 6 и 7).

Графикон 6. Дистрибуција испитаника у односу на брачни статус и присутност адхеренце. Резултати су приказани као учесталост у процентима (%).



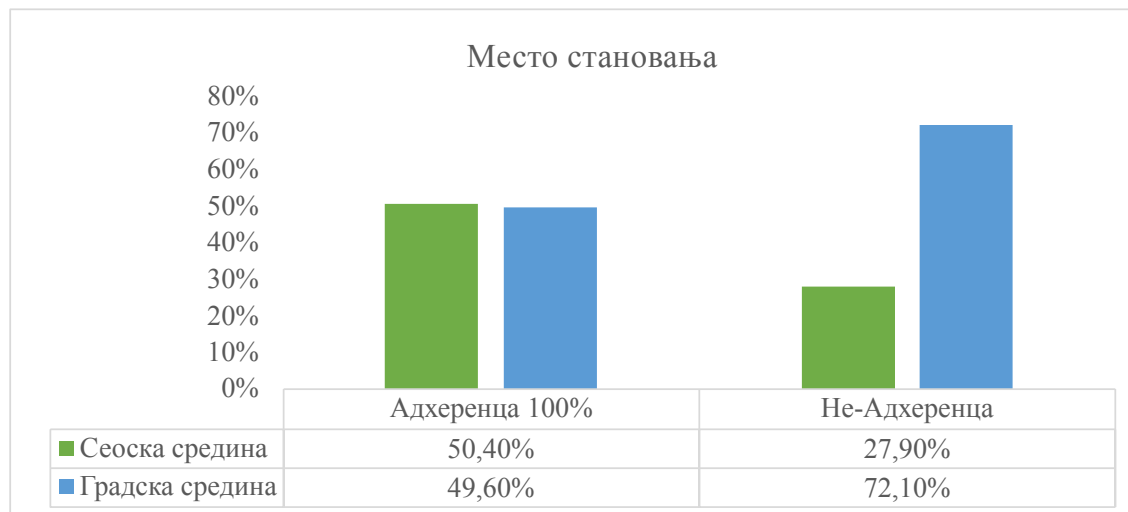
Графикон 7. Дистрибуција испитаника у односу на брачни статус и присутност адхеренце. Резултати су приказани као број испитаника



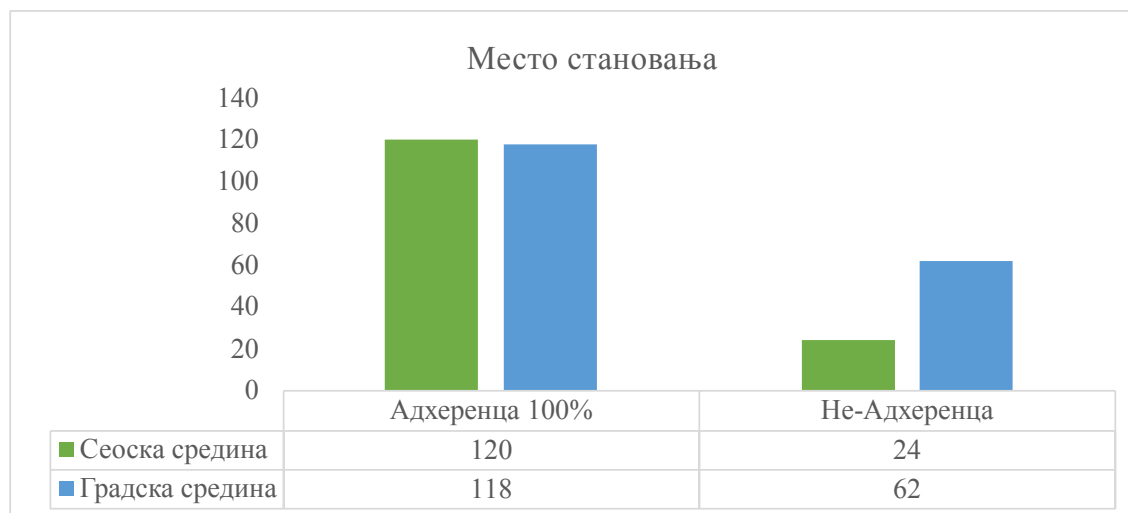
## Место становања

У групи испитаника са неадхеренцом, доминанто су биле присутне особе из градске средине, док у групи особа са адхеренцом, подјенако је био заступљен студијски узорак без обзира на место становања (Графикон 8 и 9).

Графикон 8. Дистрибуција испитаника у односу на место становања и присутност адхеренце. Резултати су приказани као учесталост у процентима (%).



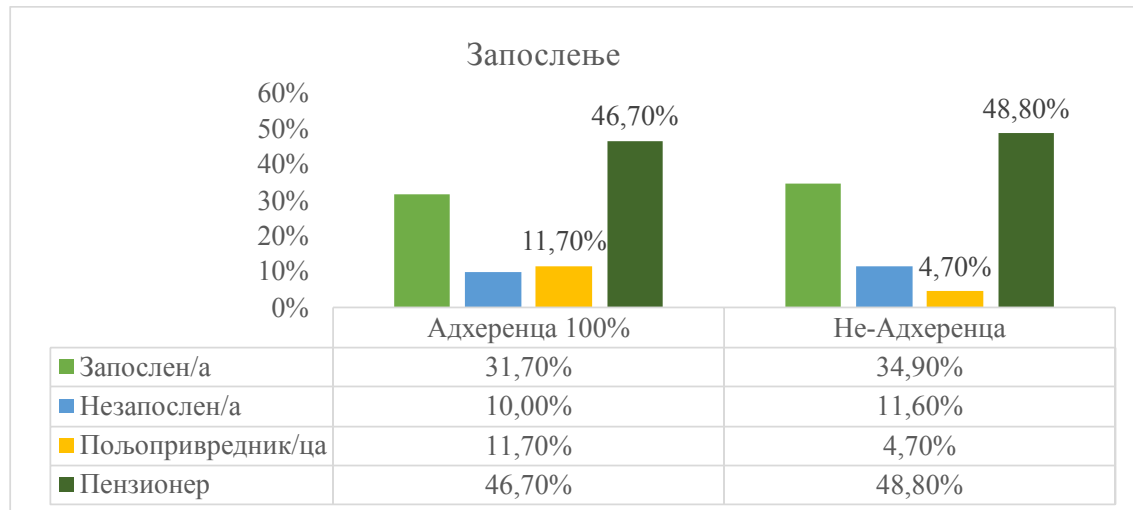
Графикон 9. Дистрибуција испитаника у односу на место становања и присутност адхеренце. Резултати су приказани као број испитаника.



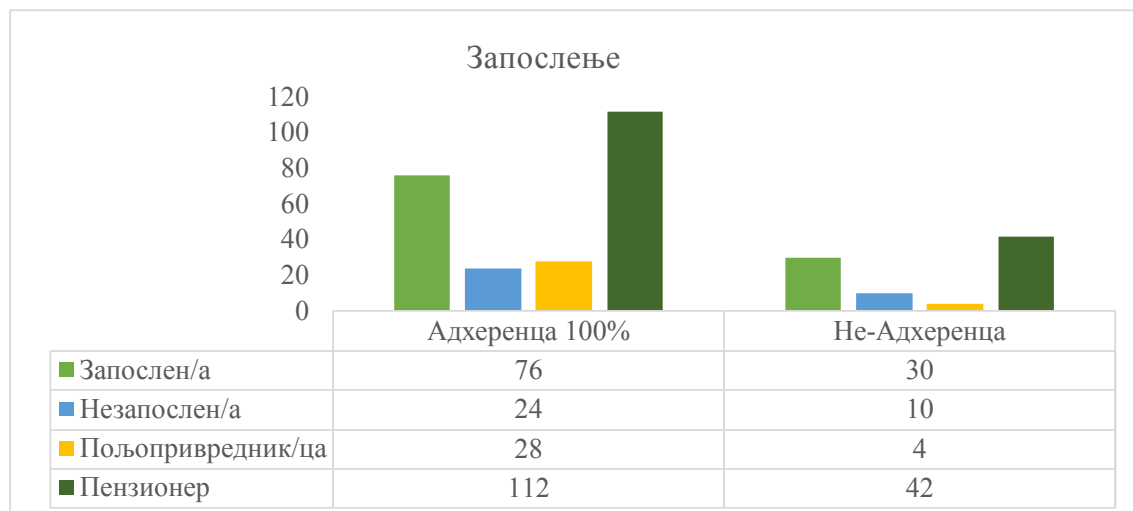
## Запослење

У групи испитаника, најзаступљенији су биле особе у пензији (Графикони 10 и 11).

Графикон 10. Дистрибуција испитаника у односу на запослење и присутност адхеренце. Резултати су приказани као учесталост у процентима (%).



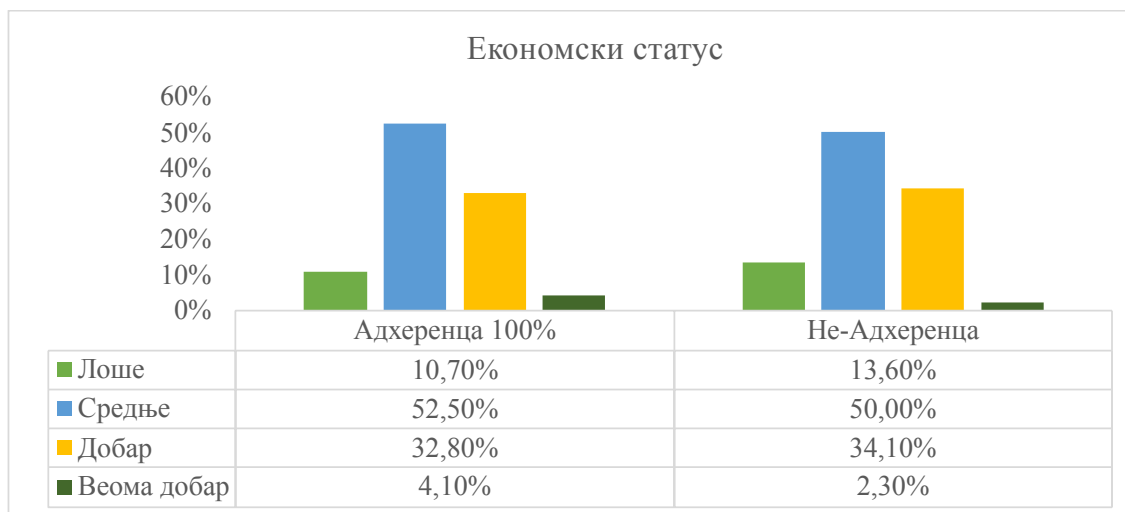
Графикон 11. Дистрибуција испитаника у односу на запослење и присутност адхеренце. Резултати су приказани као број испитаника



## Економски статус

У погледу економског статуса, испитаници средњег и доброг статуса су били преобладајуће заступљени у обе групе (Графикони 12 и 13).

Графикон 12. Дистрибуција испитаника у односу на економски статус и присутност адхеренце. Резултати су приказани као учесталост у процентима (%).



Графикон 13. Дистрибуција испитаника у односу на економски статус и присутност адхеренце. Резултати су приказани као број испитаника



У Табели 10 су приказане социодемографске карактеристике испитаника. Статистички значајно су се разликовали у погледу дистрибуције у односу на пол и места становања.

Табела 10. Социо-демографски подаци испитаника у односу на присуство адхеренце. Резултати су приказани као процентуална учесталост или средња вредност  $\pm$  стандардна девиација

|                        | <b>Адхеренца<br/>100%</b> | <b>Не-Адхеренца</b> | <b>р вредност</b> |
|------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Пол</b>             |                           |                     |                   |
| Мушки                  | 124 (49,6%)               | 28 (31,8%)          | <b>0,006</b>      |
| Женски                 | 126 (50,4%)               | 60 (68,2%)          |                   |
| <b>Године живота</b>   | 64,83 $\pm$ 10,98         | 65,60 $\pm$ 11,66   | 0,592             |
| <b>Ниво образовања</b> |                           |                     |                   |
| Основна школа          | 50 (20,7%)                | 20 (23,3%)          | 0,901             |
| Средња школа           | 118 (48,8%)               | 40 (46,5%)          |                   |
| Виша школа             | 24 (9,9%)                 | 10 (11,6%)          |                   |
| Факултет               | 50 (20,7%)                | 16 (18,6%)          |                   |
| <b>Брачни статус</b>   |                           |                     |                   |
| Неожењен/неудата       | 14 (5,8%)                 | 4 (4,5%)            | 0,831             |
| Ванбрачна заједница    | 40 (16,5%)                | 18 (20,5%)          |                   |
| Разведен/а             | 26 (10,7%)                | 10 (11,4%)          |                   |
| Ожењен/удата           | 162 (66,9%)               | 56 (63,6%)          |                   |
| <b>Место становања</b> |                           |                     |                   |
| Сеоска средина         | 120 (50,4%)               | 24 (27,9%)          | <b>0,001</b>      |
| Градска средина        | 118 (49,6%)               | 62 (72,1%)          |                   |
| <b>Запослење</b>       |                           |                     |                   |
| Запослен/а             | 76 (31,7%)                | 30 (34,9%)          | 0,308             |

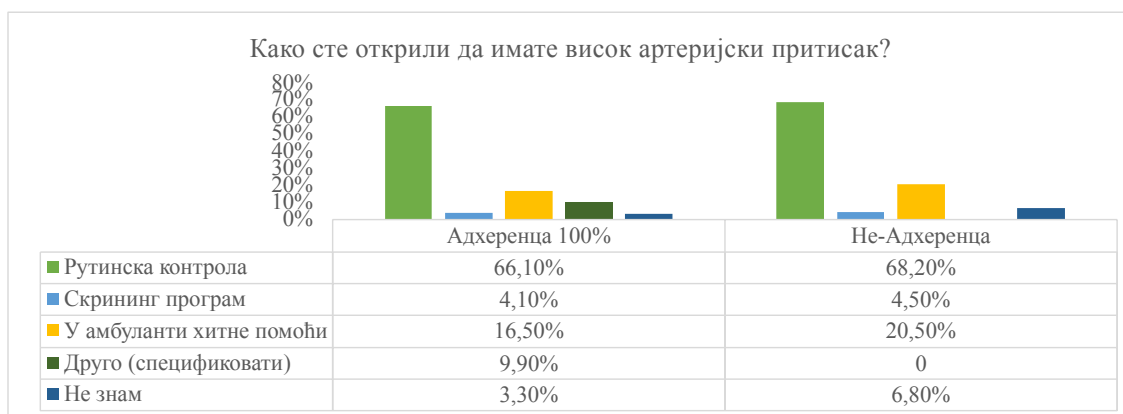
|                         |             |            |       |
|-------------------------|-------------|------------|-------|
| Незапослен/а            | 24 (10,0%)  | 10 (11,6%) |       |
| Пољопривредник/ца       | 28 (11,7%)  | 4 (4,7%)   |       |
| Пензионер               | 112 (46,7%) | 42 (48,8%) |       |
| <b>Економски статус</b> |             |            |       |
| Лоше                    | 26 (10,7%)  | 12 (13,6%) |       |
| Средње                  | 128 (52,5%) | 44 (50,0%) | 0,751 |
| Добар                   | 80 (32,8%)  | 30 (34,1%) |       |
| Веома добар             | 10 (4,1%)   | 2 (2,3%)   |       |

### 4.3. ПОДАЦИ О БОЛЕСТИ

У другом делу истраживања пратили смо параметре који се односе на основну болест испитаника односно хипертензију. Варијабле од интереса укључене у анализу су: број лекова, престанак употребе било ког лека у последњих 6 месеци, режим дозирања, употреба лекова у последњих 7 дана, ефекат лекове, оптерећење узимања лека, проблеме са памћењем режима дозирања, куповину и месечно обнављање лекова, време постављања дијагнозе, тренутну ХТА контролу у односу на прошлу годину, породичну анамнезу ХТА, редовну самоконтролу крвног притиска и да ли је учесник добио информацију од лекара. Нисмо уочили статистички значајне разлике у процени прикупљања информација, самоконтроле крвног притиска, времена постављања дијагнозе и престанка употребе неког од лекова у последњих 6 месеци. Показало се да се све остале варијабле значајно разликују између група (Графикони 14-22, Табела 11).

