

UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET

Karin Vasić

PRIMENA ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA I NEŽELJENI EFEKTI
KOD RAZLIČITIH DOBNIH GRUPA

-Doktorska disertacija-

Mentor
Prof. dr Zorica Jović

Niš, 2011.

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Praćenje upotrebe lekova.....	1
1.2. Klasifikacija lekova.....	2
1.2.1. ATC klasifikacija lekova.....	3
1.2.2. Definisane dnevne doze.....	3
1.3. Neželjena dejstva lekova.....	4
1.4. Analiza primene antihipertenzivnih lekova.....	8
2. Ciljevi rada.....	10
3. Radne hipoteze.....	10
4. Metodologija rada.....	11
4.1. Praćenje upotrebe antihipertenzivnih lekova kod bolničkih pacijenata.....	11
4.2. Praćenje neželjenih dejstava lekova kod bolničkih pacijenata.....	12
5. Rezultati.....	15
5.1. Upotreba antihipertenzivnih lekova kod odraslih (grupa C02 po ATC/DDD klasifikaciji).....	15
5.2. Upotreba antihipertenzivnih lekova kod dece (grupa C02 po ATC/DDD klasifikaciji).....	28
5.3. Analiza prijavljenih neželjenih reakcija na propisivane antihipertenzivne lekove.....	40
5.3.1. Analiza prijavljenih neželjenih reakcija na propisivane antihipertenzivne lekove kod odraslih.....	41
5.3.2. Analiza prijavljenih neželjenih reakcija na propisivane antihipertenzivne lekove kod dece.....	46
6. Diskusija.....	51
6.1. Primena antihipertenzivnih lekova kod odraslih.....	51
6.2. Primena antihipertenzivnih lekova kod dece.....	62
6.3. Analiza neželjenih dejstava antihipertenzivnih lekova.....	65
7. Zaključci.....	72
8. Literatura.....	76
Prilozi.....	95

I. UVOD

I.1. PRAĆENJE UPOTREBE LEKOVA

Upotreba lekova se definiše (WHO 1977) “kao stavljanje u promet, kretanje, propisivanje i korišćenje lekova u društvu, sa posebnim naglaskom na nastalim medicinskim, društvenim i ekonomskim posledicama” (1).

Proučavanja upotrebe lekova počinju sredinom šezdesetih godina otkrićem da masovna upotreba lekova u društvu traži da se prati naučno-istraživačkim postupcima. U tom periodu, Švedanin Engel i Holanđanin Siderius skreću pažnju na to da se među pojedinim razvijenim evropskim zemljama potrošnja lekova veoma značajno razlikuje, nasuprot činjenici da su izbor lekova, morbiditet i mortalitet, kao i priznati terapijski stavovi skoro sasvim jednaki. Oni ovo svoje zapažanje upućuju 1964. godine Evropskom birou Svetske zdravstvene organizacije (SZO), gde se shvata značaj njihovih nalaza.

Svetska zdravstvena organizacija istraživanja o upotrebi lekova na međunarodnom nivou počinje 1969. godine, kada je u Oslu održan simpozijum “Potrošnja lekova” (The Consumption of Drugs). Ključno saopštenje na tom simpozijumu izneli su Engel i Siderius, iznevši svoje gore navedene nalaze o razlikama u izboru i opsegu propisivanja lekova među nekoliko upoređivanih evropskih zemalja. Na tom simpozijumu je iz tadašnje Jugoslavije učestvovao dr Savo Zlatić i o tome našu javnost obavestio na stranicama ‘Pharmaca’ i tu prenosi prve inicijative za međunarodno koordinisani rad na ovom području (2). U našoj zemlji epidemiološki i socijalno-medicinski pristup farmakoterapiji ima dugu tradiciju, čak dužu nego u zemljama koje danas prednjače u negovanju farmakoepidemiologije. Prvi radovi Pavlova, Damaške i Zlatića potiču iz ranih šezdesetih godina (3).

Posle gore navedenog sastanka SZO u Oslu, oformljena je istraživačka grupa za upotrebu lekova SZO (WHO Drug Utilization Research Group, DURG), koja je od tada pa do danas postala nosilac dalje aktivnosti proučavanja upotrebe lekova (4). SZO je 1982. godine osnovala i Kolaborativni centar za metodologiju statistike o lekovima sa sedištem u Oslu (5).

Praćenje upotrebe lekova doprinosi evaluaciji farmakoterapijske prakse i određivanju faktora koji utiču na upotrebu lekova (6). Pri tome, niska potrošnja lekova ne znači da je farmakoterapija racionalna, i obratno, visoka upotreba lekova nije uvek neracionalna i neekonomična (7). Prema Vejd-ovoj (Wade) definiciji, optimalna terapija podrazumeva

korišćenje pravog leka, datog odgovarajućem pacijentu, u pravo vreme, u odgovarajućoj količini, vodeći računa o ceni leka (8).

Osim velikog značaja za zdravlje populacije, ovakva istraživanja pomažu sagledavanju farmakoterapijske prakse jedne sredine i njene promene u toku vremena, doprinose edukaciji lekara ukazivanjem na uočene propuste a isticanjem pravilnog pristupa sa ciljem usklađivanja terapijske prakse jedne sredine savremenim terapijskim doktrinama (6, 9). Dodatno, ovakva istraživanja doprinose proceni adekvatnosti farmakoterapijske prakse jedne sredine u odnosu na faktore kao što su indikacije, doze, specifične odlike patologije pacijenata ili istovremena primena više lekova (7).

1.2. KLASIFIKACIJA LEKOVA

Kako bi se rezultati istraživanja o upotrebi lekova u jednoj sredini mogli uporediti sa rezultatima istraživanja u drugim sredinama, bilo je neophodno utvrditi međunarodno prihvatljivu klasifikaciju lekova i metodologiju praćenja upotrebe lekova. Tako je Norveški monopol za lekove, podržan od Nordijskog saveta za lekove (osnovan 1976. godine) predložio Anatomsko-Terapijsko-Hemijsku - ATC klasifikaciju. Kao statistička jedinica za praćenje upotrebe lekova stvoren je pojam - definisana dnevna doza (DDD), koja predstavlja dogovorno utvrđenu količinu leka koja se najčešće koristi za najčešću indikaciju.

Godine 1981. SZO je predložila ATC/DDD sistem kao međunarodno priznatu metodologiju koja je pogodna za primenu u istraživanjima o upotrebi lekova (10).

Anatomsko-Terapijsko-Hemijska (ATC) klasifikacija lekova i definisane dnevne doze (DDD), omogućavaju poređenje potrošnje lekova unutar jedne terapijske grupe, celih terapijskih grupa, poređenje potrošnje u različitim regionima, državama i vremenima, nezavisno od pakovanja i oblika leka ili veličine populacije.

Rezultati praćenja upotrebe lekova dobijeni ATC/DDD metodologijom se mogu koristiti i za procenu učestalosti pojedinih neželjenih efekata lekova, tako što se učestalost neželjenih dejstava jednog leka dovodi u vezu sa rezultatima upotrebe tog leka u posmatranoj populaciji.

Da bi se rezultati studija upotrebe lekova učinili uporedivim sa podacima iz drugih sredina, neophodno je koristiti jedinstvenu, međunarodno prihvatljivu metodologiju rada, tj. ATC/DDD metodologiju (4, 11).

1.2.1. ATC klasifikacija lekova

Po ATC klasifikaciji svaki lek ili kombinovani preparat su označeni šifrom od sedam slovo brožanih znakova. Oni označavaju 5 nivoa klasifikacije. Prvi je anatomski nivo (A) označen velikim slovom, u kome su lekovi svrstani u 14 osnovnih grupa, prema organskom sistemu organizma gde prvenstveno ispoljavaju svoje delovanje. To su sledeće grupe:

- A- (Alimentary) digestivni trakt i metabolizam
- B- (Blood) krv i krvotvorni organi
- C- (Cardiovascular) kardiovaskularni sistem
- D- (Dermatologicals) dermatološki lekovi
- G- (Genitourinary) genitourinarni sistem i polni hormoni
- H- (Hormones) sistemski hormoni bez polnih hormona
- J- (General antiinfectives) sistemski antiinfektivni lekovi
- L- (Antineoplastic) antineoplastici i imunosupresivi
- M- (Musculo-skeletal) mišićno koštani sistem
- N- (Nervous) centralni nervni sistem
- P- (Antiparasitic) lekovi protiv parazitarnih infekcija
- R- (Respiratory) respiratorni sistem
- S- (Sensory) čulni organi
- V- (Various) ostali

Drugi nivo, tzv. terapijski (T) bliže određuje pripadnost leka glavnoj terapijskoj grupi. Ovaj nivo je označen sa dva arapska broja.

Treći nivo je označen slovom i odgovara terapijsko-farmakološkoj podgrupi.

Četvrti nivo, označen jednim slovom je hemijsko-terapijska podgrupa, tj. uža terapijska grupa kojoj pripada lek.

Peti nivo određuje hemijski naziv leka ili njegov INN (pun naziv) naziv, a označen je sa dva broja (4).

1.2.2. Definisane dnevne doze

Definisana dnevna doza (DDD) je statistička jedinica upotrebe lekova koja izražava dogovorno utvrđenu dnevnu količinu određenog leka koja se najčešće koristi za najčešću indikaciju (4, 12). DDD je nezavisna od cene, veličine pakovanja, zaštićenog imena pojedinih proizvođača, pa čak i od farmaceutskog oblika. DDD se uglavnom izražava kao težinska mera supstance (npr. za ranitidin 0,3 g), a kada je ovo nemoguće (npr. kod kombinovanih preparata), kao DDD se uzima određeni broj pojedinačnih farmaceutskih formulacija - tableta, kapsula, tube, itd. što se označava kao jedinična doza "ED" (od nordijskog "enkeltdose") (13). DDD ne predstavlja preporučenu terapijsku dozu za neku indikaciju, nego je uzeta na osnovu prosečne terapijske doze za osnovnu indikaciju datog leka. Osnovna svrha primene DDD je da nam pomogne u proceni koliki je broj ljudi najverovatnije dobijao određene doze nekog leka (7). U bolničkim ustanovama upotreba lekova se izražava kao broj DDD jednog leka na 100 ili 1000 bolesničkih dana (DDD/1000 BD). U vanbolničkim uslovima upotreba lekova se izražava u broju DDD na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000 st/dan). DDD za decu su modifikovane DDD odraslih, a izračunavaju se prema površini tela deteta (14).

1.3. NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA

Racionalna i efikasna farmakoterapija nije jednostavno povezivanje imena leka sa odgovarajućom bolešću, već zahteva znanje, dobru procenu i promišljenost. Cilj kvalitetnog i uspešnog lečenja je izabrati najefikasniji i najbezbedniji lek, sa najmanje neželjenih dejstava, prema postavljenoj dijagnozi i opštem stanju pacijenta. Ovakav pristup zahteva dobro medicinsko znanje i odlično poznavanje lekova sa svih aspekata, od farmakokinetike i farmakoloških dejstava, preko indikacija, doziranja i kontraindikacija, do interakcija, neželjenih i toksičnih efekata. Ne postoji lek bez neželjenih dejstava, lekar ih mora dobro poznavati i prepoznati kod svojih pacijenata, ona su najčešće reverzibilne prirode i javljaju se kod malog broja pacijenata. Ukoliko ih dobro poznajemo, terapijska primena lekova je bezbednija, a rizik oštećenja zdravlja zbog ozbiljnih neželjenih i toksičnih efekata je minimalan (15).

Veoma je teško utvrditi preciznu incidencu neželjenih dejstava, kao i njihov pravi klinički značaj: neka mogu imati velike posledice po bolesnika. Kod 40% bolesnika na kućnom lečenju mogu se javiti neželjena dejstva, a 3-5% se i hospitalizuje zbog njih. Jedan na hiljadu bolesnika umire u SAD zbog neželjenih dejstava lekova, a samo je 0,1% slučajeva moglo biti sprečeno (16). Smatra se da je u osnovi 3-6% hospitalizacija neželjena reakcija na neki lek.