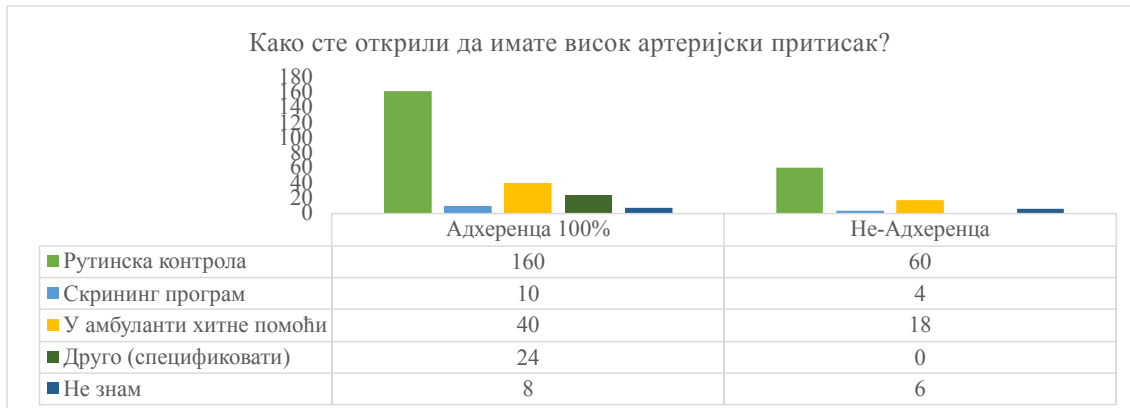
#### Питање 1: Како сте открили да имате висок артеријски притисак?

Графикон 14. Дистрибуција одговора (%) испитаника у односу на присутност адхеренце.



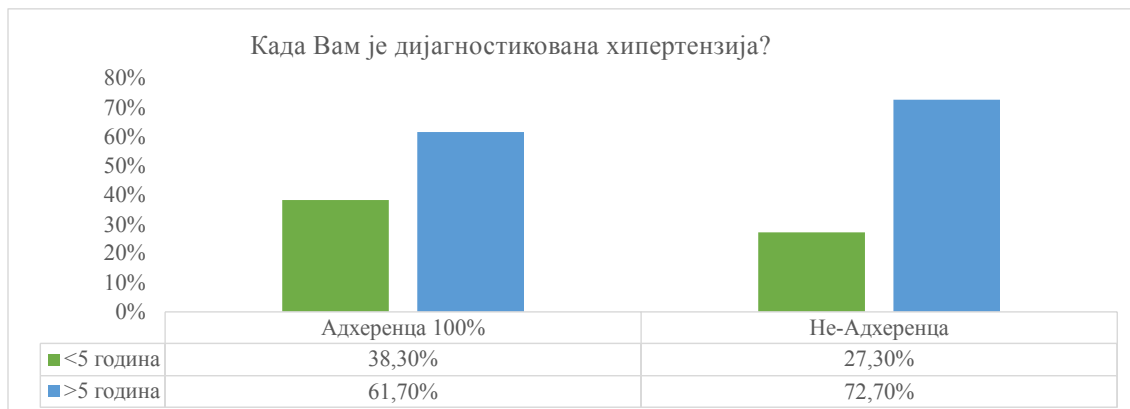


Графикон 15. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце.

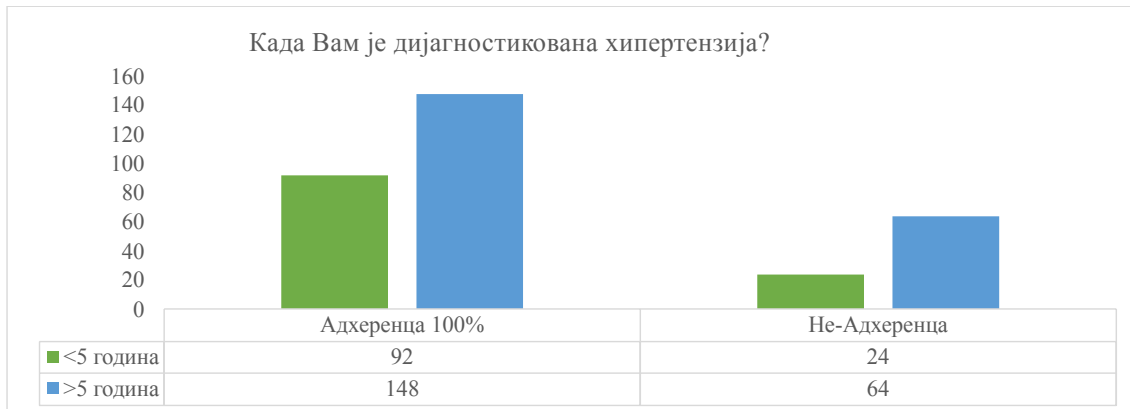


## Питање 2: Када Вам је дијагностикована хипертензија?

Графикон 16. Дистрибуција одговора (%) испитаника у односу на присутност адхеренце.

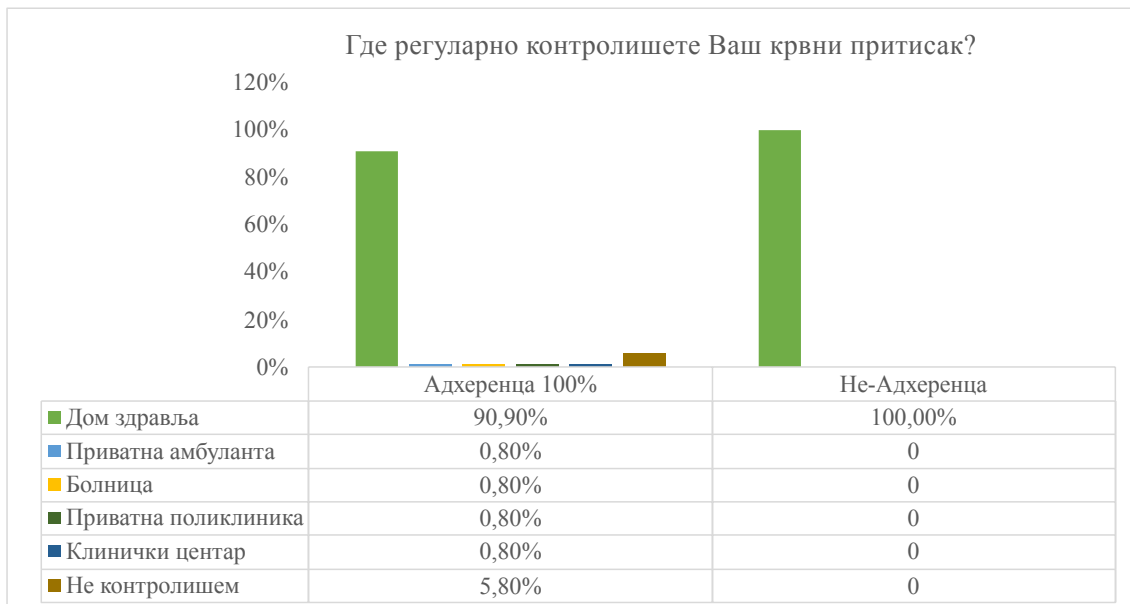


Графикон 17. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце.



### Питање 3: Где регуларно контролишете Ваш крвни притисак?

Графикон 17. Дистрибуција одговора (%) испитаника у односу на присутност адхеренце.

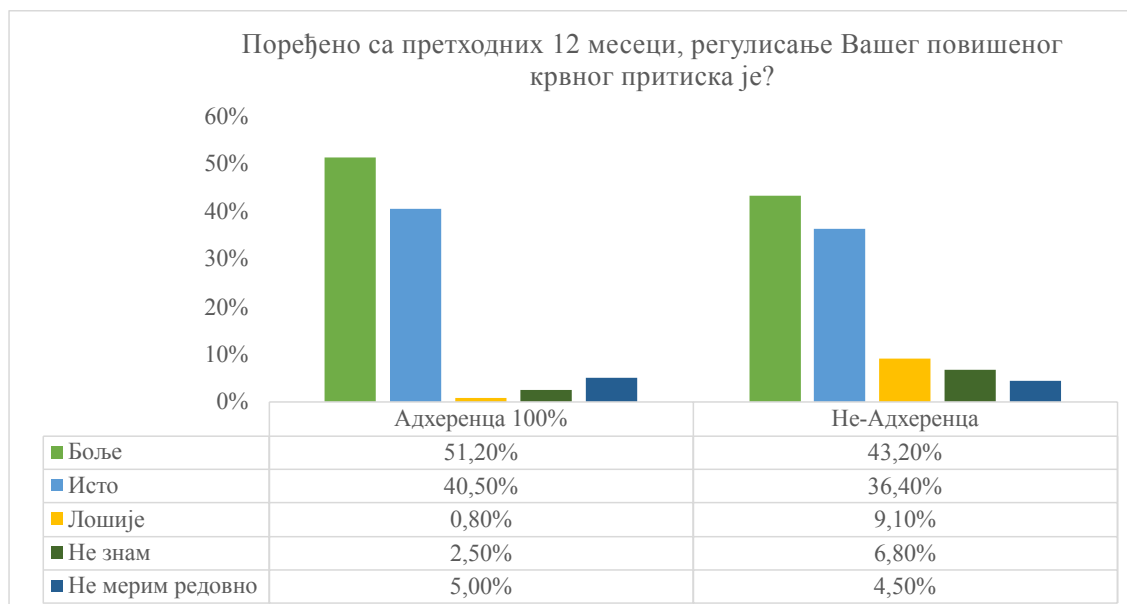


Графикон 18. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце.

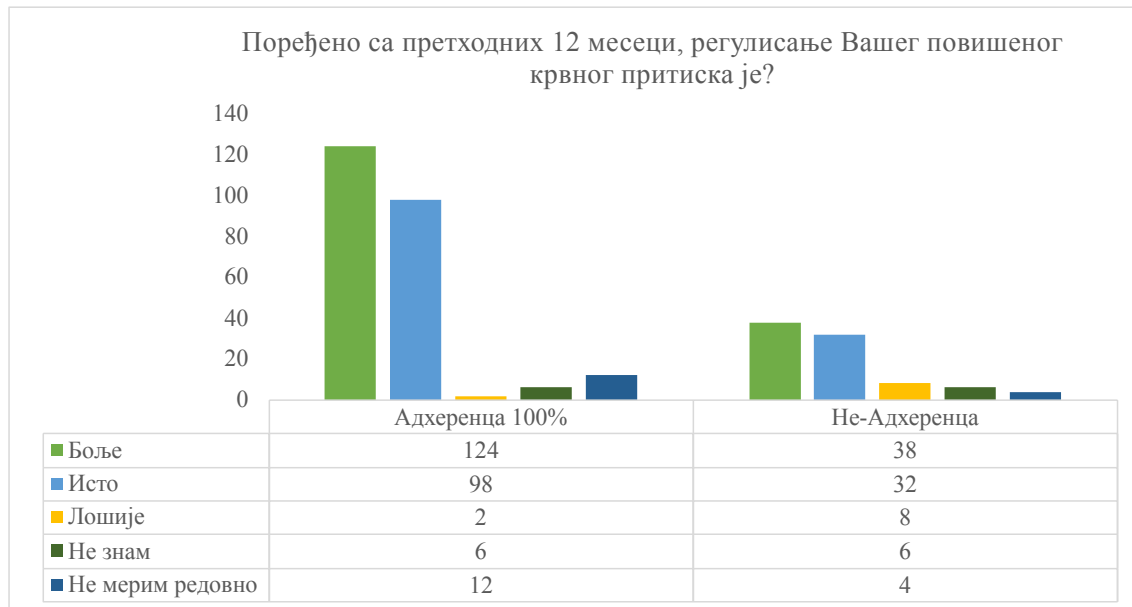


**Питање 4: Поређено са претходних 12 месеци, регулисање Вашег повишеног крвног притиска је?**

Графикон 19. Дистрибуција одговора (%) испитаника у односу на присутност адхеренце.

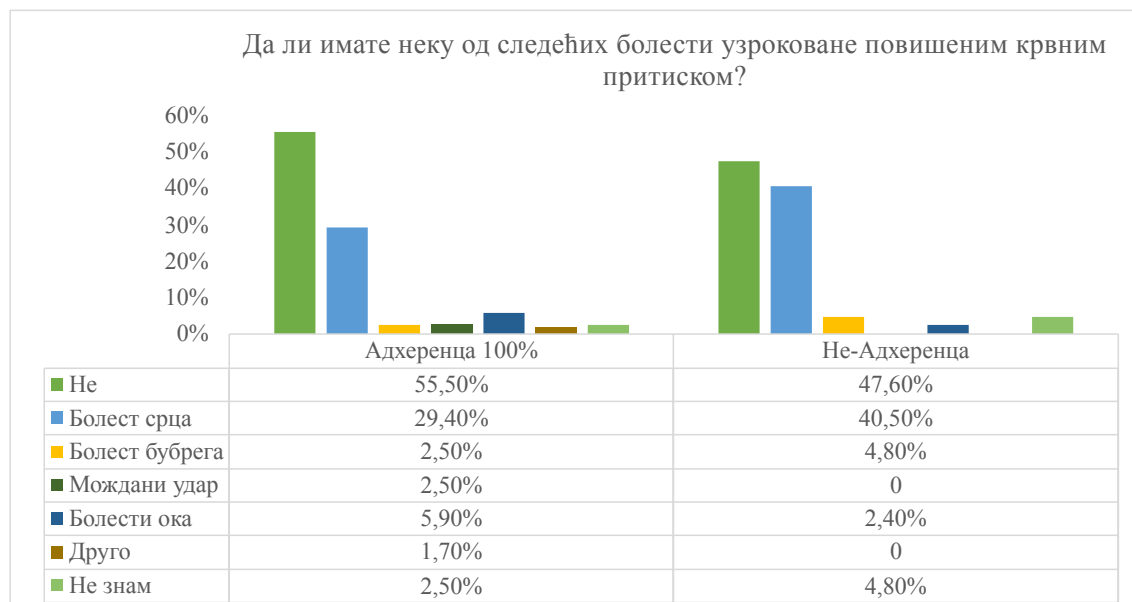


Графикон 20. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце.



**Питање 5: Да ли имате неку од следећих болести узроковане повишеним крвним притиском?**

Графикон 21. Дистрибуција одговора (%) испитаника у односу на присутност адхеренце.



Графикон 22. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце.



Табела 11. Параметри везани за прописану терапију и контролу болести. Резултати су приказани као учесталост у процентима (%)

|  | Адхеренца<br>100% | Неадхеренца | р<br>вредност |
|--|-------------------|-------------|---------------|
| <b>Како сте открили да имате висок артеријски притисак</b> |                   |             |               |
| Рутинска контрола  | 160 (66,1%)       | 60 (68,2%)  | <b>0,024</b>  |
| Скрининг програм   | 10 (4,1%)         | 4 (4,5%)    |               |
| У амбуланти хитне помоћи                                   | 40 (16,5%)        | 18 (20,5%)  |               |
| Друго (спецификовати)                                      | 24 (9,9%)         | -           |               |
| Не знам  | 8 (3,3%)          | 6 (6,8%)    |               |
| <b>Када Вам је дијагностикована хипертензија?</b>          |                   |             |               |

|  |             |             |       |
|--|-------------|-------------|-------|
| <5 година  | 92 (38,3%)  | 24 (27,3%)  | 0,084 |
| >5 година  | 148 (61,7%) | 64 (72,7%)  |       |
| Где регуларно контролишете Ваш крвни притисак?                                   |             |             |       |
| Дом здравља  | 220 (90,9%) | 88 (100,0%) | 0,014 |
| Приватна амбуланта   | 2 (0,8%)    | -           |       |
| Болница  | 2 (0,8%)    | -           |       |
| Приватна поликлиника   | 2 (0,8%)    | -           |       |
| Клинички центар  | 2 (0,8%)    | -           |       |
| Не контролишем   | 14 (5,8%)   | -           |       |
| Поређено са претходних 12 месеци, регулисање Вашег повишеног крвног притиска је? |             |             |       |
| Боље   | 124 (51,2%) | 38 (43,2%)  | 0,001 |
| Исто   | 98 (40,5%)  | 32 (36,4%)  |       |
| Лошије   | 2 (0,8%)    | 8 (9,1%)    |       |
| Не знам  | 6 (2,5%)    | 6 (6,8%)    |       |
| Не мерим редовно   | 12 (5,0%)   | 4 (4,5%)    |       |
| Да ли имате неку од следећих болести узроковане повишеним крвним притиском?      |             |             |       |
| Не   | 132 (55,5%) | 40 (47,6%)  | 0,049 |
| Болест срца  | 70 (29,4%)  | 34 (40,5%)  |       |
| Болест бубрега   | 6 (2,5%)    | 4 (4,8%)    |       |
| Мождани удар   | 6 (2,5%)    | -           |       |
| Болести ока  | 14 (5,9%)   | 2 (2,4%)    |       |
| Друго  | 4 (1,7%)    | -           |       |
| Не знам  | 6 (2,5%)    | 4 (4,8%)    |       |