Dokumentovano je da su neželjene reakcije na lekove 4.-6. vodeći uzrok smrti kod bolničkih pacijenata, pri čemu je incidenca ozbiljnih neželjenih dejstava 6,7% (17).

Prema podacima nekih autora, neželjena dejstva lekova opisana su kod 10-20% hospitalizovanih bolesnika i uzrok su prijema na bolničko lečenje u 0,3-5,0% slučajeva, a 0,24-2,9% odraslih bolesnika umire zbog njih! (18).

S druge strane, podaci o incidenci neželjenih dejstava kod dece su oskudni i uglavnom starijeg datuma. Smatra se da oko 3,6% od svih neželjenih dejstava lekova može ugroziti male bolesnike, dok 4,7% može ugroziti odrasle osobe (19). Međutim, neki podaci ukazuju da je incidenca neželjenih dejstava lekova kod dece i odraslih bolesnika slična (čak 10-15%), dok je kod nedonoščeta viša (25%) (20).

U poslednje vreme, opasnost od neželjenih dejstava lekova se ponekad preuveličava, iako je u racionalnoj farmakoterapiji ona cena terapijskog uspeha. Od 1974. godine naša zemlja je uključena u međunarodni sistem praćenja neželjenih dejstava preko SZO. Svaku sumnju na neželjeno dejstvo treba prijaviti na odgovarajućem obrascu, jer se tek statističkom obradom dospelih prijava može, eventualno, utvrditi uzročno-posledična veza, proceniti prevalenca i otkriti retko ili još nezabeleženo neželjeno dejstvo. Prikupljanje podataka može biti spontano (tj. dobrovoljno) i organizovano (nadzor svih osoba koje su primile određeni lek, ili praćenje neželjenih dejstava posle uslovne registracije nekog leka na određeno vreme) (21).

Neželjeno dejstvo leka je ustvari svaka štetna ili nenameravana reakcija na lek koji je primenjen u uobičajenoj dozi i na propisan način (18). Predložene su i druge definicije neželjenih dejstava. Za lekarsku praksu je posebno korisna kratka definicija po kojoj je neželjeni efekat svaka reakcija prema leku koju terapeut nije želeo ili nameravao da dobije. Za mnoge farmakologe neželjena dejstva su svi efekti koji nisu terapijski (željeni) posle primene leka u terapijskim dozama i na uobičajeni način (22).

Činjenica je da su pored pozitivnih terapijskih efekata, neželjena dejstva leka sastavni deo njihovog dejstva koji često ograničava upotrebu. Ona se mogu kretati od najblažih, prolaznih, pa do najtežih, koja ireverzibilno oštećuju pojedine organe i mogu dovesti do fatalnog ishoda. Zbog toga, pri izboru pojedinog leka moramo uvek imati na umu procenu između koristi i moguće štete koja može nastati njegovom primenom.

Danas postoji tendencija da se blagi poremećaji ili tegobe koje nastaju kao posledica uzimanja leka opišu kao propratne pojave (*side effects*), a da se termin neželjeno dejstvo, u užem smislu, rezerviše za ozbiljne, štetne pojave koje zahtevaju da se doza leka smanji ili prekine lečenje (18).

Postoje brojne klasifikacije neželjenih dejstava lekova predložene od strane brojnih autora (18, 23, 24). Najčešće primenjivana klasifikacija neželjenih dejstava je ona koja se bazira na mehanizmu razvoja istih:

Tip A (*augmented*): ova grupa neželjenih dejstava je direktna posledica farmakodinamskih efekata i mehanizma dejstva leka (gastrična iritacija kod aspirina; bronhokontrikcija, hladni ekstremiteti, osećaj umora i bradikardija kod propranolola; posturalna hipotenzija kod nekih antihipertenziva; hipokalemija kod tiazidnih diuretika). Ona se javljaju primenom terapijskih doza, očekivana su, prolazna, koriguju se redukcijom doze i obično ne zahtevaju prekid lečenja. Retko su ozbiljna da ugrožavaju zdravlje, pa čak i život pacijenta, što zahteva momentalnu obustavu lečenja. Ona čine 2/3 ukupno registrovanih neželjenih dejstava.

Tip B (*bizarre*): druga grupa neželjenih dejstava nije ni u kakvoj vezi sa farmakodinamskim dejstvima leka i predstavlja neuobičajenu interakciju organizma i leka. Ova dejstva ne zavise od primenjene doze, ređa su od prethodnih a po karakteru ozbiljnija, javljaju se samo kod nekih ljudi i manifestuju se kao: a) alergijske reakcije, npr. različite kožne erupcije nakon primene penicilina i b) poremećaji genskog porekla, npr. maligna hipertermija.

Tip C (*continuous* ili *chronic*): ova neželjena dejstva su dozno i vremenski zavisna. Posledica su hronične upotrebe leka i posledica njegovih kumulativnih efekata u organizmu. Npr. nefropatija kod dugotrajne nekritične upotrebe NSAID, tardivna diskinezija, okularna toksičnost kod primene antimalarika.

Tip D (*delayed effect*): odnosi se na odložene efekte pojedinih lekova, koja se manifestuju dugo posle prekida upotrebe inkriminisanog leka, kao što su kancerogenost i teratogenost. Npr. poznata je katastrofa sa sedativom talidomidom između 1958. i 1961. godine, kada je rođeno 10.000 beba sa fkomelijom. Talidomid je propisan u prvom trimestru trudnoće, njegovi neželjeni efekti (u ovom slučaju teratogeni) primećeni su tek nakon rođenja dece iz aktuelnih trudnoća.

Tip E (*end of use*): povezana su sa naglim prekidom upotrebe određenog leka. Npr. Adisonova kriza nakon naglog obustavljanja kortikosteroidne terapije, angina pektoris nakon naglog prekida primene beta blokatora.

Uzroci neželjenih dejstava lekova su različiti. Izmenjeno reagovanje organizma bolesnika zbog oštećenja bubrega, jetre, kardiovaskularnog sistema, kao i posebne karakteristike pojedinog uzrasta (novorođenčad, deca, stari) mogu biti uzrok ispoljavanja neželjenog delovanja. Savremena terapija mnogih oboljenja često zahteva istovremenu primenu nekoliko različitih lekova. Neželjena dejstva mogu biti rezultat međusobnih interakcija lekova pri njihovoj

istovremenoj primeni. Procenjuje se da interakcije stoje u pozadini oko 7% svih neželjenih efekata. Od posledica neželjenih efekata umire oko 4% svih bolesnika, a 1/3 toga broja čine interakcije (25).

Bolesnici često uzimaju više lekova, bilo da se leče ambulantno ili u bolničkim uslovima. Ovo je uglavnom neophodno zbog prirode same bolesti od koje se leče (npr. lečenje srčane insuficijencije, arterijske hipertenzije, tuberkuloze) i tada se naziva politerapija. Nažalost, češća je polipragmazija, tj. neracionalno, nesvršishodno propisivanje većeg broja lekova. Polipragmazija je prisutna naročito u bolničkim uslovima gde se broj istovremeno primenjenih lekova kod pojedinih bolesnika kreće od 3-10 pa i više, što značajno povećava mogućnost interakcije. Interakcije lekova predstavljaju kvalitativno ili kvantitativno menjanje delovanje jednog leka drugim lekom pri njihovoj istovremenoj primeni. One se javljaju u oko 3-5% bolesnika koji uzimaju više lekova, naročito ako je taj broj veći od pet. Od posebnog praktičnog značaja su interakcije lekova male terapijske širine, čiji pojačani efekat može ugroziti život bolesnika (antikoagulansi, antiaritmici, kardiotonici) (19, 25, 26).

Na bezbednost lečenja utiče i faktor *lekar*: nedovoljno poznavanje farmakoterapije, neadekvatan ili nepravilan izbor leka/lekova, neadekvatno doziranje, nekorektna dužina primene, način primene koji nije optimalan. Sve ovo utiče na incidencu i stepen težine neželjenih dejstava lekova (25, 26).

Savremeno organizovana pretklinička i klinička preregistraciona ispitivanja lekova nisu uvek u stanju da sa sigurnošću otkriju sva moguća, a posebno ona retka, neželjena dejstva lekova. Zbog toga je od naročitog značaja organizovanje postregistracionog praćenja lekova, koje obuhvata prijavljivanje neželjenih dejstava lekova nakon njihovog puštanja u masovnu upotrebu, kao jedne od najboljih metoda za brzo otkrivanje retkih ali i ozbiljnih neželjenih dejstava lekova (*farmakovigilanca*) (15).

Bolnički uslovi lečenja, gde se ostvaruje stalni kontakt lekara i osoblja sa pacijentom, pružaju takođe dobru mogućnost praćenja i evidentiranja nus efekata, budući da se neposredno može steći uvid u odnos između uzimanja leka i pojave neželjenog efekta.

Sagledavanje pozitivnih i negativnih strana svakog leka omogućilo bi kvalitetniji i bolji pristup lečenju pacijenata.

1.4. ANALIZA PRIMENE ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA

Arterijska hipertenzija je "najčešće kardiovaskularno oboljenje i glavni problem vezan za zdravlje ljudi, bilo da je reč o razvijenim ili nerazvijenim zemljama, a zahvata oko 20% stanovništva", odnosno arterijska hipertenzija je najrasprostranjenija nezarazna bolest čovečanstva! (Svetska liga za hipertenziju) (27). Veruje se da prosečan lekar opšte medicine u toku jedne radne sedmice sretne oko 20-40 bolesnika sa hipertenzijom.

Hipertenzija je jedan od vodećih faktora rizika za nastajanje hroničnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja. Oko 50% svih slučajeva infarkta miokarda i oko 60% svih cerebrovaskularnih inzulta su posledica povišenog krvnog pritiska. Hipertenziju je teško definisati zato što nema jasne granice između onoga što se može smatrati "bezbednim" nivoom ili normalnim krvnim pritiskom i nivoa iznad kojeg pretil rizik. Hipertenzija se još može nazvati "tihi ubica" zbog svoje asimptomatske prirode.

Cilj lečenja je da se preduprede najteže posledice: iznenadna smrt, infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Brojna klinička ispitivanja pokazuju da snižavanje dijastolnog pritiska samo za 5-6 mmHg smanjuje relativni rizik od nastanka cerebrovaskularnih inzulta za jednu trećinu, a koronarnih komplikacija za jednu šestinu (27, 28).

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji i Internacionalnom udruženju za hipertenziju kao povišen se definiše krvni pritisak kada je nivo sistolnog krvnog pritiska (SBP) od 140 mmHg (18,7 kPa) ili više, i/ili nivo dijastolnog krvnog pritiska (DBP) od 90 mmHg (12,0 kPa) ili više, u ponovljenim merenjima. Brojne studije o prevalenci ukazuju da 15-25% odrasle populacije ima povišen krvni pritisak ($>160/90$ mmHg), kod polovine, hipertenzija perzistira pri daljem praćenju, pri čemu se prevalenca hipertenzije povećava kod starijih od 40 godina (29, 30). Statistički podaci oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti u Engleskoj iz 2006. godine beleže da visok krvni pritisak ($\geq 140/90$ mmHg) ima 34% muškaraca i 30% žena, ili se leče od istog. Oko 78% muškaraca i 67% žena sa hipertenzijom se ne leči. Među osobama koje se leče, oko 60% ostaje hipertenzivno (31).

Izvesno je da je prevalencija hipertenzije kod dece i adolescenata u porastu i da je primarna ili esencijalna hipertenzija najčešći oblik hipertenzije u ovim populacionim grupama, kako u razvijenim tako i u mnogim zemljama u razvoju. Evropsko društvo za hipertenziju oformilo je radnu grupu koja je pripremila, i u septembru 2009. godine objavila Preporuke za prevenciju, dijagnozu i lečenje visokog krvnog pritiska kod dece i adolescenata (32). S obzirom da za ovu populaciju, za razliku od populacije odraslih, nije moguće doneti smernice zasnovane na dokazima najveće jačine, preporuke su zasnovane na raspoloživim naučnim saznanjima i kliničkom iskustvu i predstavljaju konsenzus eksperata, članova radne grupe.