#### **4.4. КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ИСПИТАНИКА СА ХИПЕРТЕНЗИЈОМ**

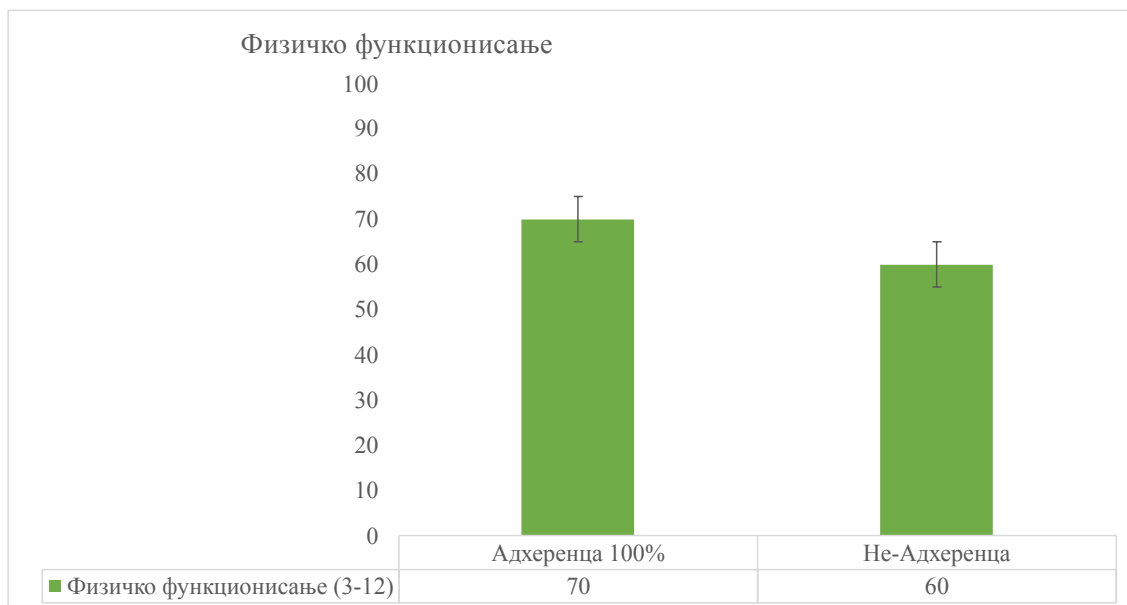
Да бисмо проценили квалитет живота у вези са здрављем и да бисмо утврдили потенцијалне разлике између не-адхерентне и адхерентне групе, користили смо упитник СФ-36 као инструмент мерења. Садржи 36 питања подељених у осам домена. Просечне вредности два домена – енергија/умор и бол биле су статистички различите између посматраних група. Минимални скор је био 42,6 у групи случајева за домен - Ограничења улоге због физичког здравља, док је максимална вредност била 67,1 и забележена је у контролној групи за домен - Социјално функционисање. Сви остали резултати су приказани у Табели 12.

Све вредности наведених варијабли су коришћене за анализу потенцијалних предиктора непридржавања. Спровели смо униваријантну бинарну логистичку регресију и открили десет фактора који могу бити повезани са нивоом придржавања: пол, место боравка, број лекова, оптерећење лека, проблеми са памћењем режима дозирања, породична историја високог притиска и физичка функционисање, енергија/умор и опште здравље као домени квалитета живота у вези са здрављем процењени путем СФ-36 упитника. Остале вредности униваријантне регресије приказане су у Табели 13.

Након извођења мултиваријантне бинарне логистичке регресије одређена су четири независна предиктора непридржавања, са максималном вредношћу односа шансе од 3,713 за променљиву резиденцију (Табела 13).

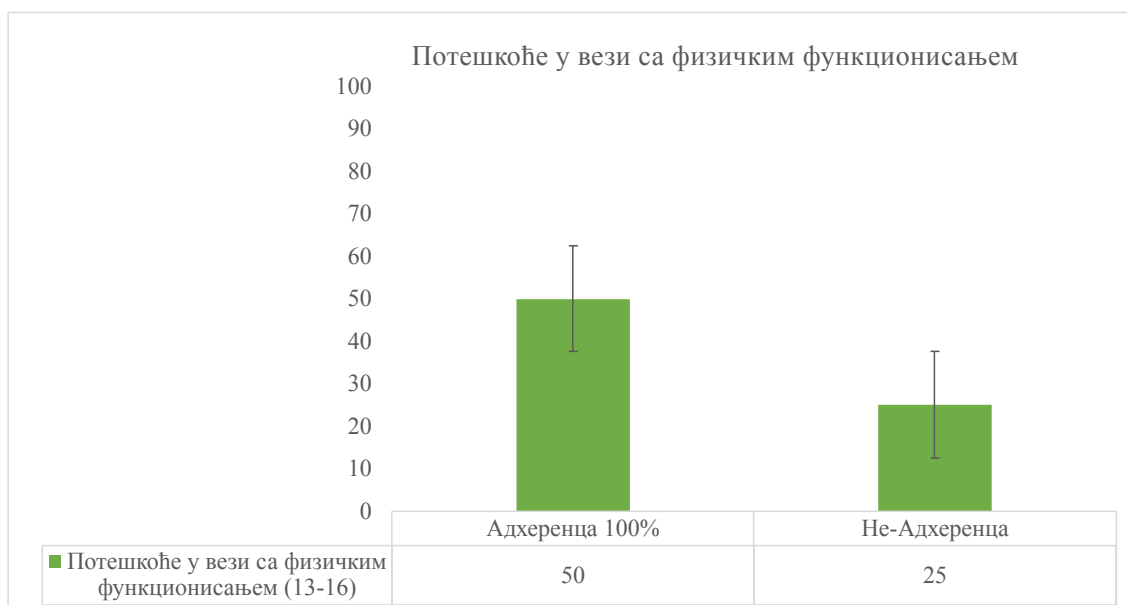
#### **Физичко функционисање**

Графикон 23. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце у домену



### Потешкоће у вези са физичким функционисањем

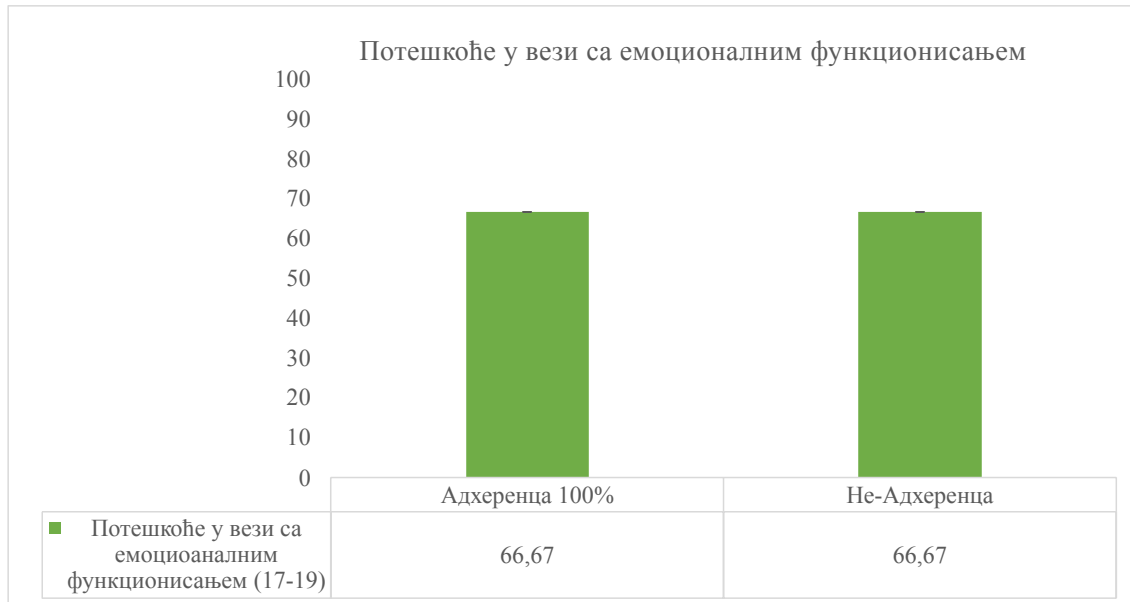
Графикон 24. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце у домену





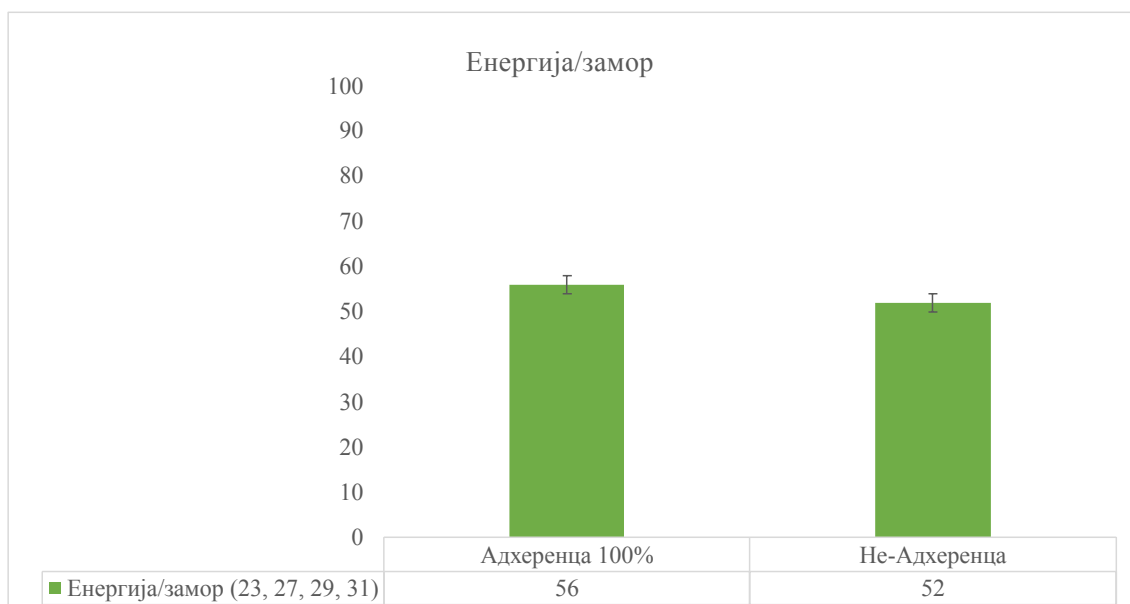
## Потешкоће у вези са емоционалним функционисањем

Графикон 25. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце у домену



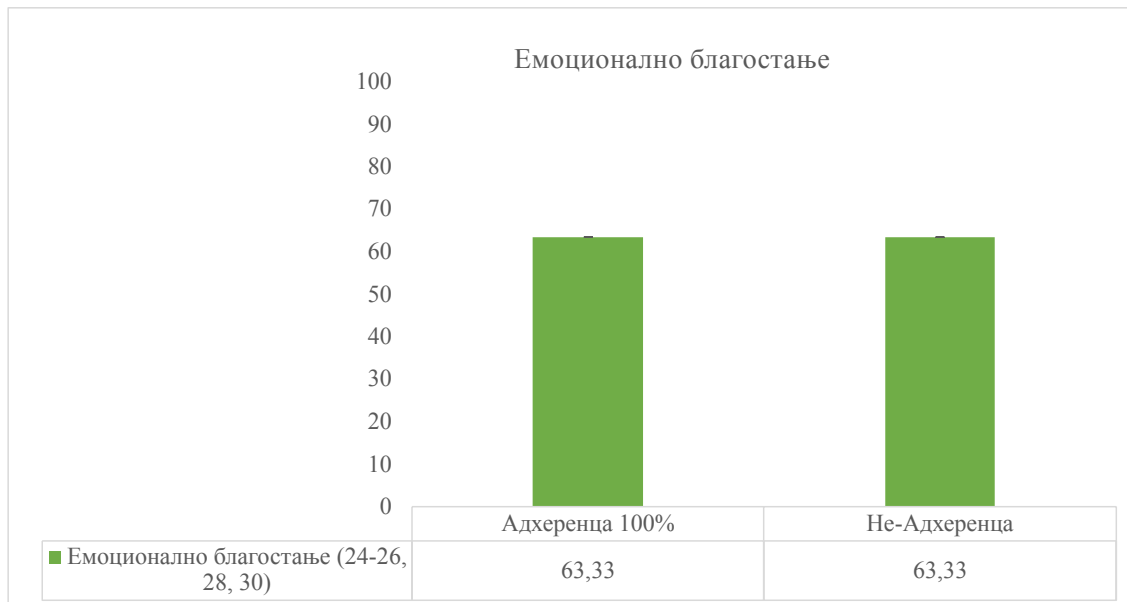
## Енергија/замор

Графикон 26. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце у домену



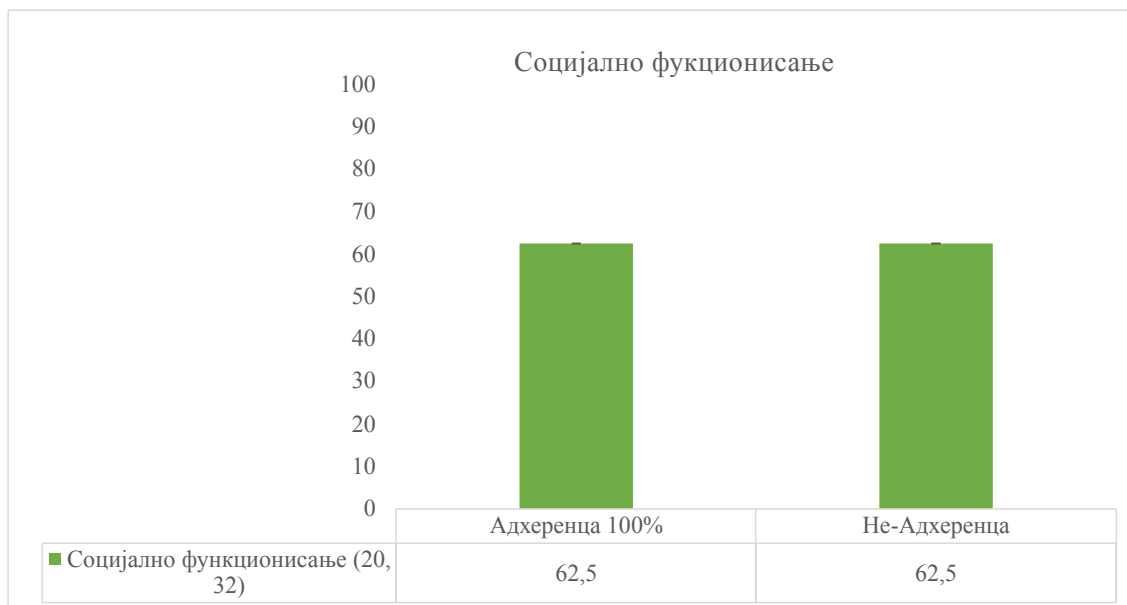
### Емоционално благостање

Графикон 27. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце у домену



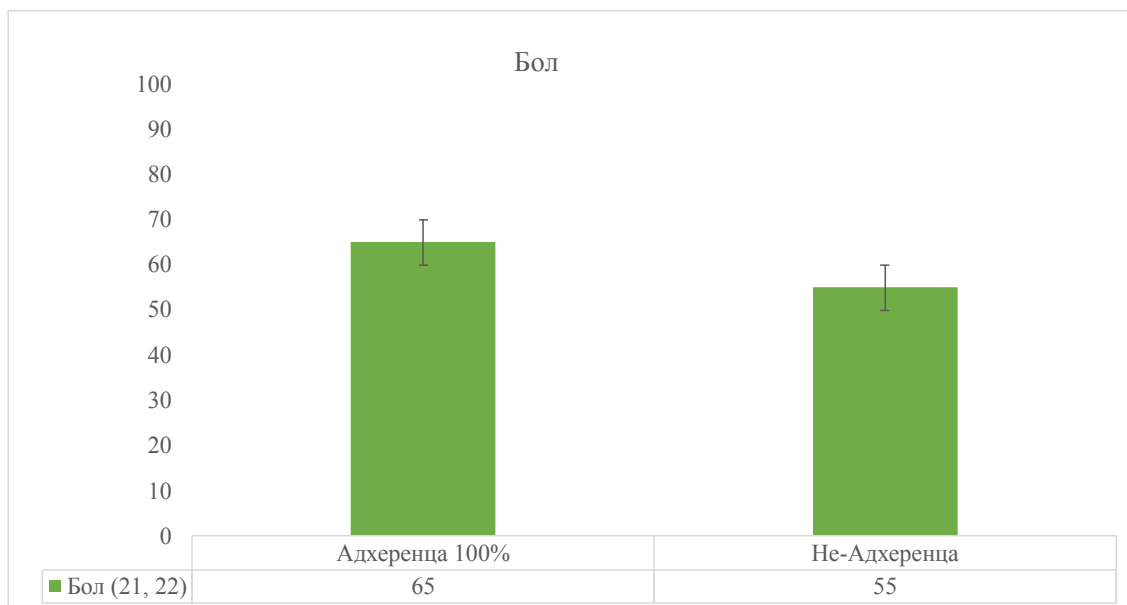
### Социјално функционисање

Графикон 28. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце у домену



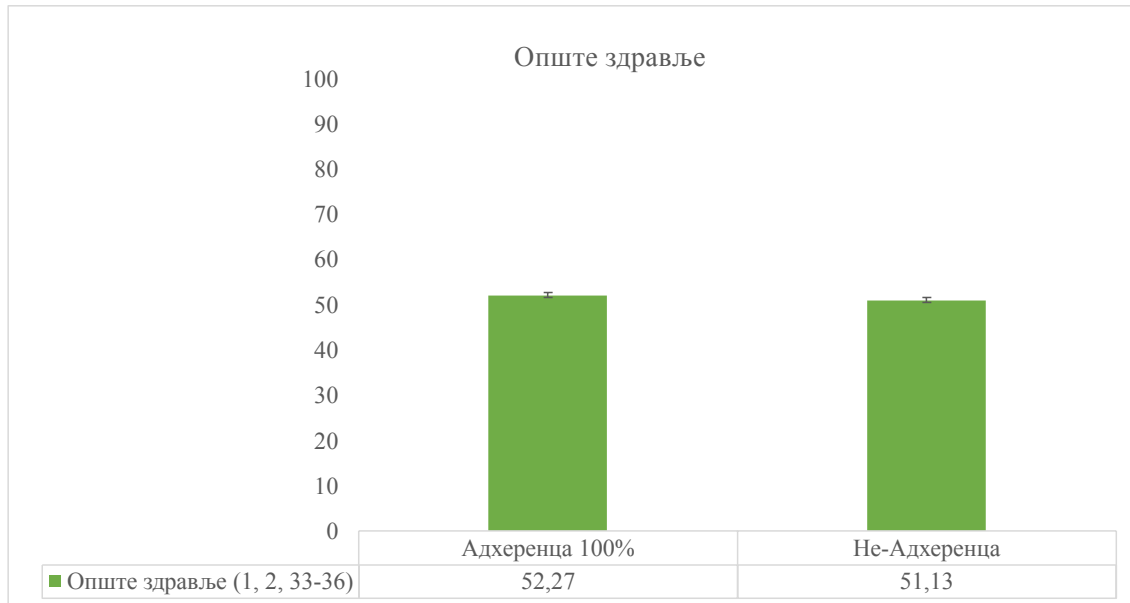
## Бол

Графикон 29. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце у домену



## Опште здравље

Графикон 30. Дистрибуција одговора (број) испитаника у односу на присутност адхеренце у домену



Табела 12. Параметри квалитета живота у односу на присутност адхеренце

|   | Адхеренца 100%      | Не-адхеренца        | р вредност |
|---|---------------------|---------------------|------------|
| Физичко функционисање (3-12)                            | 70,00 (50,00-89,17) | 60,00 (16,25-88,75) | 0,108      |
| Потешкоће у вези са физичким функционисањем (13-16)     | 50,00 (0,00-100,00) | 25,00 (0,00-100,00) | 0,769      |
| Потешкоће у вези са емоционалним функционисањем (17-19) | 66,67 (0,00-100,00) | 66,67 (0,00-100,00) | 0,998      |
| Енергија/замор (23, 27, 29, 31)                         | 56,00 (44,00-68,00) | 52,00 (32,00-68,00) | 0,058      |
| Емоционално благостање (24-26, 28, 30)                  | 63,33 (53,00-80,83) | 63,33 (50,50-83,33) | 0,780      |
| Социјално функционисање (20, 32)                        | 62,50 (50,00-87,50) | 62,50 (40,62-84,37) | 0,323      |
| Бол (21, 22)  | 65,00 (45,00-82,50) | 55,00 (45,00-77,50) | 0,083      |
| Опште здравље (1, 2, 33-36)                             | 52,27 (38,64-66,48) | 51,13 (27,84-65,34) | 0,057      |

Табела 13. Регресиона анализа

|                 | Univariate regression | р вредност       | Multivariate regression | р вредност   |
|-----------------|-----------------------|------------------|-------------------------|--------------|
| Број лекова     | 1,522 (1,196-1,936)   | <b>0,001</b>     | 1,553 (1,203-2,004)     | <b>0,001</b> |
| Пол             | 2,109 (1,263-3,521)   | <b>0,004</b>     | 1,911 (1,107-3,300)     | <b>0,020</b> |
| Место становања | 2,627 (1,538-4,487)   | <b>&lt;0,001</b> | 2,654 (1,521-4,634)     | <b>0,001</b> |

# ДИСКУСИЈА

## 5. ДИСКУСИЈА

Генерални циљ овог истраживања био је анализа фактора који доприносе/ометају адхеренцу код пацијената на хроничној терапији антихипертензивима и уопште у случају примене лекова код пацијената са хипертензијом (196).

Повишен крвни притисак (БП) је један од водећих узрока развоја великих кардиоваскуларних догађаја и још увек представља велики изазов за јавно здравље широм света (197-201). Процењено је да је глобална преваленција високог крвног притиска 31,1% (202) и да ће укупан број особа са хипертензијом 2025. године бити око 1,56 милијарди (203). Број ових стрпљења у Централној и Источној Европи је преко 150 милиона, са прогресивном чешћом појавом међу људима од 60 година и старијим (204) и са све већом учесталошћу у земљама са ниским до средњим приходима (205) као што су нпр. Република Србија. Ипак, иако је ефикасност опција антихипертензивног лечења добро утврђена, циљни нивои крвног притиска постижу само 40 до 50% пацијената (206).

Глобална епидемија хипертензије је и даље неконтролисана и хипертензија остаје водећи узрок смрти од незаразних болести широм света (207). Субоптимално придржавање, што укључује неуспех у започињању фармакотерапије, узимање лекова онолико често колико је прописано и дуготрајно истрајање на терапији, добро је препознат фактор који доприноси слабој контроли крвног притиска код хипертензије. Неколико категорија фактора, укључујући демографске, социо-економске, пратеће здравствено-бихејвиоралне услове, факторе везане за терапију, здравствени тим и системске факторе, као и факторе пацијената, повезани су са непридржавањем. Разумевање категорија фактора који доприносе непридржавању је корисно у управљању непридржавањем. Код пацијената са високим ризиком од великих штетних кардиоваскуларних исхода, електронски и биохемијски мониторинг је користан за откривање неадхеренције и за побољшање адхеренције. Повећање доступности и приступачности ових прецизнијих мера придржавања представља будућу прилику да се оствари више доказаних предности лекова заснованих на доказима. У недостатку нових антихипертензивних лекова, важно је да здравствени радници усредсреде своју пажњу на то како да раде боље са лековима које имају. Ово је разлог зашто су недавне смернице наглашавају важну потребу да се адресира придржавање лекова као главно питање у лечењу хипертензије (208-220).

Један од главних фактора повезаних са неконтролисаним крвним притиском је слабо придржавање антихипертензивних лекова (221, 222). Сходно томе, скоро 75% хипертоничара не постиже оптималну контролу крвног притиска и терапијског циља (223-230). Придржавање се може дефинисати као степен у којем понашање особе у вези са свакодневним узимањем лекова одговара договореним препорукама лекара (231). Ово може бити велики изазов када се лек користи као дуготрајна терапија, а не као краткорочна опција за ублажавање симптома, као што је хронична болест – примарно или секундарна хипертензија (232).

Многе дефиниције усклађености или адхеренције могу се наћи у литератури пре него што је Светска здравствена организација (СЗО) објавила прву званичну дефиницију адхеренције 2003. године (233). За разлику од претходних, она није била ограничена на терапију лековима и обухватала је све аспекте болести. управљање као

што су исхрана и промене начина живота. Дакле, придржавање је дефинисано као степен у којем понашање особе која узима лекове, прати дијету и мења начин живота одговара договореним препорукама лекара. Године 2009. одржан је консензус састанак о адхеренцији који је окупио >80 особа различитих професионалних хоризоната, али сви укључени у негу пацијената са лековима. Овај консензус састанак резултирао је новом таксономијом објављеном 2012. године.<sup>19</sup> У овој публикацији, аутори разликују процесе, као што су придржавање лекова и управљање адхеренцијом, од дисциплине која проучава ове процесе, односно науку у вези са адхеренцијом. Према овом консензусу, придржавање лекова је процес који карактеришу 3 главне компоненте: почетак, примена и прекид. Почетак је време од рецепта до узимања прве дозе лека. У клиничким студијама, 4% до 5% пацијената никада не започне са лечењем, упркос чињеници да су прихватили да буду укључени у студију (233, 234). У клиничкој пракси, чини се да је неиницијација много чешћа са бројкама >20% код пацијената који су лечени због хипертензије, али и код оних који се лече од дијабетес мелитуса или дислипидемије (235). Међутим, овај феномен може значајно да варира у зависности од земље и приступа лековима.

Из перспективе пацијента, непридржавање се може поделити у две категорије: намерно и ненамерно (236-240). Пацијенти који се намерно не придржавају терапије не прихватају дијагнозу и/или предложени третман, или ови пацијенти нису у могућности да купе лекове због ниских прихода. Ненамерни пацијенти који се не придржавају лекова могу једноставно да забораве да узму лекове, или ова врста непридржавања може бити повезана са пацијентовим емоционалним стањем, уверењима и забринутосту у вези са болешћу и лековима (241). У претходним извештајима истичу се различити фактори повезани са обе врсте непридржавања: демографске карактеристике пацијената – старост, образовање, брачни статус, социоекономски услови и немогућност куповине лекова (242), депресија, несаница, когнитивни поремећаји (243), присуство коморбидитета (244), компликоване опције лечења – режим дозирања, број лекова, промене у лечењу (245), знање пацијента о хипертензији и релевантним лековима (246), вишеструке дневне дозе, нежељена дејства лека (247) и др. Сви познати фактори могу се поделити у пет главних домена: социоекономски, здравствени, везан за болест, терапију и пацијент (248).

Претпоставили смо да би многи фактори повезани са пацијентима могли бити снажан предиктор придржавања или непридржавања код хипертензивних пацијената. Унапређење раног препознавања и предвиђања свих фактора ризика, требало би да буде важна чињеница у лечењу хипертоничара.

Главни циљ ове студије је процена могућих фактора повезаних са лошим придржавањем лекова код пацијената са хипертензијом.

Обим овог истраживања је био да се утврде потенцијални фактори ризика за непридржавање антихипертензивне терапије. Потврдили смо четири независна предиктора непридржавања лека – број лекова, насељено место – село/град, проблеми са памћењем режима дозирања и енергија/умор. Приметили смо скоро 2 пута повећање шансе за непридржавање лека са сваким додатним леком. У нашој анализи имали смо пацијенте који су истовремено узимали 1 до 6 лекова (није било пацијената који су узимали 5 лекова).

Основна разлика је установљена између пацијената који су узимали 3 и 4 лека (Табела 11). Овај налаз подржава хипотезу да је полифармација потенцијални фактор



ризика за непридржавање, као што је описано у претходним студијама (249-255). За разлику од наше индиректне методе за процену неадхеренције, аутори поменутог истраживања су ову повезаност потврдили коришћењем биохемијске анализе крви и урина као директне методе за процену неадхеренције. Ретроспективно кохортно истраживање, спроведено на преко 5000 учесника, такође је потврдило утицај полифармације на непридржавање. Ризик од непридржавања терапије био је 5,22 пута већи у групи пацијената који су узимали 3 или више лекова<sup>19</sup>, што је слично броју лекова (3 и 4) које је узимала група пацијената која је показала главне разлике у нашим резултатима (Табела 11). Иако су неки аутори сугерисали да би ниво придржавања лека био исти, без обзира на то да ли пацијент узима један, два или три лека (256) или је пријавио побољшано придржавање како се број лекова повећава (257), наши резултати се могу сматрати јаким доказом утицаја броја лекова на непридржавање.

Други независни предиктор непридржавања у нашој студији био је подручје становања. Открили смо да живот у граду има 3.713 пута већи ризик од непридржавања него код становања на селу. Преваљенција испитаника који живе у граду била је 72,1% у групи случајева и 49,6% у контролној групи (Табеле 11, 12). Веза између боравка и придржавања лекова је контроверзна. Потврђено је да пацијенти који су живели у урбаним срединама имају два пута или чак шест пута више шансе да се придржавају антихипертензивних лекова у односу на оне који живе у руралним срединама, док остали.

Наша анализа је показала да је заборавност режима дозирања повезана са лошом адхеренцијом са скоро 2 пута већим ризиком (Табела 13). Учесници су пријавили да имају проблема са памћењем режима дозирања су групе са најзначајнијом уоченом разликом – (Табела 12) са стандардизованим резидуалним вредностима од 2,7 и 1,9 (подаци нису приказани).

Претходне студије (258-268) су указале такође на значај адхеренце код пацијената са хипертензијом и на терапији антихипертензива. Студија у Етиопији, бавила се истраживањем степена адхеренце код испитаника са исхемијском болешћу. Међу 280 пацијената са хипертензијом, 61,8% учесника студије је било адхерентно терапији. Више од половине (53,2%) учесника били су мушкарци, а средња старост учесника била је  $55,0 \pm 12,7$  година. Коморбидитет (AOR = 0,083, 95% CI = 0,033–0,207,  $p < 0,001$ ), унос алкохола (AOR = 0,011, 95% CI = 0,002–0,079,  $p < 0,001$ ), бесплатно добијање лекова A20, 09 (05). % CI = 0,003–0,117,  $p < 0,001$ ), и комбинација антихипертензивних лекова (AOR = 0,32, 95% CI = 0,144–0,712,  $p < 0,005$ ) били су обрнуто повезани са придржавањем антихипертензивних лекова.

Придржавање терапији је кључно за успешну контролу хипертензије за многе пацијенте. Међутим, само 51% Американаца на пример који се лече од хипертензије следи савете својих здравствених радника када је у питању њихова дуготрајна терапија лековима (269-275).

Висок степен адхеренце антихипертензивних лекова је повезано са већим изгледима за контролу крвног притиска, али непридржавање кардиопротективних лекова повећава ризик од смрти пацијента са 50% на 80% (276-281).

Као здравствени радник, сваки појединац може утицати на пацијенте да узимају лекове како је прописано. Ефикасна двосмерна комуникација је критична; у ствари, то удвостручује шансе да пацијенти правилно узимају лекове (282, 283).

Приликом процене здравственог квалитета живота пацијената са хипертензијом и могућности повезаности са нивоом адхеренције, открили смо само енергетски/уморни домен СФ-36 са значајним утицајем (Табела 12). Према нашим резултатима, енергија/умор је заштитни фактор који смањује лошу адхеренцију за 19% (OR=0,981, CI = 0,966-0,996), што значи да што пацијенти имају више енергије, мање ће бити присутно непријањање. Међутим, постоји дилема да ли придржавање пре свега утиче на квалитет живота или обрнуто. Наши резултати подржавају хипотезу да лоше придржавање негативно утиче на квалитет живота, што додатно смањује ниво адхеренције, као што смо показали, што опет смањује резултате квалитета живота.

Претходни ревијално радови такође доста су извештавали о значају адхеренце управо код испитаника са хипертензијом (283-292). Претходни преглед литературе користећи MeSH термине „хипертензија“ и „придржавање лекова“ је извештавао о овом проблему. Одабран је 61 чланак за укључивање и издвојени су параметри придржавања, што нам је омогућило да проценимо средњу вредност придржавања за сваку земљу. Усклађеност је затим била у корелацији са организационим аспектима система здравствене заштите: дужином консултација, бројем здравствених радника (лекара, медицинских сестара и фармацеута), бројем болничких кревета, здравственим расходима и општим државним расходима. Придржавање терапији је примећено између 11,8% у Индонезији и 85,0% у Аустралији. Постоји много хетерогености у методологији, али Мориски скала придржавања лека је била пожељна метода, коришћена у 63,6% случајева. Аутори нису никакву везу са дужином консултација, али значајну са већим бројем доступних здравствених радника. Неке разлике су уочене када се разматрају само европске земље или Мориски скала придржавања лекова (283-292).