Procenjeno je da je svake godine 4,35 miliona smrtnih slučajeva u Evropi posledica bolesti kardiovaskularnog sistema. Među zemljama Evrope postoje velike razlike u mortalitetnoj statistici vezanoj za oboljenja kardiovaskularnog sistema. Najviša incidenca obolevanja od kardiovaskularnih bolesti zabeležena je u zemljama Istočne Evrope, sa daleko najvećom učestalošću u Rusiji. Srbija nije izuzetak gde se beleži 110-172 smrtnih slučajeva od koronarne bolesti srca na 100.000 stanovnika (33). Srbija je jedna od najsiromašnijih zemlja u Evropi sa ograničenim finansijskim sredstvima koja se izdvajaju za zdravstvenu zaštitu stanovništva. Ona ipak teži da obezbedi stanovništvo neophodnim lekovima za oboljenja kardiovaskularnog sistema. U jednoj studiji koja je sprovedena u kliničkom centru u Kragujevcu, zabeležena je upotreba skromnog dijapazona kardiovaskularnih lekova u odnosu na zemlje Zapadne Evrope (34).

U uslovima otežanog snabdevanja lekovima i nedostatka sredstava za lečenje obolelih, te suženog izbora lekova koji su na raspolaganju, analiza upotrebe antihipertenzivnih lekova za nas ima mnogo širi značaj. Smanjenje ili prekid upotrebe neefikasnih lekova, kao i usmeravanje materijalnih sredstava prema efikasnim lekovima su samo jedna od mogućih koristi koje bi iz ovakvih studija morale proizaći.

Za sada je još uvek malo podataka o upotrebi antihipertenziva u bolničkim i vanbolničkim uslovima. Veličković-Radovanović R. i sar. analizirali su vanbolničku upotrebu kardiovaskularnih lekova u regionu Niša tokom 2003. i 2004. godine. ACE inhibitori su bili najpropisivanija grupa lekova na račun enalapрила. Ova studija je otkrila značajne terapijske iracionalnosti u farmakoterapiji kardiovaskularnih oboljenja koje se mogu prevazići odgovarajućom edukacijom (35).

Tokom devedesetih godina, publikovan je veliki broj kardiovaskularnih studija što nas je uvelo u eru "*evidence-based cardiovascular medicine*" (kardiovaskularne medicine zasnovane na činjenicama koje proističu iz rezultata validnih kliničkih studija). Međutim, poznato je da određene grupacije stanovništva nisu dovoljno ispitane, npr. ženski pol i stariji pacijenti (36). U pedijatrijskoj populaciji, većina propisanih lekova nije zvanično ispitano i kao rezultat nisu odobreni za primenu deci (37). Odluke o lečenju bazirane su na kliničkom iskustvu, rezultatima posmatračkih studija, ili izvođenjem zaključaka iz rezultata adultnih studija. Neadekvatna obaveštenost o efikasnosti i sigurnosti lekova može uskratiti deci potencijalne pozitivne doprinose lečenja, ali ih može i izložiti riziku pojave neželjenih delovanja lekova.

2. CILJEVI RADA

- Ispitati trendove primene antihipertenzivnih lekova kod dece u bolničkim uslovima i uporediti dobijene podatke sa sličnim raspoloživim podacima kod nas, u svetu, kao i sa načelima savremene farmakoterapije,
- Ispitati trendove primene antihipertenzivnih lekova u adultnoj populaciji pacijenata u bolničkim uslovima i uporediti dobijene podatke sa sličnim raspoloživim podacima kod nas, u svetu, i sa načelima savremene farmakoterapije,
- Pratiti učestalost ispoljavanja neželjenih efekata primene antihipertenzivnih lekova kod posmatranih pacijenata u bolničkim uslovima, i evidentirati potencijalne klinički relevantne interakcije lekova.

3. RADNE HIPOTEZE

U našem radu postavili smo sledeće radne hipoteze:

- Ne postoji razlika u strukturi i količini propisivanih antihipertenzivnih lekova u posmatranim populacijama stanovništva, pri čemu se podaci o upotrebi antihipertenzivnih lekova u posmatranim populacijama stanovništva ne razlikuju od podataka dobijenih za bolničke ustanove u drugim sredinama
- Ne postoji razlika u incidenci ispoljavanja i vrsti neželjenih efekata na primenjene antihipertenzivne lekove u posmatranim populacijama stanovništva.

4. METODOLOGIJA RADA

Studija je bila prospektivnog tipa. Praćenje upotrebe antihipertenzivnih lekova i analiza neželjenih reakcija na iste kod bolničkih pacijenata različitih dobnih grupa, sprovedena je na Klinici za dečije interne bolesti i na Klinikama za kardiologiju i nefrologiju Interne klinike, Kliničkog centra u Nišu tokom šestomesečnog perioda.

Praćenje upotrebe lekova kod bolničkih pacijenata

Iz apoteka pomenutih klinika dobijeni su podaci o ukupnoj količini izdatih antihipertenzivnih lekova u posmatranom periodu.

Podaci o propisanim lekovima, njihovim dozama i trajanju terapije, kao i o vrsti bolesti od koje se pacijent leči dobijeni su tokom prospektivnog ispitivanja sa temperaturnih lista bolničkih pacijenata.

Tokom ispitivanja praćeni su sledeći parametri:

- propisivanje lekova ležećim pacijentima. Podaci o ordiniranim lekovima dobijeni su sa temperaturnih listi.
- pojava neželjenih efekata lekova. Pacijenti su dva do tri puta nedeljno ispitani za eventualnu pojavu neželjenih delovanja propisanih lekova.
- za svakog pacijenta zabeleženi su svi lekovi koje je primao u isto vreme. Analizom istovremeno propisanih lekova uočene su klinički značajne interakcije.

Na raspolaganju su nam bile administrativne službe pomenutih klinika koje su pružile podatke vezane za broj ostvarenih bolesničkih dana, dok je iz istorija bolesti dobijen detaljniji uvid u laboratorijske analize i morbiditetnu sliku lečenih pacijenata na posmatranim klinikama.

Na Klinici za dečije interne bolesti, pacijenti uzrasta 18 godina ili mlađi na bolničkom lečenju tokom ispitivanog perioda, a koji su primali 1 ili više antihipertenzivnih lekova, uključeni su u studiju. Za svakog pacijenta ponasob uzeti su podaci vezani za starost, pol, prateće dijagnoze, dužinu bolničkog lečenja i opšte stanje na otpustu (otpušta se na kućno lečenje, exitus lethalis, drugo).

Na Klinikama za kardiologiju i nefrologiju, pacijenti stariji od 18 godina na bolničkom lečenju u ispitivanom periodu, koji su primali 1 ili više antihipertenzivnih lekova, uključeno je u studiju. Za svakog pacijenta ponasob uzeti su podaci vezani za starost, pol, udružena patološka stanja, dužinu bolničkog lečenja i opšte stanje na otpustu (otpušta se na kućno lečenje, exitus lethalis, drugo).

ATC/DDD metodologija

Anatomsko-Terapijsko-Hemijska klasifikacija (ATC klasifikacija) ima sedmocifren kod. Prvi broj označava farmakoterapijsku grupu, drugi i treći podgrupu, četvrti i peti dalje raščlanjuju podgrupe, dok se poslednja dva broja odnose na nezaštićeno ime leka. Iz farmakoterapijske grupe C (kardiovaskularni lekovi), u našoj studiji, pratili smo potrošnju sledećih terapijskih grupa:

- C02-antihipertenzivi u užem smislu
- C03-diuretici
- C07-beta adrenergički blokatori
- C08-blokatori kalcijumskih kanala
- C09-ACE inhibitori

DDD predstavlja statističku jedinicu upotrebe lekova, koja omogućava merenje izloženosti date populacije određenim lekovima ili grupama lekova. Bolničku upotrebu lekova izrazili smo brojem DDD na 100 BD (bolesničkih dana). Broj DDD je u ovom radu izračunat množenjem broja pakovanja određenog leka sa brojem tableta ili ampula u pakovanju i jačine (količina supstance po jednoj jedinici) tableta (ili ampula). Dobijeni rezultat se deli sa određenom veličinom DDD za datu farmakoterapijsku grupu po ATC klasifikaciji i zatim sa 100 BD za svaku kliniku posebno. Upotreba lekova je izražavana preko DDD/100 BD, kako bi dobijeni rezultati bili komparabilni.

Praćenje neželjenih dejstava lekova kod bolničkih pacijenata

Za potrebe našeg ispitivanja primenili smo metodu spontanog praćenja nuspojava pri čemu su neželjeni efekti antihipertenzivnih lekova evidentirani na formularu za neželjene reakcije u skladu sa preporukama SZO (videti priloge).

Analiza prijavljenih neželjenih reakcija na lekove

Za svaku neželjenu reakciju uzeti su podaci vezani za pacijenta (uzrast, pol, alergija na lekove, dijagnoza na prijemu). Opis neželjene reakcije obuhvata podatke vezane za naziv leka i podgrupu kojoj pripada, datumi kada je započeta i obustavljena primena leka, datum i opis reakcije, kao i ishod reakcije.

Dalja analiza registrovanih neželjenih reakcija obuhvatala je određivanje uzročno-posledične veze (*causality*), klasifikaciju prema ozbiljnosti reakcije (*severity*) i analizu prisustva

predisponirajućih faktora. Dalje, ispitali smo i moguću vezu između karakteristika pacijenata i prirode registrovanih neželjenih reakcija.

Podaci vezani za pacijenta

Uzrast i pol pacijenta uzeti su u obzir prilikom analize. Pacijenti su podeljeni u četiri starosne grupe: 0-12 godina; 13-17 godina; 18-59 godina; >60 godina (38). Podaci o neželjenim dejstvima dobijeni su od strane pacijenata sa primarnom i sekundarnom hipertenzijom. Prateća patološka stanja uključuju koronarnu bolest srca (angina pectoris, infarkt miokarda), dislipidemiju, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, akutni edem pluća, šećerna bolest, itd., u populaciji odraslih. Najčešće dijagnoze u populaciji dece koja su primala antihipertenzive su: nefrotski sindrom, proteinurija kod drugih bubrežnih bolesti, miokarditisi, hipertenzija vezana za gojaznost, diabetes mellitus, nakon primene derivata krvi i humanih albumina, idiopatske hipertenzije, a ređe kongenitalne srčane mane. Antihipertenzivi su davani deci na kraće staze kao vid simptomatske terapije.

Karakteristike lekova

Lekovi odgovorni za neželjene reakcije klasifikovani su u prethodno pomenute terapijske grupe prema ATC/DDD klasifikaciji prema WHO-ATC Index 2010 (39).

Karakteristike prijavljenih neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lekove klasifikovane su prema mehanizmu nastanka na tip A reakcije i tip B bazirano na klasifikaciji neželjenih reakcija na lekove koju su predložili Rawlins i Thompson (23). Neželjene reakcije su klasifikovane i prema zahvaćenom sistemu organa.

Zbrinjavanje i ishod

Strategije zbrinjavanja neželjenih reakcija uključuju obustavu primene inkriminisanog leka, redukovanje terapijske doze, uključivanje dodatnih mera lečenja neželjenih reakcija, a kada su u pitanju blagi neželjeni efekti lekari se uglavnom odlučuju da ne izmene režima lečenja niti da uključe dodatne mera lečenja po principu rizik-korist (*risk-benefit*).