Дефинитивно, што су лекови бољи, то је боља контрола крвног притиска, ако их пацијенти узимају. Суштина проблема је дефинитивно у адхеренци, уместо да се улаже у преписивање већег броја лекова, важно је да позабавити се непридржавањем лека и смањити на минимум не-адхеренцу како би се промовисала бољу контролу крвног притиска. Организациони фактори су релевантна ограничења и зависе од административних и политичких одлука. Иако се не узимају увек у обзир, они у великој мери утичу на придржавање лекова (293).

За потребе ове студије, направили смо упитник за процену придржавања. Иако овај метод има недостатке као што је подсећање на пристрасност и извлачење само друштвено прихватљивих одговора, ипак је једноставан и економичан алат који може пружити увид у потенцијалне разлоге за лоше придржавање.

Хипертензија је болест коју углавном лечи примарна здравствена заштита, а не на болничком нивоу (113, 154). Користили смо индикатор приступа болничкој нези, број болничких кревета и, како се очекивало, није у корелацији са придржавањем лекова код хипертензије. Иако придржавање треба да буде брига за све пружаоце услуга, примарна здравствена заштита је, несумњиво, у бољој позицији да се бави овим питањем.

Што се тиче здравствених радника, приметили смо да се код већег броја побољшало придржавање терапије. Можемо закључити да ово олакшава приступ здравственој заштити, као и ближе праћење, доприносећи бољем придржавању лекова од стране пацијената. Чини се да је улога лекара доминантнија. Лекари су први који прописују лек и преузимају одговорност да прате и прилагођавају лекове сваком

случају, промовишући укљученост пацијената у терапијске одлуке и наглашавајући њихов значај. Мора се развејати сумње и дати савети о понашањима која промовишу боље здравље. Медицинске сестре су такође кључне у праћењу узимања лекова и у едукацији о здрављу, јачајући релевантност фармаколошких и нефармаколошких мера лечења, као и превентивног понашања. Изненађујуће, број фармацеута није показао значајну улогу у придржавању лекова, посебно у европским земљама, што нас наводи да верујемо да побољшање активног учешћа фармацеута у ефективној контроли лекова пацијената може бити пут који треба следити за решавање проблема проблем непридржавања. Сарадња између различитих здравствених субјеката, у циљу заједничког циља бриге о пацијенту, показала се кључном (293).

Ово истраживање је потврдило да су четири фактора ризика (повећан број лекова, живот у граду, заборав на режим дозирања и ниска енергија) повезана са непридржавањем код одраслих хипертоничара. Едукација пацијената у ординацији опште праксе, као и у апотеци, коришћење различитих подсетника као што су апликације за мобилне телефоне или дневна листа за проверу могли би бити корисни у решавању заборавности и повећаног броја лекова, док модификација животног стила може повећати придржавање, посебно међу пацијентима који живе у градском подручју.

Непридржавање терапије је глобални проблем у данашње време. Зависи од интеракције фактора који се односе на пацијенте, пружаоце услуга и околни контекст. Улога лекара не може бити само да прописује, већ и да се бави свим димензијама пацијента како би се разумела најбоља стратегија за сваку појединачну особу. Промовисање придржавања лека постаје једнако важно за здравље становништва као и чин прописивања. Здравствени системи и организације имају значајну улогу у стварању услова да становништво еволуира у свој максимални потенцијал, када је у питању развој и здравље.

Ипак, потребне су будуће студије како би се истражили сви доступни приступи и одабрао најприкладнији за повећање нивоа адхеренце и побољшање укупног квалитета живота пацијената са хипертензијом.

# **ЗАКЉУЧЦИ**

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу свега претходно наведеног, можемо закључити следеће:

- 1) Ово истраживање је потврдило да су четири фактора ризика (повећан број лекова, живот у граду, заборав на режим дозирања и ниска енергија) повезана са непридржавањем код одраслих хипертоничара.
- 2) Појава неадхеренце је у директној корелацији са већим бројем прописаних лекова;
- 3) Појава не-адхеренце је зависна варијабла и зависи од места становања пацијента, односно низак степен адхеренце је присутан код пацијената из градске средине;
- 4) Низак когнитивни потенцијал и смањена енергија у погледу квалитета живота је у позитивној корелацији са присуством не-адхеренце код свих испитаника;
- 5) Едукација пацијената у ординацији опште праксе, као и у апотеци, коришћење различитих подсетника као што су апликације за мобилне телефоне или дневна листа за проверу могли би бити корисни у решавању заборавности и повећаног броја лекова, док модификација животног стила може повећати придржавање, посебно међу пацијентима који живе у градском подручју.
- 6) Потребне су будуће студије да се истраже сви доступни приступи и изабере најприкладнији за повећање нивоа адхеренције и побољшање укупног квалитета живота пацијената са хипертензијом.

## 7. ЛІТЕРАТУРА

1. Jeremy A Booth "A Short History of Blood Pressure Measurement. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1977; 70 (11): 793.
2. Lewis, O. (1994). "Stephen Hales and the measurement of blood pressure". *Journal of Human Hypertension*. 8 (12): 865–71.
3. Macklem PT. "Stephen Hales, an unrecognized giant of medicine". *Osler Library Newsletter* 2010; (114): 1–4.
4. Theodore A. Kotchen. Historical Trends and Milestone in Hypertension Research: A Model of the Process of Translational Research. *J Hypertens* 2011; 58: 522.
5. Enrique Soto-Perez-de-Celis. Karl Samuel Ritter Von Basch: the Sphygmomanometer and the Empire. *J Hypertens* 2007; 25(7): 1507-8.
6. Gbenga Ogedegbe, Thomas Pickering. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin* 2010; 28(4): 571-86.
7. Paskalev D, Kircheva A, Krivoshev S. A centenary of auscultatory blood pressure measurement: a tribute to Nikolai Korotkoff. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(4): 259-63.
8. Geddes LA. Characterization of the oscillometric method for measuring indirect blood pressure. *Ann Biomed Eng* 1982; 10: 271-80.
9. ANSI/AAMI. SP10: 2002, Manual, Electronic or Automated Sphygmomanometers. Arlington, Va: ANSI/AAMI; 2002.
10. O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. An outline of the revised British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure monitoring devices. *Blood Press Monit* 2002; 7: 3-17.
11. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2002; 7: 313-8.
12. Verbeke F, Segers P, Heireman S, Vanholder R, Verdonck P, Van Bortel LM. Noninvasive assessment of local pulse pressure: importance of brachial-to-radial pressure amplification. *Hypertension* 2005; 46: 244-8.
13. Marvin Moser, MD. Historical Perspectives on the Management of Hypertension. *The J Clin Hyperten* 2006; 8(2): 15-20.
14. Yutaka Imai<sup>1</sup>, Kazuomi Kario, Kazuyuki Shimada, Yuhei Kawano, Naoyuki Hasebe, Hideo Matsuura, Takuya Tsuchihashi, Takayoshi Ohkubo, Iwao Kuwajima and Masaaki Miyakawa, as members of the Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home. *The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition)*. *Hypertens Res* 2012; 35: 777-95.
15. Salerian AJ, Salerian GH. A review of FDR's mental capacity during his fourth term and its impact on history. *The Forensic Examiner*. Spring 2005: 31-8.
16. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-34.
17. Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Dis Chest* 1969; 56: 43-52.
18. Moser M. From JNC I to JNC 7-what have we learned? *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 303-15.

19. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel W, Levy D. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1291–1297.
20. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–1913.
21. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, Salvi P, Smulyan H, Safar ME. Pulse pressure amplification; A mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1032-7.
22. P M Esunge. From blood pressure to hypertension: the history of research. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1991; 84: 621.
23. Marvin Moser. Evolution of the treatment of Hypertension from the 1940 to JNC V. *Am J Hypertens* 1997; 10: 2-8.
24. Зоран Јоксимовић. Кратак историјски приказ мерења крвног притиска и лечења артеријске хипертензије. *Тимочки медицински гласник*, 2018; 43(2): 77-84.
25. Mohammad G. Saklayen. Neeraj V. Deshpande. Timeline of Hystory of Hypertension Treatment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2016; 3(3): 1-14.
26. Marvin Moser. Evolution of the treatment of Hypertension from the 1940 to JNC V. *American journal of Hypertension*, 1997; 10:2-8.; Marvin Moser, MD. Historical Perspectives on the Management of Hypertension. *THE JOURNAL OF CLINICAL HYPERTENSION* 2006; 8(2): 15-20.
27. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-20.
28. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014; 32: 3-15.
29. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2014; 30: 485-501.
30. Go AS, Bauman M, King SMC, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension* 2014; 63: 878-85.
31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013; 31: 1281-357.
32. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
33. Sox HC. Assessing the trustworthiness of the guideline for management of high blood pressure in adults. *JAMA* 2014; 311: 472-4.
34. Theodore A. Kotchen. Developing Hypertension Guidelines: An Evolving Process. *Am J Hypertens* 2014; 27(6): 765-72.

35. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255-61.
36. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1280-5.
37. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1045-57.
38. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1023-38.
39. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153:154-83.
40. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413–2446.
41. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
42. Mahajan R. Joint National Committee 8 report: How it differs from JNC 7. *Int J Appl Basic Med Res* 2014; 4: 61-2.
43. Hernandez-Vila E. A review of the JNC 8 blood pressure guideline. *Tex Heart Inst J* 2015;42:226-8.
44. Krakoff LR, Gillespie RL, Ferdinand KC, Fergus IV, Akinboye O, Williams KA, et al. 2014 hypertension recommendations from the Eighth Joint National Committee panel members raise concerns for elderly black and female populations. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 394-402.
45. Wright JT Jr., Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: The minority view. *Ann Intern Med* 2014; 160: 499-503.
46. Gibbons GH, Harold JG, Jessup M, Robertson RM, Oetgen WJ. The next steps in developing clinical practice guidelines for prevention. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(15): 1399-1400.
47. Gibbons GH, Shurin SB, Mensah GA, Lauer MS. Refocusing the agenda on cardiovascular guidelines: an announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2013; 128(15): 1713-15.
48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 1): S11-S66.
49. <https://www.guidelines.co.uk/cardiovascular/nice-hypertension-guideline/212499>. article
50. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 14-26.
51. Go AS, Bauman M, Coleman King SM, et al. AHA/ACC/CDC science advisory: an effective approach to high blood pressure control a science advisory from the American heart association, the American College of Cardiology, and the Centers for



- Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.007.
52. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-20.
  53. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; 28: 1-9.
  54. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2014; 30: 485-501.
  55. Chiang C-E, Wang T-D, Li Y-H, et al. 2010 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 740-73.
  56. Liu LS. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011;39:579-615.
  57. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
  58. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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; 25: 1105-187.
  59. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013; 34: 2159-219.
  60. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, Festi L, Giardini G, Lironcurti A, Luks AM, Maggiorini M, Modesti PA, Swenson ER, Williams B, Bartsch P, Torlasco C. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions. *Eur Heart J* 2018;39: 1546-54.
  61. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 949-59.
  62. Myers MG. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18: 721-4.
  63. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018; 36: 472-8.
  64. Myers MG, Kaczorowski J, Dolovich L, Tu K, Paterson JM. Cardiovascular risk in hypertension in relation to achieved blood pressure using automated office blood pressure measurement. *Hypertension* 2016; 68: 866-72.
  65. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017; 14.

66. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150–2160.
67. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind trial. *Hypertension* 2016;67:1189–1195.
68. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O’Keeffe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant- data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776–786.
69. Mente A, O’Donnell M, Rangarajan S, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;388:465–475.
70. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008286.
71. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374: 2032–2043.
72. Mancia G, Rea F, Cuspidi C, Grassi G, Corrao G. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens* 2017;35:225–233.
73. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective – position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1546–1553.
74. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:464–475.
75. Bundy, J.D., Li, C., Stuchlik, P. et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 775–781.
76. Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in

- adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: e127–e248
77. Bell, K.J.L., Doust, J., and Glasziou, P. Incremental benefits and harms of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association high blood pressure guideline. *JAMA Intern Med*. 2018; 178: 755–757
  78. Muntner, P., Carey, R.M., Gidding, S. et al. Potential U.S. population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 109–118
  79. Banegas, J.R., Ruilope, L.M., de la Sierra, A. et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509–1520
  80. Brouwer, T.F., Vehmeijer, J.T., Kalkman, D.N. et al. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials. *Diabetes Care*. 2018;41:1142–1148
  81. Rocco, M.V., Sink, K.M., Lovato, L.C. et al. Effects of intensive blood pressure treatment on acute kidney injury events in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis*. 2018;71:352–361
  82. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
  83. Muntner P, Whelton PK. Using predicted cardiovascular disease risk in conjunction with blood pressure to guide antihypertensive medication treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2446-456.
  84. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *The Lancet*. 2007;370(9587):591–603.
  85. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *The Lancet* 2003; 361(9369): 1629-641.
  86. David G. Harrison. The Mosaic Theory Revisited: Common Molecular Mechanisms Coordinating Diverse Organ and Cellular Events in Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7(1): 68–74.
  87. Theodore W. Kurtz, Stephen E. DiCarlo, and R. Curtis Morris Jr. Logical Issues With the Pressure Natriuresis Theory of Chronic Hypertension. *American Journal of Hypertension* 2016; 29(12): 1325-31.
  88. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, Bard RH, Bühler FR. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972; 286: 441-9.
  89. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J., Kalantar-Zadeh K, Rasgon SA, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity (PRA) levels and antihypertensive drug use in a large healthcare system. *Am J Hypertens* 2012; 25: 379-88.
  90. Sim JJ, Shi J, Al-Moomen R, Behayaa H, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Plasma renin activity and its association with ischemic heart disease, congestive heart failure, and cerebrovascular disease in a large hypertensive cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 805-13.
  91. Simran K Bhandari, Michael Batech, Jiaxiao Shi, Steven J. Jacobsen, John J. Sim. Plasma renin activity and risk of cardiovascular and mortality outcomes among individuals with elevated and nonelevated blood pressure. *Kidney Res Clin Pract* 2016; 35: 219-28.
  92. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genomics of hypertension. Review article. *Pharmacol Res* 2017; 121: 219-29.

93. Xi B, Wang Q, Pan H. Transforming growth factor-beta1 gene +869T/C, but not +915G/C polymorphism is associated with essential hypertension in a Chinese patient cohort. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 6107-12.
94. Li YY. Tumor necrosis factor-alpha g308alpha gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants. *PLoS One*. 2012;7:e35408.
95. Cohen DL, Townsend RR. The salt controversy and hypertension. *J Clin Hypertens* 2012; 14(4): 265-66.
96. Houston MC. The Importance of potassium in managing hypertension. *Current Hypertens Rep* 2011; 13(4): 309-17.
97. De Leeuw PW, Kroon AA. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand*. 2013;62:461-462.
98. Huang BS, Leenen FHH. Mineralocorticoid actions in the brain and hypertension. *Current Hypertension Reports* 2011; 13(3): 214-20.
99. Katori M, Majima M. A missing link between a high salt intake and blood pressure increase. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 370-90.
100. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 199-205.
101. Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 63: e25-e32.
102. Hering D, Kara T, Kucharska W, Somers VK, Narkiewicz K. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests. *Blood Press* 2013; 22: 183-7.
103. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE, eds. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. London: Informa Healthcare 2008: 184-9.
104. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System*. Bethesda, MD: American Physiological Society 1983: 755-93.
105. Xu J, Hering D, Sata Y, Walton A, Krum H, Esler MD, Schlaich MP. Renal denervation: current implications and future perspectives. *Clin Sci (Lond)*. 2014; 126: 41-53.
106. Van Zwieten P. Beneficial interactions between pharmacological, pathophysiological and hypertension research. *J Hypertens* 2001; 19: 465-73.
107. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, Gjønnæss E, Hjørnholm U, Kjær VN, Rostrup M, Os I, Stenehjem A, Høiegggen A. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2014; 63: 991-99.
108. Johnson AW, Kinzenbaw DA, Modrick ML, Faraci FM. Small-molecule inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 protect against angiotensin II-induced vascular dysfunction and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:437-442.
109. Viridis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, Ippolito C, Bernardini N, Blandizzi C, Bernini G, Taddei S. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension*. 2013;62:337-344.
110. Spescha RD, Glanzmann M, Simic B, Witassek F, Keller S, Akhmedov A, Tanner FC, Lüscher TF, Camici GG. Adaptor Protein p66Shc Mediates Hypertension-Associated, Cyclic Stretch-Dependent, Endothelial Damage. *Hypertension* 2014; 64: 347-53.

111. Fraga-Silva RA, Costa-Fraga FP, Murca TM, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation improves endothelial function. *Hypertension*. 2013;61:1233–1238.
112. Potthoff SA, Fähling M, Clasen T, Mende S, Ishak B, Suvorava T, Stamer S, Thieme M, Sivritas SH, Kojda G, Patzak A, Rump LC, Stegbauer J. Angiotensin-(1-7) modulates renal vascular resistance through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in apolipoprotein E-deficient mice. *Hypertension* 2014; 63: 265-72.
113. Te Riet L, Van Esch JH, Roks, AJ, Van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: Renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res* 2015; 116: 960-75.
114. Putnam, K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: A target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1219-H1230.
115. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, Heublein DM, Scott CG, Bailey KR, Rodeheffer RJ, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: Relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension* 2015; 65: 45-53.
116. Lalli E, Barhanin J, Zennaro MC, Warth R. Local control of aldosterone production and primary aldosteronism. *Trends Endocrinol. Metab* 2016; 27: 123-31.
117. Natalia Muñoz-Durango, Cristóbal A. Fuentes, Andrés E. Castillo, Luis Martín González-Gómez, Andrea Vecchiola, Carlos E. Fardella, Alexis M. Kalergis. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension *Int J Mol Sci* 2016; 17: 797.
118. Wu J, Saleh MA, Kirabo A, Itani HA, Montaniel KR, Xiao L, Chen W, Mernaugh RL, Cai H, Bernstein KE, Goronzy JJ, Weyand CM, Curci JA, Barbaro NR, Moreno H, Davies SS, Roberts LJ II, Madhur MS, Harrison DG. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *J Clin Invest* 2016; 126: 50-67.
119. Sparks MA, Stegbauer J, Chen D, Gomez JA, Griffiths RC, Azad HA, Herrera M, Gurley SB, Coffman TM. Vascular type 1A angiotensin II receptors control blood pressure by regulating renal blood flow and urinary sodium excretion. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2953-62.
120. Takesue K, Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Activation of microglia within paraventricular nucleus of hypothalamus is NOT involved in maintenance of established hypertension. *J Cardiol* 2017; 69: 84-8.
121. Wade B, Abais-Battad JM, Mattson DL. Role of immune cells in salt-sensitive hypertension and renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 22-7.
122. Worou ME, Liao TD, D'Ambrosio M, Nakagawa P, Janic B, Peterson EL, Rhaleb NE, Carretero OA. Renal protective effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2015; 66: 816-22.
123. Weisheit CK, Engel DR, Kurts C. Dendritic cells and macrophages: sentinels in the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1841-51.
124. Rudemiller NP, Crowley SD. Interactions between the immune and the renin-angiotensin systems in hypertension. *Hypertension* 2016; 68: 289-96.
125. Brantsaeter AL, Myhre R, Haugen M, Myking S, Sengpiel V, Magnus P, Jacobsson B, Meltzer HM. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 807-15.

126. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 364-76.
127. Dorresteijn JA, Schrover IM, Visseren FL, Scheffer PG, Oey PL, Danser AH, Spiering W. Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a doubleblind, placebo-controlled cross-over trial. *J Hypertens* 2013; 31: 393-403.
128. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1148-55.
129. Lohmeier TE, Iliescu R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 409-16.
130. Do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, Sessums PO, Ebaady SH, Wang Z, Hall JE. Control of metabolic and cardiovascular function by the leptin-brain melanocortin pathway. *IUBMB Life* 2013; 65: 692-8.
131. Amann K, Benz K. Structural renal changes in obesity and diabetes. *Semin Nephrol* 2013; 33: 23-33.
132. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, Khera A, McGuire DK, De Lemos JA, Turer AT. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 997-1002.
133. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician* 2017; 9(7): 453-61.
134. Puar TH, Mok Y, Debajyoti R, Khoo J, How CH, Ng AK. Secondary hypertension in adults. *Singapore Med J* 2016; 57(5): 228-32.
135. Lesley Charles Jean, Triscott, Bonnie Dobbs. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *American Family Physician* 2017; 96(7): 453-61.
136. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
137. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37-55.
138. R. Rani, V. Mengi, R. K. Gupta, and H. K. Sharma, "Hypertension and its risk factors-a cross sectional study in an urban population of a North Indian District," *Public Health Research* 2015; 5(3): 67-72.
139. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
140. 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. Beograd, 2007; 56-848.
141. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije u 2013. godini. Beograd, 2014; 24-96.
142. Marinović M, Ilić N, Đokić D, Andrejević V, Damjanović G, Samardžić G, et al. Prevalenca hipertenzije kod odraslih u Šumadiji - unakrsno istraživanje. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71(3): 245-50.
143. Lovic D, Stojanov V, Jakovljevic B, Krotin M, Jurišić V, Đorđević D, et al. Prevalence of arterial hypertension in Serbia: PAHIS study. *J Hypertens* 2013; 31(11): 2151-7.

144. Novaković B, Božić D. Diabetes, obesity and hypertension in Vojvodina. Novi Sad (Serbia): Faculty of Medicine; *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(7): 651-56.
145. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.
146. SEC Working Group for the 2018 ESC/ESH Guidelines on Arterial Hypertension, Expert Reviewers for the 2018ESC/ESH Guidelines on Arterial Hypertension, and the SEC Guidelines Committee. Comments on the 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72: 104-8.
147. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1659-724.
148. Forouzanfar MH, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317: 165-82.
149. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134: 441-50.
150. Polinder S, Haagsma JA, Stein C, Havelaar AH. Systematic review of general burden of disease studies using disability-adjusted life years. *Popul Health Metr* 2012; 10: 21.
151. Dodhia H, Phillips K, Zannou MI, Airoidi M, Bevan G. Modelling the impact on avoidable cardiovascular disease burden and costs of interventions to lower SBP in the England population. *J Hypertens* 2012; 30: 217-26.
152. Gregory A, Roth et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(1): 1-25.
153. Sharma S, Wood MJ. The Global Burden of Cardiovascular Disease in Women. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20(10): 81.
154. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JPA. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. 2009;302(21):2345–2352.
155. Tomasik T, Krzysztoń J, Dubas-Jakóbczyk K, Kijowska V, Windak A. The systematic coronary risk evaluation (SCORE) for the prevention of cardiovascular diseases. Does evidence exist for its effectiveness? A systematic review. *Acta Cardiol* 2017; 72(4): 370-9.
156. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth 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* 2012; 33: 1635-701.
157. Yousefzadeh G, Shokoohi M, Najafipour H, Shadkamfarokhi M. Applying the Framingham risk score for prediction of metabolic syndrome: The Kerman Coronary Artery Disease Risk Study, Iran. *ARYA atherosclerosis* 2015; 11(3): 179-85.

158. World Health Organization (WHO). Country and region data on diabetes and hypertension, 2017. 2017. [https://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/index2.html](https://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index2.html) приступљено 21.05.2019.
159. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43.
160. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med* 2012; 10: 142-151.
161. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10): e56-e528.
162. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail* 2017; 5(8): 543-51.
163. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 147: 75-100.
164. Lyon RC, Zanella F, Omens JH, et al. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2015; 116: 1462-76.
165. Ambale-Venkatesh, B., and Lima, J. A. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 18-29.
166. Horn MA, Trafford AW. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 93:175-85.
167. Abe I, Teshima, Y, Kondo, H, Kaku H, Kira S, Ikebe Y, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1717-27.
168. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR, et al. Cardiac autonomic dysfunction and incidence of atrial fibrillation: results from 20 years follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 291-9.
169. Cahill PA, Redmond EM Vascular endothelium – gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis* 2016; 248: 97-109.
170. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease. *Vasc Pharmacol* 2015; 71: 40-56
171. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, Pollock DM, Webb DJ, Maguire JJ. Endothelin. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 357-418.
172. Bauer J, Ripperger A, Frantz S, Ergün S, Schwedhelm E, Benndorf RA. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 3115-31.
173. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 130.
174. Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1-11.
175. Ercan M, Firtina S, Konukoglu D. Comparison of plasma viscosity as a marker of endothelial dysfunction with nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in subjects with dyslipidemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 57: 315-323.



176. Gonza'lez J, Valls N, Brito R, Rodrigo R Essential hypertension and oxidative stress: new insights. *World J Cardiol* 2014; 6: 353-66.
177. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U (2014) Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem* 2014; 21: 3662-72.
178. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 211-19.
179. Papageorgiou N, Androulakis E, Papaioannou S, Antoniadis C, Tousoulis D. Homoarginine in the shadow of asymmetric dimethylarginine: from nitric oxide to cardiovascular disease. *Amino Acids*, 2015; 47: 1741-50.
180. Stancel N, Chen CC, Ke LY, Chu CS, Lu J, Sawamura T, Chen CH Interplay between crp, atherogenic ldl, and lox-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 2016; 62: 320-7.
181. Ouweneel AB, Van Eck M Lipoproteins as modulators of atherothrombosis: from endothelial function to primary and secondary coagulation. *Vascul Pharmacol* 2016; 82: 1-10.
182. Prieto D, Contreras C, Sanchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 412-26.
183. Rao A, Pandya V, Whaley-Connell A. Obesity and insulin resistance in resistant hypertension: implications for the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015 22: 211-17.
184. Gimenez M, Schickling BM, Lopes LR, Miller FJ. Nox1 in cardiovascular diseases: regulation and pathophysiology. *Clin Sci* 2016; 130: 151-65.
185. Montezano AC, Tsiropoulou S, Dulak-Lis M, Harvey A, Camargo Lde L, Touyz RM (2015a) Redox signaling, Nox5 and vascular remodeling in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015a; 24: 425-33.
186. Santilli F, D'Ardes D, Davi G (2015) Oxidative stress in chronic vascular disease: from prediction to prevention. *Vasc Pharmacol*, 2015;74:23–37.
187. Emelia J. Benjamin, Salim S. Virani, Clifton W. Callaway, Alanna M. Chamberlain, Alexander R. Chang, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67-e492.
188. Lerner BH. From careless consumptives to recalcitrant patients: the historical construction of noncompliance. *Soc Sci Med* 1997; 45: 1423-31.
189. Bernard Vrijens, Sabina De Geest, Dyfrig A Hughes, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(5): 691-705.
190. Urquhart J, Vrijens B. New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimens: an introduction to pharmionics. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005; 11: 103-6.
191. Bernardini J. Ethical issues of compliance/adherence in the treatment of hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11: 222-7.
192. Lehane E, McCarthy G. Medication non-adherence – exploring the conceptual mire. *Int J Nurs Pract* 2009; 15: 25-31.
193. Bissonnette JM. Adherence: a concept analysis. *J Adv Nurs* 2008; 63: 634-43.
194. Elliott D, Lazarus R, Leeder SR. Health outcomes of patients undergoing cardiac surgery: repeated measures using Short Form-36 and 15 dimensions of quality of life questionnaire. *Heart Lung* 2006; 35(4): 245-51.
195. Arthur HM, Smith KM, Natarajan MK. Quality of life at referral predicts outcome of elective coronary artery angiogram. *Int J Cardiol* 2008;126(1): 32-6.
196. Aronson JK. Time to abandon the term 'Patient concordance. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 711-13.

197. Bell JS, Airaksinen MS, Lyles A, Chen TF, Aslani P. Concordance is not synonymous with compliance or adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:710–1.
198. de Almeida Neto AC, Aslani P. Medicines concordance in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 453-4.
199. Chisholm-Burns MA, Spivey CA. Pharmacoadherence: a new term for a significant problem. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 661-7.
200. Bond C. Concordance- Is it a synonym for compliance or a paradigm shift? *Pharm J* 2003; 271: 496-7.
201. Hobden A. Concordance: a widely used term, but what does it mean? *Br J Community Nurs* 2006; 11: 257-60.
202. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/resources/medicines-adherence-involving-patients-in-decisions-about-prescribed-medicines-and-supporting-adherence-pdf-975631782085> приступљено 2 јуна, 2019.
203. Vrijens B, De Geest S, Highes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Pharmacol*, 2012;73:691–705.
204. Zhang NJ, Terry A, McHorney C. Impact of health literacy on medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2014;48:741-51.
205. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: a meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2016;99:1079-86.
206. Holmes EF, Hughes D, Morrison VL. Predicting adherence to medications using health psychology theories: a systematic review of 20 years of empirical research. *Value Heal* 2014;17:863-76.
207. Foot H, La Caze A, Gujral G, Cottrell N. The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: a meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2016;99:706-17.
208. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res* 2008; 64(1): 41-6.
209. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007; 44(8): 1468-77.
210. Ostini R, Kairuz T. Investigating the association between health literacy and non-adherence. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 36-44.
211. Душан Ђурић, Мирослав Митровић, Данијела Јовановић, Зоран Јовановић, Иван Павловић, Оливера Миловановић, Татјана Соколовић, Исидор Јевтовић. Комплијанса, адхеренца и конкорданца у савременој фармакотерапији. *Медицински часопис*. 2012; 46 (4): 205-13.
212. Bastos-Barbosa RG, Ferriolli E, Coelho EB, Moriguti JC, Nobre F, Lima NK. Association of frailty syndrome in the elderly with higher blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens* 2012; 25(11): 1156-61.
213. Ricci NA, Pessoa GS, Ferriolli E, Dias RC, Perracini MR. Frailty and cardiovascular risk in community-dwelling elderly: a population-based study. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1677-85.
214. [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf), приступљено 1 јуна 2019.
215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=guideline+adherence>, приступљено 1 јуна 2019.

216. Ebben RH, Vloet LC, Schalk DM, et al. An exploration of factors influencing ambulance and emergency nurses' protocol adherence in the Netherlands. *J Emerg Nurs* 2014; 40: 124-30.
217. Komajda, M, Anker, SD, Cowie, MR, Filippatos, GS, Mengelle, B, Ponikowski, P, Tavazzi, L; QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 514-22.
218. Ouwerkerk, W, Voors, AA, Anker, SD, Cleland, JG, Dickstein, K, Filippatos, G, Harst, P, Hillege, HL, Lang, CC, Ter Maaten, JM, Ng, LL, Ponikowski, P, Samani, NJ, Veldhuisen, DJ, Zannad, F, Metra, M, Zwinderman, AH. Determinants and clinical outcome of up titration of ACE inhibitors and beta blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1883-90.
219. Rogers EM. *Diffusion of Innovations*. 4th ed. New York, NY: Free Press; 1995.
220. Michael D. Cabana, Cynthia S. Rand, Neil R. Powe, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?. *JAMA* 1999; 282(15): 1458-65.
221. Maggioni, AP, Van Gool, K, Biondi, N, Urso, R, Klazinga, N, Ferrari, R, Maniadakis N, Tavazzi L. Appropriateness of prescriptions of recommended treatments in Organisation for Economic Co-operation and Development Health Systems: findings based on the Long-Term Registry of the European Society of Cardiology on Heart Failure. *Value Health* 2015; 18: 1098-104.
222. Tavazzi L, Borer JS, Tavazzi G. Use and disuse of observational research: the case of remote monitoring in heart failure. *Cardiology* 2016; 137: 14-9.
223. Corda RS, Burke HB, Horowitz HW. Adherence to prescription medications among medical professionals. *South Med J* 2000; 93(6): 585-9.
224. Sinsky C, Colligan L, Li L, Prgomet M, Reynolds S, Goeders L, et al. Allocation of physician time in ambulatory practice: a time and motion study in 4 specialties. *Ann Intern Med* 2016; 165: 753-60.
225. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, Santo K, Thiagalingam A, Rodgers A, et al. Mobile telephone text messaging for medication adherence in chronic disease: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 340-9.
226. Mistry N, Keepanasseril A, Wilczynski NL, Nieuwlaat R, Ravall M, Haynes RB. Patient Adherence Review Team. Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *J Am Med Assoc* 2015; 22: e177-93.
227. Wegewitz U, Weikert B, Fishta A, Jacobs A, Pieper D. Resuming the discussion of AMSTAR: What can (should) be made better? *BMC Med Res Methodol* 2016; 16(1): 111.
228. Rotta I, Salgado TM, Silva ML, Correr CJ, Fernandez-Llimos F. Effectiveness of clinical pharmacy services: an overview of systematic reviews (2000–2010). *Int J Clin Pharm* 2015; 37(5): 687-97.
229. Casserlie LM, Mager NAP. Pharmacists' perceptions of advancing public health priorities through medication therapy management. *Pharm Pract (Granada)* 2016; 14(3): 792.
230. Weiss BD, Brega AG, LeBlanc WG, Mabachi NM, Barnard J, Albright K, et al. Improving the effectiveness of medication review: guidance from the health literacy universal precautions toolkit. *J Am Board Fam Med* 2016; 29(1): 18-23.
231. Zhu VJ, Overhage JM, Ma Q, Ryan PB. The impact of censoring drug switching in medication adherence measures of chronic single ingredient oral drugs. *Stud Health Technol Inform* 2017; 245: 1200-4.
232. Stauffer ME, Hutson P, Kaufman AS, Morrison, A. The adherence rate threshold is drug specific. *Drugs R D* 2017; 17: 645-53.