Procena veze lek-neželjena reakcija (*causality*)

Kako bi se procenila verovatnoća da je neki lek uzrokovao neželjenu reakciju, procena uzročnosti učinjena je pomoću Naranjo-ove skale ili algoritma (videti priloge) (40) po kojoj su neželjene reakcije klasifikovane na sigurne (*definite*), verovatne (*probable*), moguće (*possible*) i

sumnjive (*doubtful*) u zavisnosti od nivoa povezanosti. Ovaj algoritam je u stvari jednostavan upitnik koji se može upotrebiti pored bolesničke postelje radi procene uzročno-posledične veze prijavljenog neželjenog događaja. Algoritam se sastoji iz 10 pitanja koja se boduju od 0-2, a konačan zbir definiše uzročno-posledičnu vezu: (1) manje od 0 poena klasifikuje neželjeno dejstvo kao sumnjivo; (2) 1 do 4 poena je opisuje kao moguće; (3) 5 do 8 poena kao verovatno; i (4) 9 i više poena kao sigurno.

Ozbiljnost (*severity*)

U cilju procene ozbiljnosti neželjenih reakcija, podeljene su na blage, umerene i teške reakcije prema kriterijumu Hartwig i sar. (41).

Predisponirajući faktori

Predisponirajući faktori pojave neželjenih reakcija obuhvataju uzrast, pol, polipragmazija/politerapija i prateća patološka stanja (42, 43). Godine starosti preko 60 (gerijatrija) smatra se predisponirajućim faktorom kada je starost bolesnika u pitanju. Polipragmazija, odnosno politerapija može biti minorna (2-3 leka), umerena (4-5 leka) ili major (>5 leka) kako opisuju Veehof i saradnici (44). Pol je razmatran kao predisponirajući faktor samo u onim slučajevima gde je poznato da određeni pol pacijenta favorizuje pojavu aktuelne neželjene reakcije. Prateća patološka stanja su razmatrana kao predisponirajući faktor ukoliko je 2 ili više bolesti (komorbiditet) dijagnostikovano kod pacijenta koji je u datom momentu razvio neželjenu reakciju na lek.

Statistička obrada podataka

Analizom dobijenih podataka, potražena je korelacija između karakteristika pacijenata (starost, pol, politerapija, komorbiditet) i broja prijavljenih neželjenih reakcija na lekove. Svi dobijeni podaci prikazani su tabelarno i grafički i statistički obrađeni pomoću SPSS software package 10. Statistička značajnost uočenih međusobnih razlika određena je pomoću hi kvadrat testa. Statistički značajne raliike među grupama uzete su za vrednosti $P < 0.05$.

5. REZULTATI

UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA (GRUPA C02 PO ATC/DDD KLASIFIKACIJI) KOD RAZLIČITIH DOBNIH GRUPA

Lekovi za snižavanje povišenog krvnog pritiska propisani tokom posmatranog perioda razvrstani su u sledeće glavne terapijske grupe: C02-antihipertenzivi u užem smislu, C03-diuretici, C07-beta adrenergički blokatori, C08-blokatori kalcijumskih kanala, i C09-ACE inhibitori, kako bi se pokazao njihov udeo i procentualna zastupljenost u ukupnoj upotrebi. Pored upotrebe po glavnim terapijskim grupama i podgrupama, prikazana je potrošnja po pojedinačnim preparatima.

5.1. UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA KOD ODRASLIH (GRUPA C02 PO ATC/DDD KLASIFIKACIJI)

U našoj prospektivnoj studiji potrošnja antihipertenziva praćena je na klinikama za kardiologiju i nefrologiju Interne klinike u periodu od šest meseci. Ukupna upotreba prikazana je kao mesečna i zbirna potrošnja tokom pomenutog šestomesečnog perioda.

U prvom mesecu našeg ispitivanja broj ostvarenih bolesničkih dana iznosio je 1258. Najveća potrošnja u posmatranom periodu pripadala je ACE inhibitorima sa učešćem od 48%, gde je ramipril bio preferiran ACE inhibitor u 20% slučajeva (tabela 1).

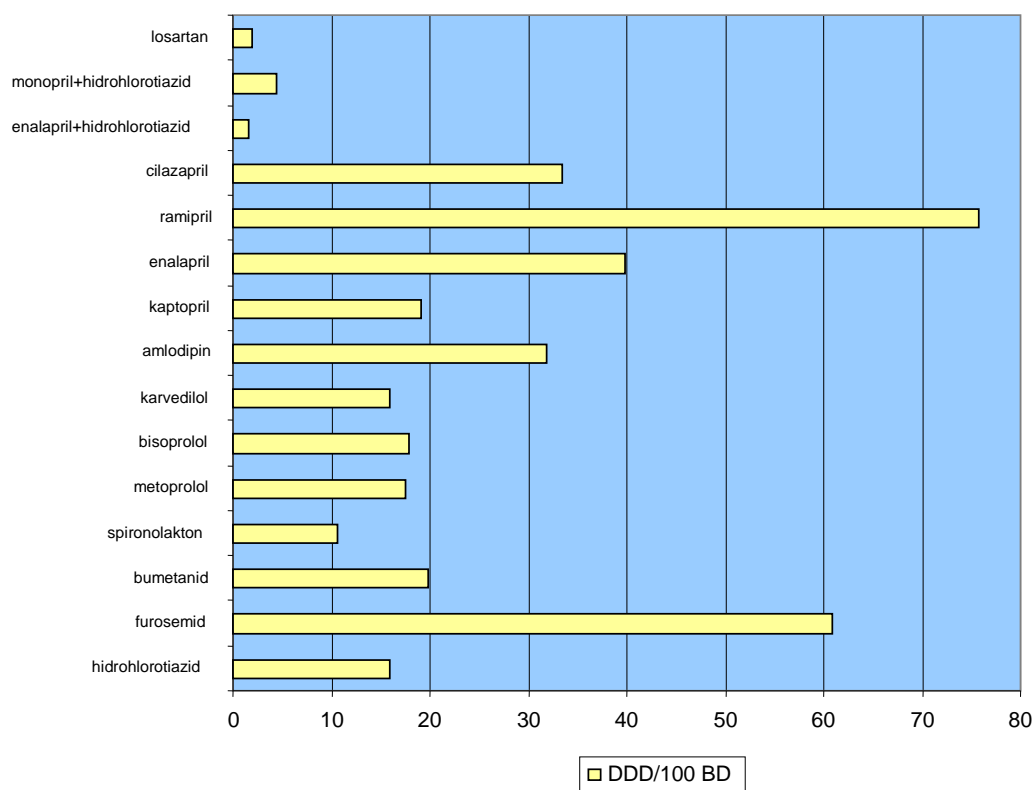
Tabela 1. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije tokom 1. meseca praćenja izraženo u DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	1348,33	107,18	29,27
C07	Beta adrenergički blokatori	646,67	51,39	14,03
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	400,00	31,80	8,68
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	2211,52	175,80	48,01
Ukupno		4606,52	366,18	100,00

Tabela 2. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji tokom 1. meseca praćenja izraženo u DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03AA03	Hidrohlorotijazid	200,00	15,89	4,34
C03CA01	Furosemid	765,00	60,81	16,61
C03CA02	Bumetanid	250,00	19,87	5,43
C03DA01	Spirolakton	133,33	10,60	2,89
C07-beta blokatori				
C07AB02	Metoprolol	221,67	17,60	4,81
C07AB07	Bisoprolol	225,00	17,89	4,89
C07AG02	Karvedilol	200,00	15,90	4,34
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA01	Amlodipin	400,00	31,80	8,68
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	240,00	19,08	5,21
C09AA02	Enalapril	500,00	39,75	10,86
C09AA05	Ramipril	952,00	75,68	20,67
C09AA09	Cilazapril	420,00	33,39	9,12
C09BA02	Enalapril, hidrohlorotijazid	20,00	1,59	0,43
C09BA09	Monopril, hidrohlorotijazid	56,00	4,45	1,22
C09CA01	Losartan	23,52	1,87	0,51
Ukupno		4606,52	366,18	100,00

Veliki udeo u ukupnoj upotrebi lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska pripadao je diureticima, posebno diureticima Henleove petlje, sa furosemidom kao najčešće propisivanim diuretikom (tabela 2).



Slika I. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u prvom mesecu praćenja

Udeo pojedinih antihipertenziva u ukupnoj potrošnji prikazan je na slici 1.

Tabela 3. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 2. mesecu praćenja izraženo u DDD/100 BD.

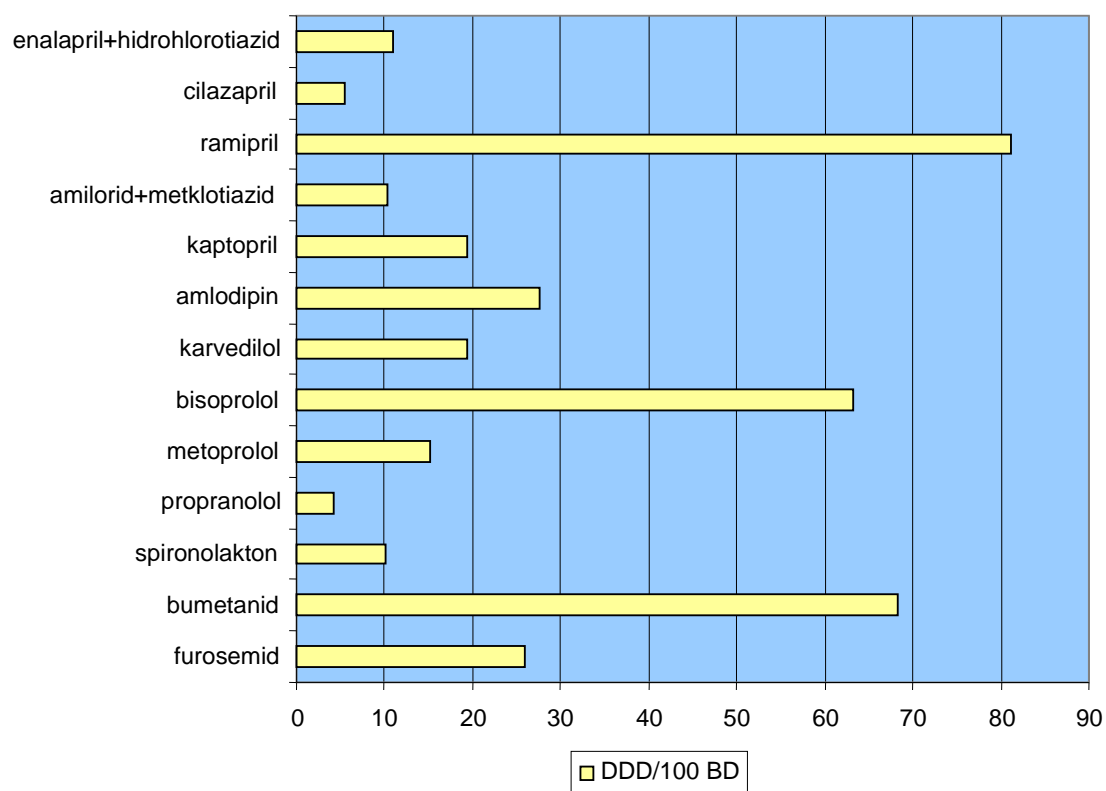
ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	1661,67	114,67	31,74
C07	Beta adrenergički blokatori	1477,50	101,96	28,22
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	400,00	27,61	7,64
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	1696,00	117,04	32,40
Ukupno		5235,17	361,295	100,00

Tokom drugog meseca našeg ispitivanja broj ostvarenih bolesničkih dana iznosio je 1449.

ACE inhibitori i diuretici imali su skoro isti udeo u ukupnoj upotrebi lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska (tabela 3). Najviše propisivan ACE inhibitor bio je i dalje ramipril, dok je među diureticima vođstvo preuzeo bumetanid. Značajan doprinos ukupnoj potrošnji imali su i beta blokatori sa bisoprololom kao najčešćim izborom. Upotreba blokatora kalcijumskih kanala bila je skromna (tabela 4).