233. Jimmy B., Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Medical Journal* 2011; 26(3): 155-59.
234. Wai Yin Lam and Paula Fresco. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 217047. Doi: 10.1155/2015/217047
235. Patel P, Gupta PK, White CM, Stanley AG, Williams B, Tomaszewski M. Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. *J Hum Hypertens* 2016; 30: 368-73.
236. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension* 2017; 70(5): 1042-48.
237. Berra E, Azizi M, Capron A, Hiegggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, Staessen JA, Wallemaq P, Persu A. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment resistant hypertension. *Hypertension* 2016; 68: 297-306.
238. Lawson AJ, Shipman KE, George S, Dasgupta I. A novel 'dilute-and-shoot' liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the screening of antihypertensive drugs in urine. *J Anal Toxicol* 2016; 40:17-27.
239. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension*. 2017; 69: 1113-120.
240. McNaughton CD, Brown NJ, Rothman RL. et al. Systolic Blood Pressure and Biochemical Assessment of Adherence A Cross-Sectional Analysis in the Emergency Department. *Hypertension* 2017; 70(2): 307-14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09659
241. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, Gosse P, Monge M, Bobrie G, et al. Adherence to antihypertensive treatment and the blood pressure lowering effects of renal denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) trial. *Circulation* 2016; 134: 847-57.
242. M. Krousel-Wood, E. Holt, C. Joyce et al., "Differences in cardiovascular disease risk when antihypertensive medication adherence is assessed by pharmacy fill versus self-report: the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO)," *J Hypertens* 2015; 33(2): 412-20.
243. T.-M. Nguyen, A. L. Caze, and N. Cottrell, "What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review," *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2014;77(3):427-445.
244. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 348-54.
245. Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 255-7.
246. Tan C, Teng GG, Chong KJ, et al. Utility of the Morisky Medication Adherence Scale in gout: a prospective study. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2449-2457.
247. Ashur S, Shamsuddin K, Shah S, Bosseri S, Morisky D. Reliability and known-group validity of the Arabic version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale among type 2 diabetes mellitus patients. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2015; 21(10): 722-8.
248. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2011; 51(1): 90-4.

249. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Education & Counseling*. 1999; 37(2): 113-24.
250. Lambert EV, Steyn K, Stender S, et al. Cross-cultural validation of the hill-bone compliance to high blood pressure therapy scale in a South African, primary healthcare setting. *Ethn Dis* 2006;16(1): 286-91.
251. Song Y, Han HR, Song HJ, et al. Psychometric evaluation of hill-bone medication adherence subscale. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2011; 5(3): 183-8.
252. Rapin P, Yupin A, Sureeporn T, et al. Validity and Reliability of Thai Version of Questionnaire Measuring Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale among Thai with post-myocardial infarction. *Songklanakarinn J Sci Technol* 2014; 36: 411-17.
253. Buszko K, Obońska K, Michalski P, et al. The Adherence Scale in Chronic Diseases (ASCD). The power of knowledge: the key to successful patient - health care provider cooperation. *Medical Research Journal* 2016; 1(1): 37-42.
254. Ma C, Chen S, You L, et al. Development and psychometric evaluation of the Treatment Adherence Questionnaire for Patients with Hypertension. *J Adv Nurs* 2012; 68(6): 1402-13.
255. Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61(3): 282-88.
256. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006; 40(7-8): 1280-8.
257. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-12.
258. Asgedom SW, Atey, TM, Desse TA. Antihypertensive medication adherence and associated factors among adult hypertensive patients at Jimma University Specialized Hospital, southwest Ethiopia. *BMC Res Notes* 2018; 11: 27. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3139-6>
259. Franklin JM, Shrank WH, Pakes J, et al. Group-based trajectory models: a new approach to classifying and predicting long-term medication adherence. *Med Care* 2013; 51(9): 789-96.
260. Garcia-Caballos M, Ramos-Diaz F, Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A. Drug-related problems in older people after hospital discharge and interventions to reduce them. *Age Ageing* 2010; 39(4): 430-8.
261. Van Boven JF, Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, Postma MJ, Vegter S. Medication monitoring and optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence. *J Manag Care Pharm* 2014; 20(8): 786-92.
262. Fiß T, Thyrian JR, Wucherer D, et al. Medication management for people with dementia in primary care: description of implementation in the DelpHi study. *BMC Geriatr* 2013; 13: 121.
263. Newman-Casey PA, Blachley T, Lee PP, Heisler M, Farris KB, Stein JD. Patterns of glaucoma medication adherence over four years of follow-up. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2010-21.
264. Dreer LE, Owsley C, Campbell L, Gao L, Wood A, Girkin CA. Feasibility, Patient Acceptability, and Preliminary Efficacy of a Culturally Informed, Health Promotion Program to Improve Glaucoma Medication Adherence Among African Americans:

- “Glaucoma Management Optimism for African Americans Living with Glaucoma” (GOAL) *Curr Eye Res* 2015; 1–9.
265. Nilius G, Franke KJ, Domanski U, Schroeder M, Ruhle KH. Effect of APAP and heated humidification with a heated breathing tube on adherence, quality of life, and nasopharyngeal complaints. *Sleep Breath* 2016; 20(1): 43-9.
  266. Krumme AA, Glynn RJ, Schneeweiss S, et al. Medication synchronization programs improve adherence to cardiovascular medications and health care use. *Health Aff* 2018; 37(1): 125-33.
  267. Seabury SA, Gupta CN, Philipson TJ, Henkhaus LE. Understanding and overcoming barriers to medication adherence: a review of research priorities. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014; 20(8): 775-83.
  268. Zullig LL, Ramos K, Bosworth HB. Improving medication adherence in coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(11): 113.
  269. Roter D. Empowering patient communication. In: Kahan S, Gielen AC et al., editors. Baltimore, MD, US: Johns Hopkins University Press; 2014: 473-84.
  270. Schulz PJ, Nakamoto K. Health literacy and patient empowerment in health communication: The importance of separating conjoined twins. *Patient Educ Couns* 2013; 90(1): 4-11.
  271. Prigge JK, Dietz B, Homburg C, Hoyer WD, Burton JL. Patient empowerment: A cross-disease exploration of antecedents and consequences. *Int J Res Mark* 2015; 32(4): 375-86.
  272. Holmes EA, Hughes DA, Morrison VL. Predicting Adherence to Medications Using Health Psychology Theories: A Systematic Review of 20 Years of Empirical Research. *Value Heal* 2014; 17(8): 863-76.
  273. Nguyen T-M-U, Caze A La, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77: 427-45.
  274. Archiopoli A, Ginossar T, Wilcox B, Avila M, Hill R, Oetzel J. Factors of interpersonal communication and behavioral health on medication self-efficacy and medication adherence. *AIDS Care.* 2016;28(12):1607–14.
  275. Kuntz JL, Safford MM, Singh JA, et al. Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: a qualitative review of research findings. *Patient Educ Couns.* 2014;97:310–326.
  276. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015; 32(6): 725-37.
  277. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 esh/esc guidelines for the management of arterial hypertensionthe 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* 2013; 34(28): 2159-219.
  278. Hanselin MR, Saseen JJ, Allen RR, Marrs JC, Nair KV. Description of antihypertensive use in patients with resistant hypertension prescribed four or more agents. *Hypertension* 2011; 58(6):1008-13.
  279. Hameed MA, Dasgupta I. Medication adherence and treatment-resistant hypertension: a review *Drugs in Context* 2019; 8: 212560. DOI: 10.7573/dic.212560.
  280. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int* 2015; 88(3): 622-32.

281. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, Thomas M, Dasgupta I. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens* 2016; 30(2): 83-9.
282. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4(2): 90-8.
283. Group SR, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103-116.
284. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 acc/aha/aapa/abc/acpm/ags/apha/ash/aspc/nma/pcna guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(19): e127-e248.
285. Webster R, Salam A, de Silva H, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320(6): 566-79.
286. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015; 28(10): 1209-21.
287. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (tasminh4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10124): 949-59.
288. Ren Y, Yang H, Browning C, Thomas S, Liu M. Therapeutic effects of motivational interviewing on blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2014; 172(2): 509-511.
289. Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, et al. Association of a smartphone application with medication adherence and blood pressure control: the MedISAFE-BP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178(6): 802-9.
290. Cho E, Kim S. Cronbach's coefficient alpha: well known but poorly understood. *Organ Res Methods* 2015; 18: 207-30.
291. Green SB, Yang Y. Evaluation of dimensionality in the assessment of internal consistency reliability: coefficient alpha and omega coefficients. *Educ Meas Issues Pract* 2015; 34: 14-20.
292. Ho AD, Yu CC. Descriptive statistics for modern test score distributions: skewness, kurtosis, discreteness, and ceiling effects. *Educ Psychol Meas* 2014;75:365-88. Hunt TD, and Bentler PM. Quantile lower bounds to population reliability based on locally optimal splits. *Psychometrika* 2015; 80: 182-95.
293. Carvalho AS, Santos P. Medication Adherence In Patients With Arterial Hypertension: The Relationship With Healthcare Systems' Organizational Factors. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 1761-74. <https://doi.org/10.2147/PPA.S216091>

## ПРИЛОЗИ

**Прилог 1.** Упитник за социодемографске податке, податке о болести узроковане повишеним крвним притиском и податке о познавању чињеница о болести узроковане повишеним крвним притиском

| Заокружите одговарајући одговор за свако питање:    |                                |                    |                        |                  |
|---|--------------------------------|--------------------|------------------------|------------------|
| 1. Кој сте пола?                                    | Мушко                          | ( )                | Женско                 | ( )              |
| 2. Које године сте рођени?                          | Уписати                        |                    |                        | година           |
| 3. Степен образовања:                               | Основна школа                  | Средња школа       | Виша школа             | Висока школа     |
|   | ( )                            | ( )                | ( )                    | ( )              |
| 4. Брачно стање:                                    | Неожењен/<br>неудата           | Удовац/<br>удовица | Разведен/<br>разведена | Ожењен/<br>удата |
|   | ( )                            | ( )                | ( )                    | ( )              |
| 5. Живите у?  | Селу                           | ( )                | Граду                  | ( )              |
| 6. Занимање:  | Запослен                       | Незапослен         | Пољопривредник         | Пензионер        |
|   | ( )                            | ( )                | ( )                    | ( )              |
| 7. Материјално стање:                               | Лоше                           | Средње             | Добро                  | Веома добро      |
|   | ( )                            | ( )                | ( )                    | ( )              |
| 8. Како сте сзнали да имате повишен крвни притисак? | Рутинска здравствена контрола  |                    | 1 ( )                  |                  |
|   | Скрининг програм               |                    | 2 ( )                  |                  |
|   | У амбуланти хитне помоћи       |                    | 3 ( )                  |                  |
|   | Друго (спецификовати)<br>_____ |                    | 4 ( )                  |                  |
|   | Не знам                        |                    | 5 ( )                  |                  |



|   |                      |     |         |       |
|---|----------------------|-----|---------|-------|
| 9. Када је дијагностиковано да имате повишен крвни притисак ?   | <5 год.              | ( ) | >5 год. | ( )   |
| 10. Где регуларно контролишете Ваш крвни притисак?<br><br>Ако је одговор „Не Контролишем“ образложити зашто?<br><hr/> | Дом здравља          |     |         | 1 ( ) |
|   | Приватна амбуланта   |     |         | 2 ( ) |
|   | Болница              |     |         | 3 ( ) |
|   | Приватна поликлиника |     |         | 4 ( ) |
|   | Клинички центар      |     |         | 5 ( ) |
|   | Не контролишем       |     |         | 6 ( ) |
| 11. Поређено са претходних 12 месеци, регулисање Вашег повишеног крвног притиска је:                                  | Боље                 |     |         | 1 ( ) |
|   | Исто                 |     |         | 2 ( ) |
|   | Горе                 |     |         | 3 ( ) |
|   | Не знам              |     |         | 4 ( ) |
|   | Не мерим уредно      |     |         | 5 ( ) |
| 12. Да ли у Вашој породици неко болује од повишеног крвног притиска?  | Да                   | ( ) | Не      | ( )   |
| 13. Да ли сами контролишете крвни притисак - самомерач?   | Да                   | ( ) | Не      | ( )   |
| 14. Да ли Вам неко у кућним условима контролише крвни притисак?   | Да                   | ( ) | Не      | ( )   |
| 15. Да ли имате неку од следећих болести узроковане повишеним крвним притиском?                                       | Не                   |     |         | 1 ( ) |
|   | Болест срца          |     |         | 2 ( ) |
|   | Болест бубрега       |     |         | 3 ( ) |
|   | Мождани удар         |     |         | 4 ( ) |
|   | Болести ока          |     |         | 5 ( ) |
|   | Друго (спецификовати |     |         | 6 ( ) |
|   | Не знам              |     |         | 7 ( ) |
| 16. Да ли сте до сада, од лекара добили исцрпне информације о: начину исхране,  | Да                   | ( ) | Не      | ( )   |

|  |    |     |       |         |
|--|----|-----|-------|---------|
| физичким активостима, узимању лекова, контроли крвног притиска.  |    |     |       |         |
| 17. Да ли сте до сада, од фармацеута добили исцрпне информације о: начину исхране, физичким активостима, узимању лекова, контроли крвног притиска.                 | Да | ( ) | Не    | ( )     |
|  |    |     |       |         |
|  |    |     | Тачно | Нетачно |
| 18. Оптималан крвни притисак је: систолни <120 mmHg и дијастолни < 80 mmHg.  |    | ( ) |       | ( )     |
| 19. Нормалан крвни притисак је: систолни 120-129 mmHg и/или дијастолни 80-84 mmHg.   |    | ( ) |       | ( )     |
| 20. Висок -нормалан крвни притисак је: систолни 130-139 mmHg и/или дијастолни 85-89 mmHg.  |    | ( ) |       | ( )     |
| 21. За постављање дијагнозе повишеног крвног притиска потребно је урадити више мерења у различитим моментима када је болесник будан.                               |    | ( ) |       | ( )     |
| 22. Аутоматски (дигитални) апарати се све чешће користе, а резултати мерења добијени овим уређајима обично су нижи од добијених на класичан начин.                 |    | ( ) |       | ( )     |
| 23. Величина манжетне апарата за мерење крвног притиска је од кључног значаја.   |    | ( ) |       | ( )     |
| 24. Болесник за време мерења крвног притиска треба да седи опуштено, наслоњен и са руком ослоњеном на чврсту подлогу у нивоу срца.                                 |    | ( ) |       | ( )     |
| 25. Лечење повишеног крвног притиска доводи до смањења учесталости можданог удара, акутног инфаркта миокарда и срчане слабости.                                    |    | ( ) |       | ( )     |
| 26. Одлуку о започињању лечења повишеног крвног притиска треба донети на основу висине систолног и дијастолног крвног притиска и укупног кардиоваскуларног ризика. |    | ( ) |       | ( )     |
| 27. Након увођења антихипертензивне терапије, потребне су месечне контроле ради процене њене делотворности и регистровања нежељених ефеката.                       |    | ( ) |       | ( )     |

| Нефармаколошке мере лечења повишеног крвног притиска обухватају:   |       |         |
|--|-------|---------|
|  | Тачно | Нетачно |
| 28. Редукција телесне тежине, физичка активност  | ( )   | ( )     |
| 29. Ограничен унос соли, алкохола и засићених масних киселина  | ( )   | ( )     |
| 30. Промена начина живота и исхране побољшава регулисње крвног притиска и када је започета терапија антихипертензивним лековима. | ( )   | ( )     |

## Прилог 2. Кратак упитник о лековима (*Brief Medication Questionnaire 1 – BMQ 1*)

Име и презиме пацијента: \_\_\_\_\_

Идентификациони број пацијента у оквиру истраживања : \_\_\_\_\_

### Кратак упитник о лековима 1 (*Brief Medication Questionnaire 1 – BMQ 1*)

Овај упитник садржи питања о лековима које тренутно користите за лечење повишеног крвног притиска (хипертензије). Молим Вас, да наведете сваки лек, који користите за повишени крвни притисак (хипертензију), укључујући лекове за измокравање (диуретике).

1. Да ли сте донели Ваше лекове данас?

1  Не    2  Да

2. Колико лекова тренутно узимате за лечење повишеног крвног притиска (хипертензије)?