Tabela 4. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 2.mesecu praćenja izraženo u DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	375,00	25,88	7,16
C03CA02	Bumetanid	990,00	68,32	18,91
C03DA01	Spirolakton	146,67	10,12	2,80
C03EA12	Amilorid, metklotijazid	150,00	10,35	2,86
C07-beta blokatori				
C07AA05	Propranolol	62,50	4,31	1,19
C07AB02	Metoprolol	220,00	15,18	4,20
C07AB07	Bisoprolol	915,00	63,15	17,48
C07AG02	Karvedilol	280,00	19,32	5,35
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA01	Amlodipin	400,00	27,61	7,64
C09- ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	280,00	19,32	5,35
C09AA05	Ramipril	1176,00	81,16	22,46
C09AA09	Cilazapril	80,00	5,52	1,53
C09BA02	Enalapril, hidrohlorotiazid	160,00	11,04	3,06
Ukupno		5235,17	361,295	100,00

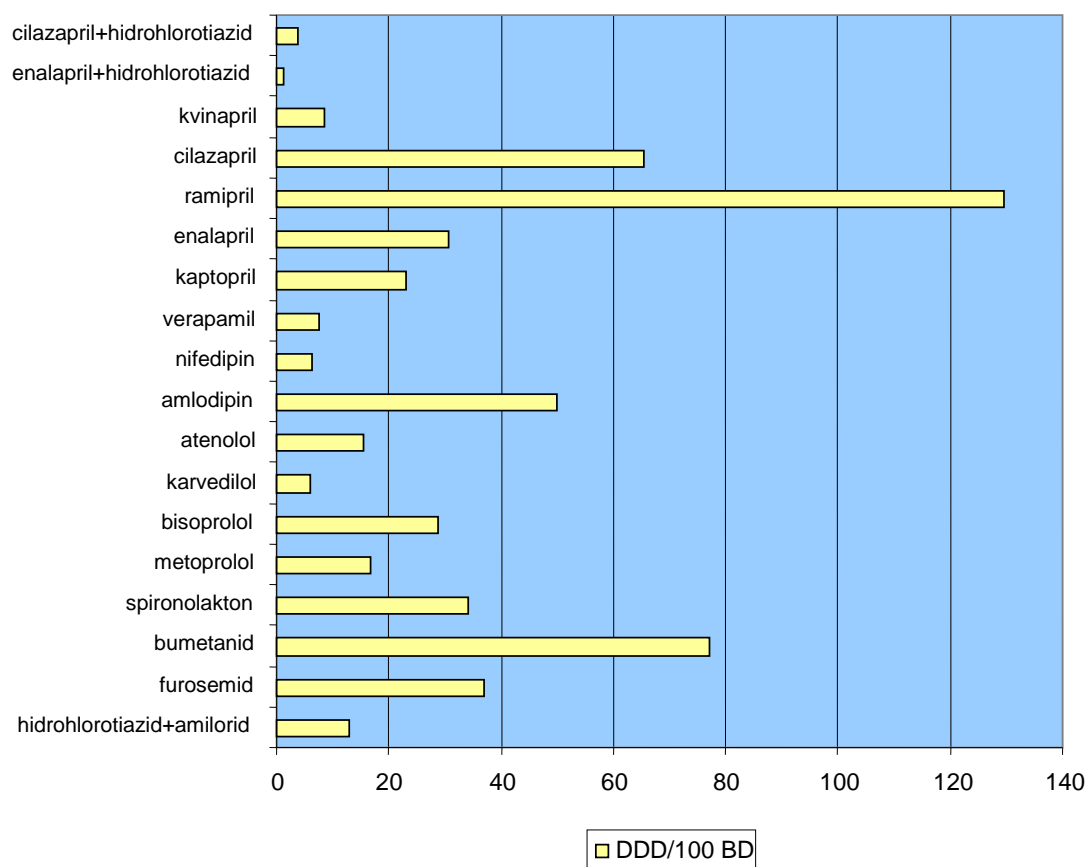


Slika 2. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 2. mesecu praćenja

Tokom trećeg meseca našeg ispitivanja ACE inhibitori su imali najveći udeo u ukupnoj upotrebi lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska (47.34%) (tabela 5).

Tabela 5. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 3. mesecu praćenja izraženo u DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	2508,33	161,10	29,03
C07	Beta adrenergički blokatori	1048,50	67,34	12,14
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	996,67	64,01	11,54
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	4089,33	262,64	47,34
Ukupno		8642,83	554,85	100,00



Slika 3. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 3. mesecu praćenja

Među ACE inhibitorima, lekari su se uglavnom opredeljivali za ramipril, zatim cilazapril, dok je bumetanid i dalje bio najčešće propisivan diuretik. Amlodipin je najpropisivaniji kalcijumski antagonist, dok je bisoprolol propisivan nešto češće od ostalih beta blokatora (tabela 6, slika 3). Broj ostvarenih bolesničkih dana u trećem mesecu iznosio je 1557 .

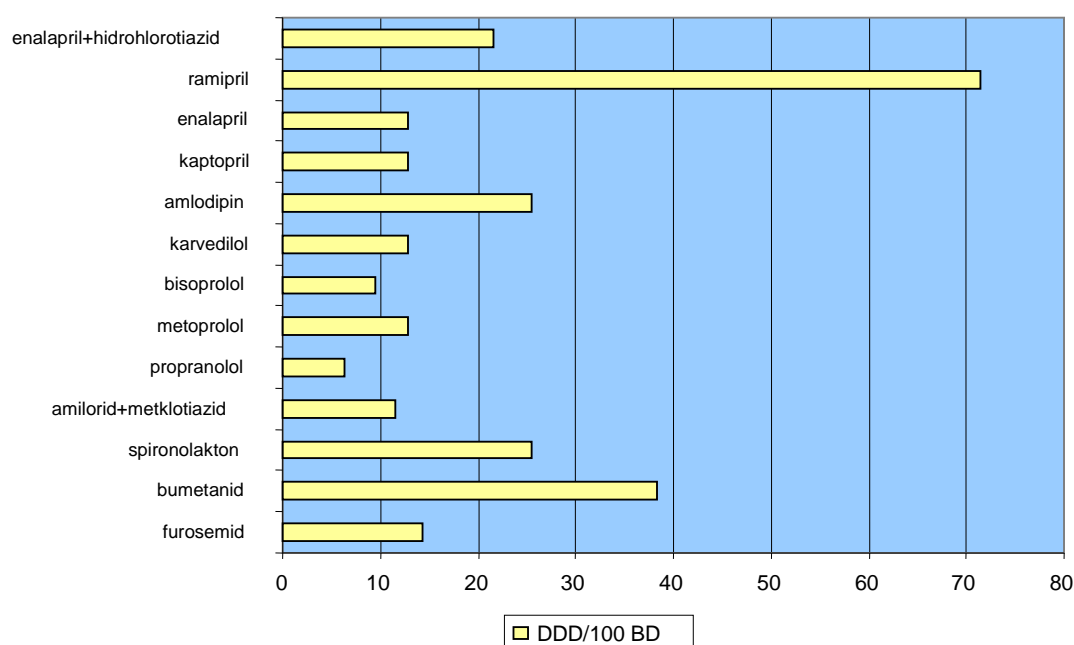
Tabela 6. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 3. mesecu praćenja izraženo u DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	575,00	36,93	6,66
C03CA02	Bumetanid	1200,00	77,07	13,89
C03DA01	Spirolakton	533,33	34,25	6,17
C03EA12	Hidrohlorotiazid, amilorid,	200,00	12,85	2,32
C07-beta blokatori				
C07AB02	Metoprolol	262,50	16,86	3,04
C07AB07	Bisoprolol	450,00	28,90	5,21
C07AB03	Atenolol	242,67	15,56	2,80
C07AG02	Karvedilol	93,33	5,99	1,08
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA01	Amlodipin	780,00	50,10	9,03
C08CA05	Nifedipin	100,00	6,42	1,16
C08DA01	Verapamil	116,67	7,49	1,35
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	360,00	23,12	4,17
C09AA02	Enalapril	480,00	30,83	5,56
C09AA05	Ramipril	2016,00	129,48	23,34
C09AA09	Cilazapril	1020,00	65,51	11,81
	Kvinapril	133,33	8,56	1,54
C09BA02	Enalapril, hidrohlorotiazid	20,00	1,28	0,23
C09BA08	Cilazapril, hidrohlorotiazid	60,00	3,85	0,69
Ukupno		8642,83	554,85	100,00

U 4. mesecu naše studije, upotreba ACE inhibitora i dalje nadmašuje potrošnju ostalih antihipertenziva sa 43% od ukupne upotrebe. Udeo diuretika (32.6%), beta blokatora (15%) i kalcijumskih antagonista (9%) u ukupnoj upotrebi sličan je kao u prethodna dva meseca (tabela 7). Broj ostvarenih bolesničkih dana u ovom mesecu iznosio je 1569.

Tabela 7. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 4. mesecu praćenja izraženo u DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	1405,00	89,54	32,55
C07	Beta adrenergički blokatori	650,00	41,43	15,08
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	400,00	25,49	9,27
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	1860,00	118,55	43,12
Ukupno		4315,00	275,01	100,00



Slika 4. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 4. mesecu praćenja

Među ACE inhibitorima najveća upotreba pripadala je ramiprilu, i bumetanidu među diureticima. Amlodipin je jedini propisivan kalcijumski antagonist. Upotreba karvedilola i metoprolola među beta blokatorima bila je identična (slika 4, tabela 8).

Tabela 8. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 4. mesecu praćenja izraženo u DDD/100 BD

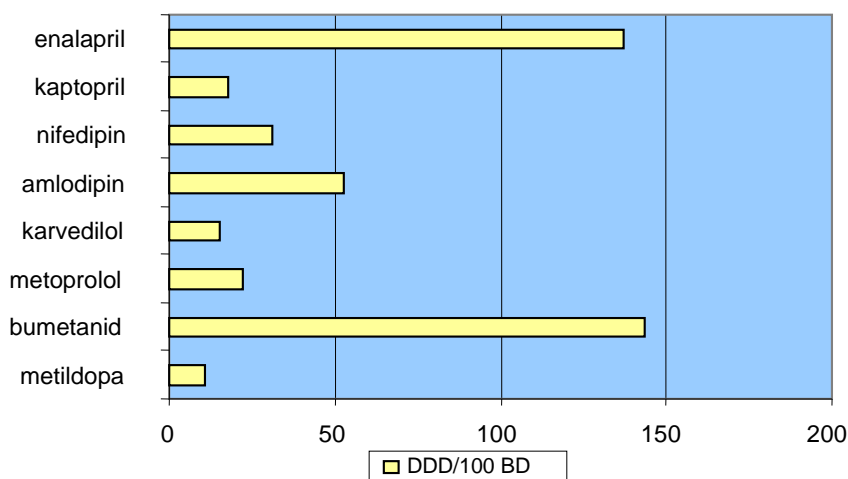
	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	225,00	14,34	5,21
C03CA02	Bumetanid	600,00	38,24	13,88
C03DA01	Spironolakton	400,00	25,49	9,27
C03EA12	Amilorid, metklotijazid	180,00	11,47	4,17
C07-beta blokatori				
C07AA05	Propranolol	100,00	6,37	2,32
C07AB02	Metoprolol	200,00	12,75	4,64
C07AB07	Bisoprolol	150,00	9,56	3,48
C07AG02	Karvedilol	200,00	12,75	4,64
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA01	Amlodipin	400,00	25,49	9,27
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	200,00	12,75	4,64
C09AA02	Enalapril	200,00	12,75	4,64
C09AA05	Ramipril	1120,00	71,38	25,96
C09BA02	Enalapril, hidrohlorotiazid	340,00	21,67	7,88
Ukupno		4315,00	275,01	100,00

U 5. mesecu naše studije, najviše propisivane terapijske grupe bile su ACE inhibitori (35.9%), diuretici (33%) i blokatori kalcijumskih kanala (19.5%), dok je upotreba ostalih lekova za krvni pritisak (antihipertenziva u užem smislu i beta blokatora) bila zanemarljivo manja (tabela 9). Ostvaren broj bolesničkih dana iznosio je 453.