\_\_\_\_\_ лек/ови

3. Који лек/ове тренутно узимате за лечење повишеног крвног притиска (хипертензије)?

| Изив лека/ова или опис | Давити<br>попуњено |
|------------------------|--------------------|
| к А:                   |                    |
| к Б:                   |                    |
| к Ц:                   |                    |
| к Д:                   |                    |

4. Да ли сте престали да узимате неки од лекова за повишен крвни притисак (хипертензију) у протеклих шест месеци?

1  Да    2  Не (пређите на следећу страну)

5. Који лек за повишен крвни притисак (хипертензију) сте престали да користите? Који је разлог за престанак његовог коришћења?

a. Обустављен лек;                      b. Разлог обустављања;

1. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_



Лек Б: \_\_\_\_\_

|  |   |
|--|---|
| 7. Колико често Ваш лекар захтева (тражи) да узимате овај лек?                 | 4. Сваки дан<br>5. По потреби<br>6. Не знам   |
| 8. Шта мислите како Вам овај лек помаже?<br>(Заокружите све што је применљиво) | 8. Ослобађа вишка течности<br>9. Снижава мој крвни притисак (артеријски притисак)<br>10. Спречава настанак шлога (можданог удара)<br>11. Спречава проблеме са срцем (кардиолошке проблеме)<br>12. Олакшава главобоље<br>13. Друго: _____<br>14. Не знам |

**11. У протеклој седмици**

- |   |   |       |
|---|---|-------|
| d. Да ли сте узимали овај лек?                    | 2. Да   | 3. НЕ |
| e. Колико дана сте узимали овај лек               | имао/ла: 0 1 2 3 4 5 6 7 дана                   |       |
| f. Колико пута дневно сте узимали овај лек?       | имао/ла: 0 1 2 3 пута дневно                    |       |
| e. Колико сте сваки пут узимали таблета?          | имао/ла: 0 1 2 3 4 5 6 7 таблета                |       |
| f. Колико пута сте пропустили да узмете овај лек? | опустио/ла сам да га узем: 0 1 2 3 4 5 6 7 пута |       |

- |   |  |
|---|--|
| 12. Колико је овај лек делотворан за вас? | 5. Није уопште деловао<br>6. Деловао је умерено<br>7. Добро је деловао<br>8. Не знам |
|---|--|

- |   |  |
|---|--|
| 13. Колико Вас је узимање овог лека оптеретило? | 5. Не уопште<br>6. Оптеретило је мало<br>7. Оптеретило је пуно<br>8. Не знам |
|---|--|

- |  |       |      |        |
|--|-------|------|--------|
| 14. Колико потешкоћа имате са следећим исказима? | 0     | 1    |        |
|  | Немам | Мало | илично |

- |  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| g. Тешко ми је да се сетим свих доза                                 | 0 | 1 | 2 |
| h. Скупо ми је да платим овај лек                                    | 0 | 1 | 2 |
| i. Тешко ми је да обновим лекове на време                            | 0 | 1 | 2 |
| j. Још увек имам нежељена деловања при узимању овог лека             | 0 | 1 | 2 |
| k. Бринем се за нежељена деловања овог лека при дуготрајној употреби | 0 | 1 | 2 |
| l. Овај лек ми узрокује друге забринутости и тегобе                  | 0 | 1 | 2 |

Лек Ц: \_\_\_\_\_

|   |   |
|---|---|
| <p>9. Колико често Ваш лекар захтева (тражи) да узимате овај лек?</p> <p>10. Шта мислите како Вам овај лек помаже?<br/>(Заокружите све што је применљиво)</p> | <p>7. Сваки дан</p> <p>8. По потреби</p> <p>9. Не знам</p> <p>15. Ослобађа вишка течности</p> <p>16. Снижава мој крвни притисак (артеријски притисак)</p> <p>17. Спречава настанак шлога (можданог удара)</p> <p>18. Спречава проблеме са срцем (кардиолошке проблеме)</p> <p>19. Олакшава главобоље</p> <p>20. Друго: _____</p> <p>21. Не знам</p> |
|---|---|

**15. У протеклој седмици**

- |  |  |              |
|--|--|--------------|
| <p>g. Да ли сте узимали овај лек?</p> <p>h. Колико дана сте узимали овај лек</p> <p>i. Колико пута дневно сте узимали овај лек?</p> <p>f. Колико сте сваки пут узимали таблета?</p> <p>g. Колико пута сте пропустили да узмете овај лек?</p> | <p>3. Да</p> <p>имао/ла: 0 1 2 3 4 5 6 7 дана</p> <p>имао/ла: 0 1 2 3 пута дневно</p> <p>имао/ла: 0 1 2 3 4 5 6 7 таблета</p> <p>опустио/ла сам да га узем: 0 1 2 3 4 5 6 7 пута</p> | <p>4. НЕ</p> |
|--|--|--------------|

- |  |  |
|--|--|
| <p>16. Колико је овај лек делотворан за вас?</p> | <p>9. Није уопште деловао</p> <p>10. Деловао је умерено</p> <p>11. Добро је деловао</p> <p>12. Не знам</p> |
|--|--|

- |  |  |
|--|--|
| <p>17. Колико Вас је узимање овог лека оптеретило?</p> | <p>9. Не уопште</p> <p>10. Оптеретило је мало</p> <p>11. Оптеретило је пуно</p> <p>12. Не знам</p> |
|--|--|

- |   |                   |  |
|---|-------------------|--|
| <p>18. Колико потешкоћа имате са следећим исказима?</p> | <p>0</p> <p>1</p> | <p>Немам</p> <p>Мало</p> <p>илично</p> |
|---|-------------------|--|

- |  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| <p>m. Тешко ми је да се сетим свих доза</p> <p>n. Скупо ми је да платим овај лек</p> <p>o. Тешко ми је да обновим лекове на време</p> <p>p. Још увек имам нежељена деловања при узимању овог лека</p> <p>q. Бринем се за нежељена деловања овог лека при дуготрајној употреби</p> <p>r. Овај лек ми узрокује друге забринутости и тегобе</p> | <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> | <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> | <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p> |
|--|---|---|---|





**Прилог 3. Општи упитник за испитивање квалитета живота – кратка форма SF-36 (Short form health survey – 36)**

|  |   |   |                                      |
|--|---|---|--------------------------------------|
| 1. Уопштено говорећи, како бисте проценили своје здравље:<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете)  | Одлично<br>Јако добро<br>Добро<br>Слабо<br>Лоше   | 1 ( )<br>2 ( )<br>3 ( )<br>4 ( )<br>5 ( ) |                                      |
| 2. У поређењу са претходном годином, како бисте оценили своје здравље сада?<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете)  | Много боље него пре годину дана<br>Нешто мало боље него пре годину дана<br>Скоро да је исто<br>Нешто горе него пре годину дана<br>Много горе него пре годину дана | 1 ( )<br>2 ( )<br>3 ( )<br>4 ( )<br>5 ( ) |                                      |
| Следеће реченице се односе на разне активности које можда радите сваког дана. Да ли Вас Ваше здравље ограничава сада у овим активностима? Ако да, у којој мери?<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете на свакој линији.)          |   |   |                                      |
|  | Да,<br>много ме<br>ограничава   | Да,<br>мало ме<br>ограничава              | Да,<br>не<br>ограничава<br>ме уопште |
| 3. Теже физичке активности, као што су трчање, подизање тешких ствари, учествовање у захтевним спортовима ...  | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 4. Умерене активности, као што су померање стола, гурање усисивача, пеглање и сл.  | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 5. Подизање или ношење ствари из продавнице.   | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 6. Пењање неколико спратова.   | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 7. Пењање на један спрат.  | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 8. Савијање или клечање.   | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 9. Шетња дужа од 1,5 km.   | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 10. Ходање у дужини неколико аутобуских станица.   | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 11. Ходање у дужини једне станице.   | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| 12. Купање и облачење.   | ( )   | ( )                                       | ( )                                  |
| Током протекле 4 недеље, да ли сте имали било који од наведених проблема са Вашим послом или неким другим свакодневним активностима као резултат Вашег физичког здравља?<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете на свакој линији.) |   |   |                                      |
|  | Да  | Не  |                                      |
| 13. Били сте приморани да смањите количину времена коју иначе проводите у послу или другим активностима.   | ( )   | ( )                                       |                                      |
| 14. Постигли сте мање него што сте желели.   | ( )   | ( )                                       |                                      |
| 15. Били сте ограничени у одређеној врсти посла или  | ( )   | ( )                                       |                                      |

|  |           |                 |                    |            |                  |                      |
|--|-----------|-----------------|--------------------|------------|------------------|----------------------|
| другим активностима.   |           |                 |                    |            |                  |                      |
| 16. Било Вам је тешко да урадите нешто (на пример, захтевало је улагање додатног напора).  |           |                 | ( )                |            | ( )              |                      |
| Током протекле 4 недеље, да ли сте имали било који од наведених проблема са Вашим послом или неким другим свакодневним активностима као резултат било каквог емотивног проблема (попут тога да сте били депресивни или напети/нервозни).<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете на свакој линији.) |           |                 |                    |            |                  |                      |
|  |           |                 | Да                 |            | Не               |                      |
| 17. Били сте приморани да смањите количину времена коју иначе проводите у послу или другим активностима.   |           |                 | ( )                |            | ( )              |                      |
| 18. Постигли сте мање него што сте желели.   |           |                 | ( )                |            | ( )              |                      |
| 19. Нисте радили онолико пажљиво као што обично радите.  |           |                 | ( )                |            | ( )              |                      |
| 20. Током протекле 4 недеље, у којој су мери ваше физичко здравље или емотивни/психички проблеми утицали на Ваше уобичајене друштвене активности са породицом, пријатељима, комшијама или другим групама?<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете)  |           |                 | Нимало             |            | 1 ( )            |                      |
|  |           |                 | Помало             |            | 2 ( )            |                      |
|  |           |                 | Умерено            |            | 3 ( )            |                      |
|  |           |                 | Прилично           |            | 4 ( )            |                      |
|  |           |                 | Веома              |            | 5 ( )            |                      |
| 21. Током прошле 4 недеље колико сте болова у телу имали?<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете)  |           |                 | Никаких болова     |            | 1 ( )            |                      |
|  |           |                 | Врло благе болове  |            | 2 ( )            |                      |
|  |           |                 | Благе              |            | 3 ( )            |                      |
|  |           |                 | Умерене            |            | 4 ( )            |                      |
|  |           |                 | Тешке              |            | 5 ( )            |                      |
|  |           |                 | Јако тешке         |            | 6 ( )            |                      |
| 22. Током протекле 4 недеље, колико су Вас болови ометали да обављате Ваше уобичајене послове (укључујући и послове у кући и напољу)<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете)   |           |                 | Нимало             |            | 1 ( )            |                      |
|  |           |                 | Мало               |            | 2 ( )            |                      |
|  |           |                 | Умерено            |            | 3 ( )            |                      |
|  |           |                 | Прилично           |            | 4 ( )            |                      |
|  |           |                 | Јако су ме ометали |            | 5 ( )            |                      |
| Следећа питања односе се на то како се осећате и како Вам иде у прошле 4 недеље. Молим Вас да на свако питање дате по један одговор који најбоље описује како се осећате.<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете на свакој линији.)  |           |                 |                    |            |                  |                      |
|  | Све време | Скоро све време | Већи део времена   | Неко време | Мали део времена | Ни у једном тренутку |
| 23. Да ли сте осећали да сте пуни духа/елана?  | ( )       | ( )             | ( )                | ( )        | ( )              | ( )                  |
| 24. Да ли сте били јако нервозни?  | ( )       | ( )             | ( )                | ( )        | ( )              | ( )                  |
| 25. Да ли сте осећали толико нерасположено да ништа није могло да Вас  | ( )       | ( )             | ( )                | ( )        | ( )              | ( )                  |

|   |                   |               |         |                      |                     |     |
|---|-------------------|---------------|---------|----------------------|---------------------|-----|
| развесели?  |                   |               |         |                      |                     |     |
| 26. Да ли сте се осећали спокојно и мирно?  | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 | ( ) |
| 27. Да ли сте имали пуно енергије?  | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 | ( ) |
| 28. Да ли сте се осећали „на крај срца“ и тужно?  | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 | ( ) |
| 29. Да ли сте се осећали истрошено?   | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 | ( ) |
| 30. Да ли сте били срећни?  | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 | ( ) |
| 31. Да ли сте осећали умор?   | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 | ( ) |
| 32. Током прошле 4 недеље, колико времена су Вас Ваше физичко здравље или емотивни-психички проблеми ометали у Вашим друштвеним активностима (попут посећивања, пријатеља, рођака, и сл)?<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете) |                   |               |         | Све време            | 1 ( )               |     |
|   |                   |               |         | Већину времена       | 2 ( )               |     |
|   |                   |               |         | Неки део времена     | 3 ( )               |     |
|   |                   |               |         | Мало времена         | 4 ( )               |     |
|   |                   |               |         | Ни у једном тренутку | 5 ( )               |     |
| Колико је свака од следећих реченица ТАЧНА или НЕТАЧНА за Вас.<br>(Ставите X у заграду поред тврдње са којом се највише слажете на свакој линији.)  |                   |               |         |                      |                     |     |
|   | Дефинитивно тачна | Већином тачна | Не знам | Углавном нетачна     | Дефинитивно нетачна |     |
| 33. Чини ми се да се лакше разболим.  | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 |     |
| 34. Здрав сам као и други које познајем.  | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 |     |
| 35. Очекујем да ће се моје здравље погоршати.   | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 |     |
| 36. Моје здравље је одлично.  | ( )               | ( )           | ( )     | ( )                  | ( )                 |     |

## БИОГРАФИЈА

Др Александра С. Николић, рођена је 10. 02. 1968. године у Крагујевцу. Завршила је Основну школу „Радоје Домановић” а затим и “Крагујевачку гимназију”. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 1988/89.год., а дипломирала марта 1994. год., чиме је стекла академски назив доктора медицине. Специјализацију из интерне медицине уписала је октобра 1997. год., а октобра 2002. год. у Београду положила је специјалистички испит из интерне медицине, чиме је стекла стручни назив специјалисте интерне медицине. Ужу специјализацију из Алергологије са клиничком имунологијом уписала је октобра 2009. год., а јуна 2012. год. одобрена је тема под називом „Корелација степена бронхијалне хиперреактивности код болесника са алергијским ринитисом и сензибилизацијом на полен или грињу”, на Медицинском факултету у Београду. Објавила је преко 20 ауторских и коауторских радова из области клиничке интерне медицине. Октобра 2006. год. постављена је за шефа Одсека за медикаментозне, респираторне и нутритивне алергије КЦ-а Крагујевац. Од 2002. год. активан је члан Удружења алерголога и клиничких имунолога Србије. Члан је Удружења интерниста Србије и Лекарске коморе Србије. У три мандата је била члан УО Апотеке Крагујевац. Мастер академске студије на студијском програму планско-процесни менаџмент (МЕФ) завршила је јуна 13. 06. 2016. године, чиме је стекла академско звање мастер менаџер. Од Скупштине Града Крагујевца, за заменика директора Апотеке Крагујевац именована је 15.08.2014. године, а од 24. 02. 2017. године до 26. 10. 2020. године вршила функцију директора Апотеке Крагујевац. Од 26. 10. 2020. године ради у УКЦ Крагујевац, тренутно на месту начелника Одељења субспецијалистичких кабинета и дневне болнице Клинике за реуматологију и алергологију. Говори енглески језик.

## БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Nikolic A**, Djuric S, Biocanin V, Djordjevic K, Ravic M, Stojanovic A, Milovanovic O, Skerlic J, Pavlovic R, Nikolic Turnic T. Predictors of non-adherence to medication in hypertensive patients. *Iran J Public Health* 2023; 52: (6); 1181-1189.
2. **Nikolic A**, Biocanin, V, Rancic N, Duspara M, Djuric D. Serbian translation and validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in patients with diagnosed arterial hypertension. *Ser J Exp Clin Res* 2021; DOI: <https://doi.org/10.2478/sjecr-2020-0023>.
3. **Nikolic A**, Vekic B, Stojic V. The education of employees as a motivation factor in the management of clinical center of Serbia. *Ser J Exp Clin Res* 2018; Doi:10.2478/sjecr-2018-0027.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Испитивање фактора неадхеренце лекова у популацији болесника са артеријском хипертензијом“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 20.07.2023. године,



\_\_\_\_\_  
потпис аутора

**Образац 2**

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:  
„Испитивање фактора неадхеренце лекова у популацији болесника са артеријском  
хипертензијом“ истоветне.

У Крагујевцу, 20.07.2023. године,

  
\_\_\_\_\_

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Александра Николић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Испитивање фактора неадхеренце лекова у популацији болесника са артеријском хипертензијом“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 20.07.2023. године,

  
\_\_\_\_\_  
потпис аутора