Tabela 9. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 5. mesecu praćenja izraženo u DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C02	Antihipertenzivi	50,00	11,00	2,56
C03	Diuretici	650,00	143,50	33,33
C07	Beta adrenergički blokatori	170,00	37,60	8,73
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	380,00	83,80	19,47
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	700,00	154,60	35,91
Ukupno		1950,00	430,50	100,00

Slika 5. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 5. mesecu praćenja



Najviše propisivani lekovi u posmatranom periodu bili su bumetanid, enalapril i amlodipin. Ostali antihipertenzivi, u širem smislu, bili su procentualno manje zastupljeni u ukupnoj potrošnji (tabela 10).

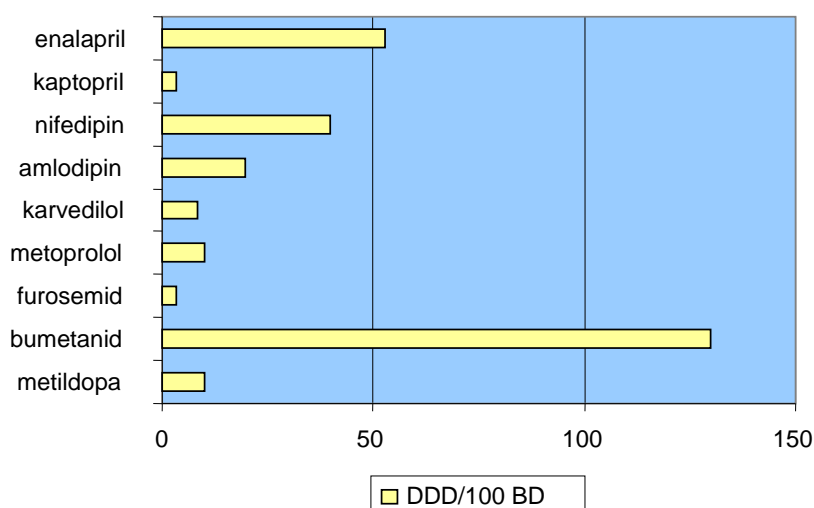
Tabela 10. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 5. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C02-antihipertenzivi				
C02AB01	Metildopa	50,00	11,00	2,56
C03-diuretici				
C03CA02	Bumetanid	650,00	143,50	33,33
C07-beta blokatori				
C07AB02	Metoprolol	100,00	22,10	5,13
C07AG02	Karvedilol	70,00	15,50	3,60
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA01	Amlodipin	240,00	52,90	12,29
C08CA05	Nifedipin	140,00	30,90	7,18
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	80,00	17,70	4,11
C09AA02	Enalapril	620,00	136,90	31,80
Ukupno		1950,00	430,50	100,00

Najveća potrošnja u šestom mesecu praćenja pripadala je diureticima sa učešćem od 48%, zatim su sledili blokatori kalcijumskih kanala i ACE inhibitori, dok su ostale terapijske grupe bile procentualno manje zastupljene u ukupnoj potrošnji (tabela II). Broj ostvarenih bolesničkih dana iznosio je 604.

Tabela II. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 6. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C02	Antihipertenzivi	60,00	9,90	3,57
C03	Diuretici	805,00	133,2	48,05
C07	Beta adrenergički blokatori	110,00	18,20	6,56
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	360,00	59,60	21,51
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	340,00	56,30	20,31
Ukupno		1675,00	277,20	100,00



Slika 6. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 6. mesecu praćenja

Tabela 12. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 6. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C02-antihipertenzivi				
C02AB01	Metildopa	60,00	9,90	3,57
C03-diuretici				
C03CA02	Bumetanid	785,00	129,90	46,86
C03CA01	Furosemid	20,00	3,31	1,19
C07-beta blokatori				
C07AB02	Metoprolol	60,00	9,90	3,57
C07AG02	Karvedilol	50,00	8,30	2,99
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA01	Amlodipin	120,00	19,87	7,17
C08CA05	Nifedipin	240,00	39,70	14,32
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	20,00	3,30	1,19
C09AA02	Enalapril	320,00	53,00	19,12
Ukupno		1675,00	277,20	100,00

Prva tri najčešće propisivana leka u posmatranom periodu bili su bumetanid, enalapril, i nifedipin. Ostali antihipertenzivi, u širem smislu, bili su procentualno manje zastupljeni u ukupnoj potrošnji (tabela 12, slika 6).

5.2. UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA (GRUPA C02 PO ATC/DDD KLASIFIKACIJI) KOD DECE

U našoj studiji upotreba antihipertenziva kod dece praćena je na Klinici za dečije interne bolesti u periodu od šest meseci. Ukupna upotreba prikazana je kao mesečna i zbirna potrošnja tokom pomenutog šestomesečnog perioda. Prikazana je i struktura korišćenih antihipertenzivnih lekova.

U prvom mesecu našeg ispitivanja upotrebe antihipertenziva u pedijatrijskoj populaciji, broj ostvarenih bolesničkih dana iznosio je 2172. Najveća potrošnja u posmatranom periodu pripadala je diureticima sa učešćem od 45%. Udeo ACE inhibitora u ukupnoj upotrebi bio je takođe značajan sa 30% od ukupne potrošnje (tabela 13).

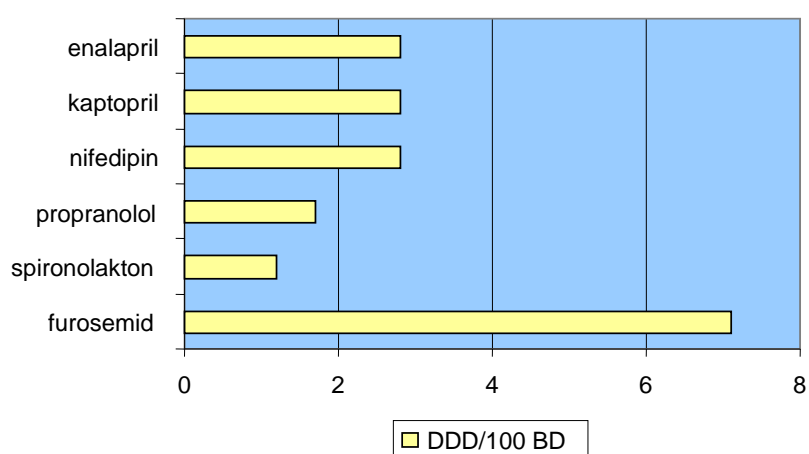
Tabela 13. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 1. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	181,67	8,36	45,51
C07	Beta adrenergički blokatori	37,5	1,73	9,42
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	60,00	2,76	15,02
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	120,00	5,52	30,05
Ukupno		399,17	18,37	100,00

Najčešće propisivani antihipertenzivi u posmatranom periodu bili su furosemid sa najvećom potrošnjom (38%), slede enalapril, kaptopril i nifedipin sa podjednakom potrošnjom od 15%. Ostali antihipertenzivi bili su procentualno manje zastupljeni u ukupnoj potrošnji (tabela 14).

Tabela 14. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u I. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	155,00	7,14	38,87
C03DA01	Spironolakton	26,67	1,23	6,696
C07-beta blokatori				
C07AA05	Propranolol	37,50	1,73	9,42
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA05	Nifedipin	60,00	2,76	15,02
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	60,00	2,76	15,02
C09AA02	Enalapril	60,00	2,76	15,02
Ukupno		399,17	18,37	100,00



Slika 7. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u I. mesecu praćenja

Tokom drugog meseca praćenja, broj ostvarenih bolesničkih dana iznosio je 2294.

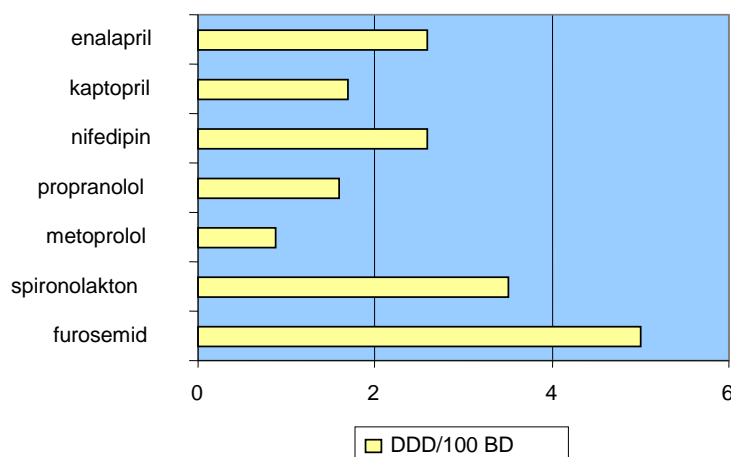
Tabela 15. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 2. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	195,00	8,50	47,57
C07	Beta adrenergički blokatori	57,00	2,47	13,82
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	60,00	2,60	14,55
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	100,00	4,30	24,06
Ukupno		412,50	17,87	100,00

Tabela 16. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 2. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	115,00	5,00	27,98
C03DA01	Spironolakton	80,00	3,50	19,59
C07-beta blokatori				
C07AA05	Propranolol	37,5	1,60	8,95
C07AB02	Metoprolol	20,00	0,87	4,87
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA05	Nifedipin	60,00	2,60	14,55
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	40,00	1,70	9,51
C09AA02	Enalapril	60,00	2,60	14,55
Ukupno		412,50	17,87	100,00

Profil upotrebe antihipertenziva bio je kao u prethodnom mesecu (tabela 15). Što se tiče strukture najčešće propisanih lekova, prvo mesto pripadalo je furosemidu (27.9%), drugo spironolaktonu (19.6%), dok su se enalapril i nifedipin nalazili na trećem mestu (14.5%) (tabela 16).



Slika 8. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 2. mesecu praćenja

Broj ostvarenih bolesničkih dana u 3. mesecu iznosio je 1328. Najveći udeo u upotrebi imali su diuretici (46.72%), zatim ACE inhibitori (20.66%) i kalcijumski antagonisti (12.4%) (tabela 17).

Tabela 17. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 3. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

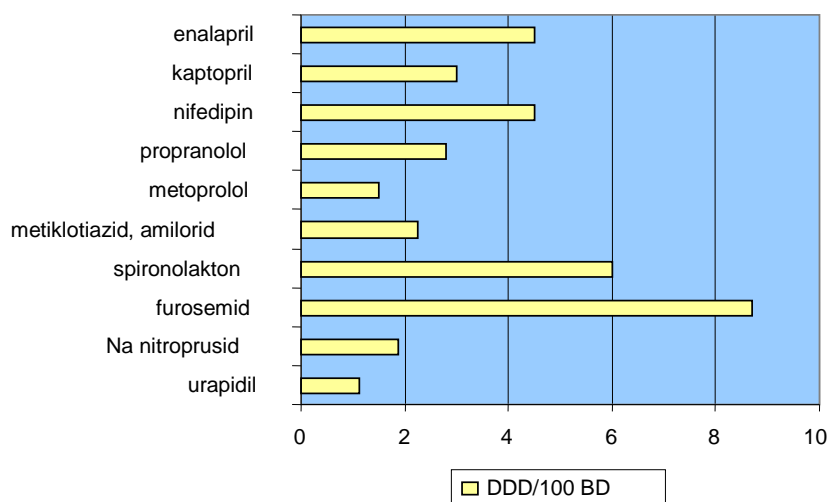
ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C02	Antihipertenzivi	40	3,01	8,29
C03	Diuretici	225	16,96	46,76
C07	Beta adrenergički blokatori	57.5	4,30	11,86
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	60	4,50	12,41
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	100	7,50	20,68
Ukupno		482,50	36,27	100,00

Tabela 18. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 3. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C02-antihipertenzivi				
C02CA06	Urapidil	15,00	1,13	3,12
C02DD01	Nitroprusid natrijum	25,00	1,88	5,18
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	115,00	8,70	23,98
C03DA01	Spirolakton	80,00	6,00	16,54
C03EA12	Metikoltiazid, amilorid	30,00	2,26	6,23
C07-beta blokatori				
C07AA05	Propranolol	37,50	2,80	7,72
C07AB02	Metoprolol	20,00	1,50	4,14
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA05	Nifedipin	60,00	4,50	12,41
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	40,00	3,00	8,27
C09AA02	Enalapril	60,00	4,50	12,41
Ukupno		482,50	36,27	100

Što se tiče odabira pojedinačnih preparata, furosemid (23.9%), spironolakton (16.5%), enalapril (12.4%) i nifedipin (12.4%) su propisivani deci sa velikom učestalošću (tabela 18).

Slika 9 prikazuje udeo pojedinačnih lekova u ukupnoj potrošnji antihipertenziva.



Slika 9. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 3. mesecu praćenja

U 4. mesecu praćenja upotrebe antihipertenziva u pedijatrijskoj populaciji potrošnja diuretika (36.2%) i ACE inhibitora (35.4%) bila je skoro identična. Upotreba beta blokatora bila je u porastu u odnosu na prethodni period (tabela 19). Broj ostvarenih bolesničkih dana iznosio je 1288.

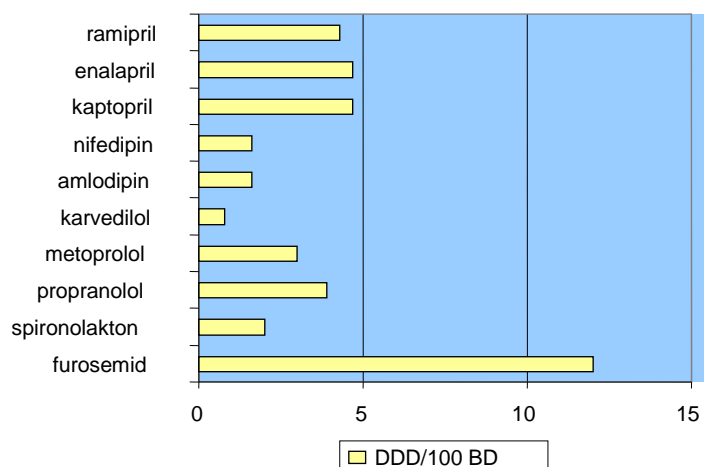
Tabela 19. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po glavnim terapijskim grupama C02 grupe ATC/DDD klasifikacije u 4. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	181,67	14,10	36,47
C07	Beta adrenergički blokatori	100,33	7,79	20,15
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	40,00	3,11	8,04
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	176,00	13,66	35,33
Ukupno		498,00	38,66	100

Tabela 20. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 4. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	155,00	12,03	31,12
C03DA01	Spironolakton	26,67	2,07	5,35
C07-beta blokatori				
C07AA05	Propranolol	50,00	3,88	10,04
C07AB02	Metoprolol	40,33	3,13	8,10
C07AG02	Karvedilol	10,00	0,78	2,02
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA01	Amlodipin	20,00	1,55	4,01
C08CA05	Nifedipin	20,00	1,55	4,01
C09- ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	60,00	4,66	12,05
C09AA02	Enalapril	60,00	4,66	12,05
C09AA05	Ramipril	56,00	4,66	11,25
Ukupno		498,00	38,66	100,00

Očigledna je enormna potrošnja furosemina koja premašuje upotrebu ostalih antihipertenziva. Potrošnja lekova iz grupe ACE inhibitora (kaptopril, enalapril i ramipril) bila je skoro identična. Među kalcijumskim blokatorima, zabeležena je ista potrošnja amlodipina i nifedipina. Propranolol je najčešće propisivan beta blokator (tabela 20).



Slika 10. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 4. mesecu praćenja

U 5. mesecu ukupan broj ostvarenih bolesničkih dana iznosio je 2215. Za razliku od prethodnih meseci upotreba kalcijumskih blokatora (19.8%) se popela na treće mesto iza diuretika (39%) i ACE inhibitora (24.7%) (tabela 21).

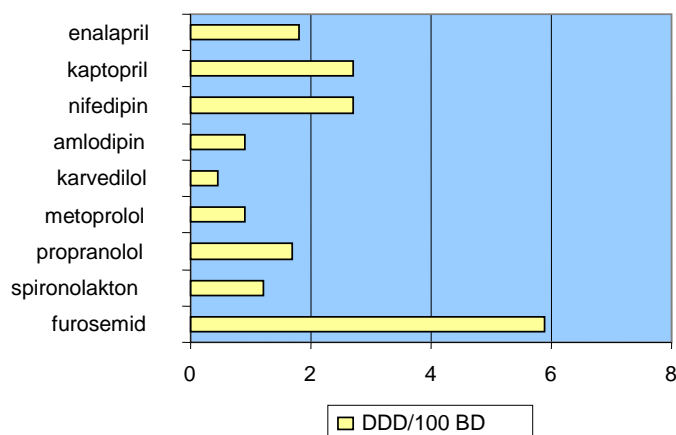
Tabela 21. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po podgrupama farmakoterapijske grupe C02 ATC/DDD klasifikacije u 5. mesecu praćenja, izraženo brojem DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	156,67	7,07	38,76
C07	Beta adrenergički blokatori	67,50	3,05	16,72
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	80,00	3,61	19,79
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	100,00	4,51	24,73
Ukupno		404,17	18,24	100,00

Tabela 22. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 5. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	130,00	5,87	32,18
C03DA01	Spirolakton	26,67	1,20	6,58
C07-beta blokatori				
C07AA05	Propranolol	37,5	1,69	9,27
C07AB02	Metoprolol	20,00	0,90	4,93
C07AG02	Karvedilol	10,00	0,45	2,47
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA01	Amlodipin	20,00	0,90	4,93
C08CA05	Nifedipin	60,00	2,71	14,86
C09-ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	60,00	2,71	14,86
C09AA02	Enalapril	40,00	1,81	9,92
Ukupno		404,17	18,24	100

Analizom potrošnje pojedinačnih preparata, najveća potrošnja pripadala je furosemidu, diuretikumu Henleove petlje (32.42% od ukupne upotrebe antihipertenziva). Drugo mesto pripadalo je kaptoprilu (ACE inhibitor) i nifedipinu (kalcijumski blokator) čiji je udeo u ukupnoj upotrebi antihipertenziva bio po 14.84%. Na trećem mestu našao se enalapril (9.89% od ukupne upotrebe) (tabela 22).



Slika II. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 5. mesecu praćenja

U 6. mesecu sprovođenja našeg ispitivanja, upotreba diuretika je i dalje bila na prvom mestu (38.9%) u populaciji dece. Do sada po prvi put, registrovan je porast upotrebe beta blokatora (28%) koji su zauzeli drugo mesto u ukupnoj upotrebi. ACE inhibitori su pali na treće mesto sa 19.8% od ukupne upotrebe (tabela 23). Broj ostvarenih bolesničkih dana u ovom mesecu bio je 1824.

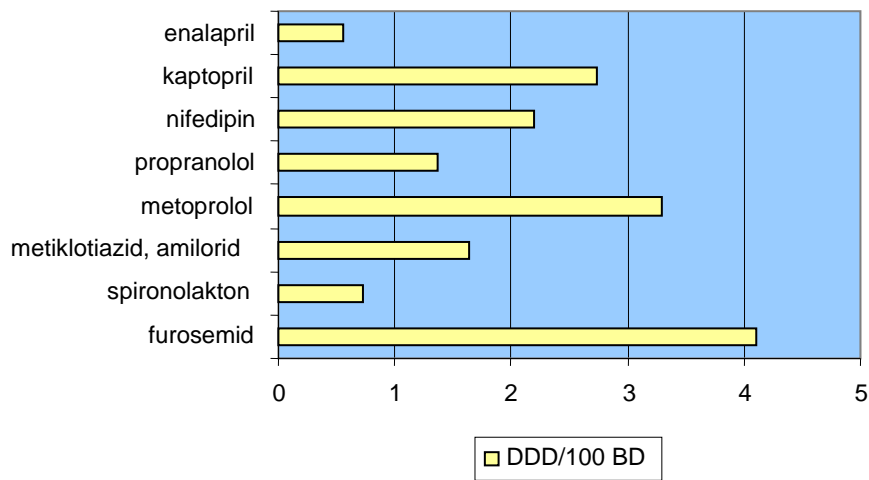
Tabela 23. Ukupna upotreba lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska po podgrupama farmakoterapijske grupe C02 ATC/DDD klasifikacije u 6. mesecu praćenja, izraženo brojem DDD/100 BD.

ATC KLASIFIKACIJA	GRUPA LEKOVA	DDD	DDD/100 BD	%
C03	Diuretici	118,33	6,49	39,03
C07	Beta adrenergički blokatori	85,00	4,66	28,02
C08	Blokatori kalcijumskih kanala	40,00	2,19	13,17
C09	Blokatori enzima konvertaze angiotenzina	60,00	3,29	19,78
Ukupno		303,33	16,63	100,00

Tabela 24. Izbor i ukupna upotreba najčešće korišćenih preparata iz gore navedenih glavnih terapijskih grupa po ATC/DDD klasifikaciji u 6. mesecu praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.

	NAZIV LEKA	DDD	DDD/100 BD	%
C03-diuretici				
C03CA01	Furosemid	75,00	4,11	24,71
C03DA01	Spirolakton	13,33	0,73	4,39
C03EA12	Metikoltiazid, amilorid	30,00	1,64	9,86
C07-beta blokatori				
C07AA05	Propranolol	25,00	1,37	8,24
C07AB02	Metoprolol	60,00	3,29	19,78
C08-kalcijumski blokatori				
C08CA05	Nifedipin	40,00	2,19	13,17
C09- ACE inhibitori				
C09AA01	Kaptopril	50,00	2,74	16,48
C09AA02	Enalapril	10,00	0,55	3,31
Ukupno		303,33	16,63	100,00

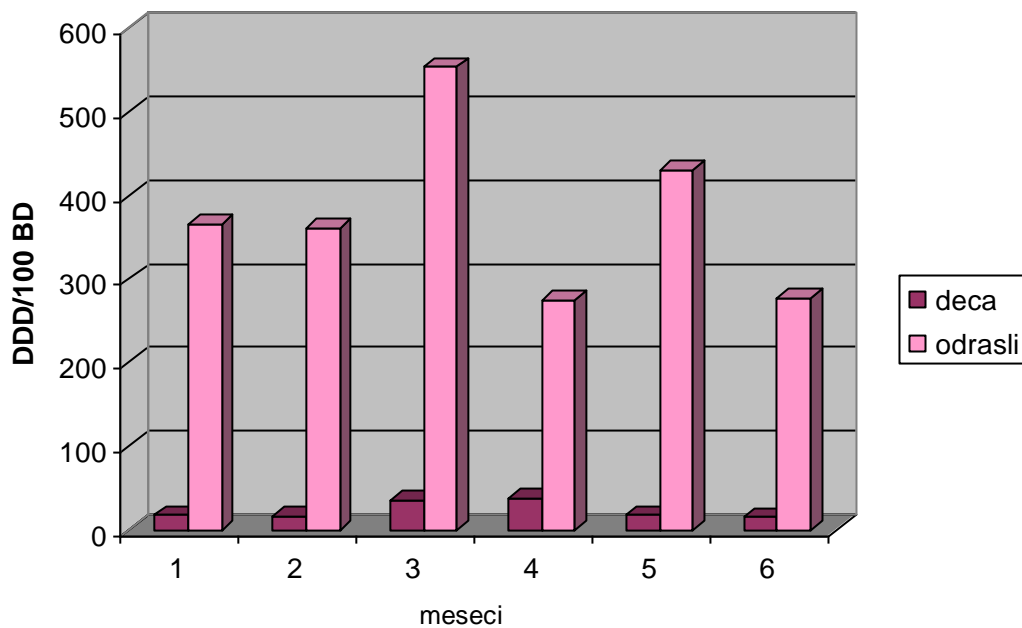
Pregled potrošnje pojedinačnih preparata pokazuje da furosemidu i dalje pripada vodeće mesto sa 24.73% ukupne upotrebe. Beta blokator, metoprolol, zauzima drugo mesto što je po prvi put registrovano u ovom mesecu. Treće mesto pripadalo je ACE inhibitoru, kaptoprilu (tabela 24, slika 12).



Slika 12. Pregled izbora preparata za lečenje visokog krvnog pritiska u 6. mesecu praćenja

Uporednom analizom upotrebe antihipertenziva kod odraslih i dece, jasna je veća potrošnja u populaciji odraslih tokom svih 6 meseci trajanja studije (slika 13).

Slika 13. Uporedni prikaz zbirne potrošnje antihipertenziva kod odraslih i dece tokom šestomesečnog praćenja izraženo brojem DDD/100 BD.



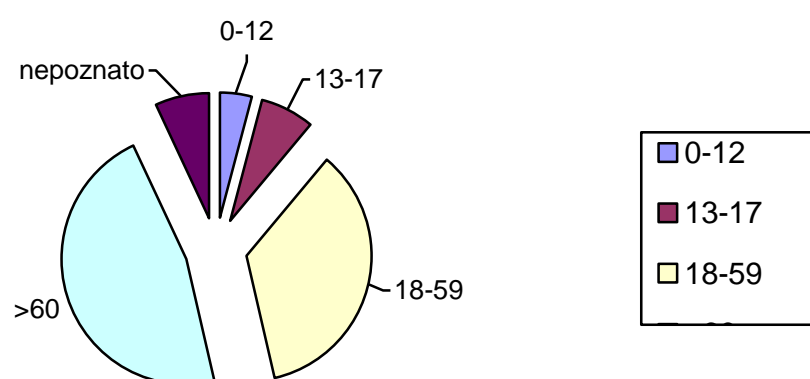
5.3. ANALIZA PRIJAVLJENIH NEŽELJENIH REAKCIJA NA PROPISIVANE ANTIHIPERTENZIVNE LEKOVE

Tokom našeg prospektivnog ispitivanja frekvence prijavljivanja neželjenih efekata lekova, svi pacijenti su svrstani u četiri starosne grupe (tabela 25, slika14).

Tabela 25. Analiza prijavljenih neželjenih reakcija na lekove prema starosnim grupama

STAROSNA GRUPA	BROJ PACIJENATA (%)
0-12	1 (3,57)
13-17	2 (7,14)
18-59	10 (35,71)
>60	13 (46,43)
nepoznato	2 (7,14)
Ukupno	28 (100,0)

Slika 14. Procentualna zastupljenost pojedinih starosnih grupa u kojima su evidentirane neželjene reakcije na antihipertenzivne lekove



5.3.1. ANALIZA PRIJAVLJENIH NEŽELJENIH REAKCIJA NA PROPISIVANE ANTIHIPERTENZIVNE LEKOVE KOD ODRASLIH

Prvobitno smo analizirali neželjene reakcije na antihipertenzivne lekove kod odraslih prema karakteristikama pacijenata kao što su pol i uzrast. Ukupan broj adultnih pacijenata ispitivan tokom studije iznosio je 899 sa 6890 ostvarenih bolesničkih dana.

Ukupan broj pacijenata kod kojih su evidentirane neželjene reakcije na lekove iznosio je 25, od toga 12 osoba ženskog pola i 13 osoba muškog pola (tabela 26), dok je ukupan broj prijavljenih neželjenih reakcija iznosio 34 (tabela 28). Razlog ovome nalazimo u činjenici da je kod pojedinih pacijenata evidentirano više od jedne neželjene reakcije na lek.

Neželjene reakcije su se češće javljale kod starijih od 60 godina (tabela 27) i osoba ženskog pola (tabela 28). Iako je kod pacijenata ženskog pola registrovano nešto više neželjenih reakcija na lekove (tabela 28), ta razlika u incidenci neželjenih efekata lekova među polovima nije bila statistički značajna ($P=0.9902$).

Tabela 26. Analiza neželjenih reakcija na antihipertenzivne lekove kod odraslih prema polu

POL	BROJ PACIJENATA (%)
Ženski	12 (48,0)
Muški	13 (52,0)
Ukupno	25 (100,0)

Tabela 27. Analiza neželjenih reakcija na antihipertenzivne lekove kod odraslih prema godinama života

STAROST	BROJ PACIJENATA (%)
18-59	10 (40,0)
>60	13 (52,0)
nepoznato	2 (8,0)
Ukupno	25 (100,0)

Tabela 28. Broj registrovanih neželjenih reakcija na lekove kod oba pola

POL	BROJ NEŽELJENIH REAKCIJA (%)
Muški	16 (47,06)
Ženski	18 (52,94)
Ukupno	34 (100,0)

Neželjene reakcije na lekove su klasifikovane prema mehanizmu nastanka u dva osnovna tipa: tip A i B (tabela 29).

Tabela 29. Priroda prijavljenih neželjenih reakcija na lekove (vrsta neželjene reakcije)

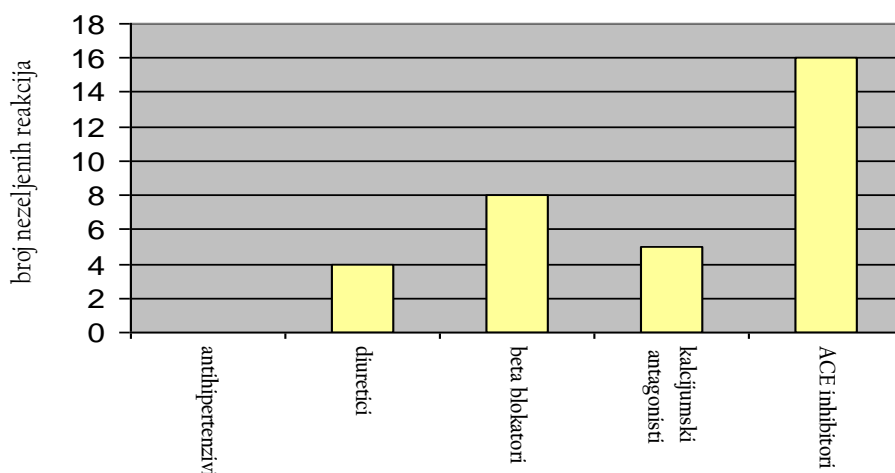
TIP NEŽELJENE REAKCIJE	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Tip A (<i>type A</i>)	34 (100,0)
Tip B (<i>type B</i>)	0 (0)

Prijavljene neželjene reakcije na lekove su klasifikovane prema sistemu organa i frekvenciji prijavljivanja istih. Propisivani antihipertenzivi su najčešće prouzrokovali poremećaje respiratornog sistema (tabela 30).

Tabela 30. Klasifikacija neželjenih reakcija na lekove prema sistemu organa

SISTEM ORGANA	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Respiratorni sistem	14 (41,18)
Gastrointestinalni poremećaji	4 (11,76)
Centralni nervni sistem	4 (11,76)
Kardiovaskularni sistem	6 (17,65)
Urogenitalni sistem	1 (2,94)
Endokrini, metabolički i nutritivni poremećaji	2 (5,88)
Ostalo	3 (8,82)
Ukupno	34 (100,0)

Slika 15. Udeo pojedinih grupa antihipertenzivnih lekova u nastanku prijavljenih neželjenih reakcija



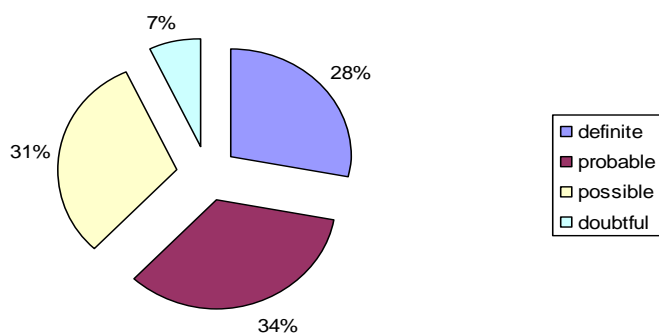
Među svim propisanim antihipertenzivnim lekovima, ACE inhibitori su bili u osnovi najvećeg broja prijavljenih neželjenih efekata (slika 15).

Dalja analiza prijavljenih neželjenih reakcija na antihipertenzivne lekove obuhvata obradu prema odabranim parametrima (uzročnost, ozbiljnost reakcija i predisponirajući faktori)

Tabela 31. Analiza uzročno-posledične veze evidentiranih neželjenih reakcija na antihipertenzive primenom algoritma prema Naranjo i sar. (40)

UZROČNOST (CAUSALITY)	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Sigurna (<i>Definite</i>)	8 (23,53)
Verovatna (<i>Probable</i>)	12 (35,29)
Moguća (<i>Possible</i>)	9 (26,47)
Sumnjiva (<i>Unlikely-doubtful</i>)	5 (14,71)

Slika 16. Naranjo algoritam za određivanje uzročnosti

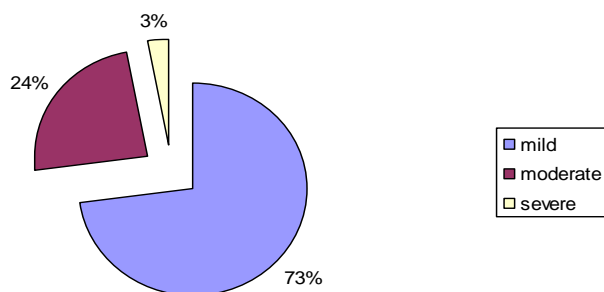


Prijavljene neželjene reakcije su uglavnom bile verovatne, zatim moguće, i sigurne. Najmanji je procenat sumnjivih neželjenih reakcija (tabela 31, slika 16).

Tabela 32. Klasifikacija evidentiranih neželjenih reakcija na antihipertenzive prema ozbiljnosti po zdravlje pacijenata primenom Hartwig-ove skale.

OZBILJNOST (<i>SEVERITY</i>)	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Blage	25 (73,53)
Umerene	8 (23,53)
Teške	1 (2,94)
Ukupno	34 (100,0)

Slika 17. Hartwig-ova skala za procenu ozbiljnosti neželjenih reakcija na lekove



Prijavljene neželjene reakcije su u najvećem procentu bile blage, zatim umerene jačine. Oko 3% reakcija je klasifikovano kao teške (tabela 32, slika17).

Tabela 33. Analiza uloge predisponirajućih faktora u nastanku evidentiranih neželjenih reakcija na antihipertenzive.

PREDISPONIRAJUĆI FAKTORI*	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Starost	13 (34,21)
Multiple dijagnoze (komorbiditet)	10 (26,32)
Polipragmazija/politerapija	15 (39,47)

* Ukupan broj se ovde razlikuje od broja registrovanih neželjenih reakcija na lekove obzirom da je kod brojnih pacijenata registrovano više od jednog predisponirajućeg faktora.

Među pomenutim predisponirajućim faktorima, statistička značajnost je nađena između politerapije (broj propisanih lekova >5) i učestalosti pojave neželjenih reakcija na lekove (P=0.0053).

Tabela 34. Analiza zbrinjavanja registrovanih neželjenih reakcija na lekove.

ZBRINJAVANJE	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Obustava primene leka (<i>Drug withdrawn</i>)	2 (5,88)
Promena prvobitne doze leka (<i>Dose altered</i>)	5 (14,71)
Uključena dodatna terapija (<i>Additional treatment given</i>)	5 (14,71)
Bez promena u režimu lečenja i bez uključivanja dodatne terapije (<i>No change in drug regimen and no additional treatment</i>)	22 (64,71)

U najvećem broju slučajeva, najverovatnije iz razloga što su prijavljene neželjene reakcije uglavnom bile blagog karaktera (tabela 32), lekari nisu menjali režim lečenja i uglavnom nisu imali potrebu za uključivanjem dodatne terapije kao vidom zbrinjavanja neželjenih efekata lekova (tabela 34).

Tabela 35. Klasifikacija registrovanih neželjenih reakcija na lekove prema konačnom ishodu

KONAČAN ISHOD	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Smrtni ishod (<i>Fatal</i>)	0 (0)
Oporavak (<i>Recovered</i>)	11 (32,35)
Održavanje neželjene reakcije (<i>Continuing</i>)	18 (52,94)
Nepoznato (<i>Unknown</i>)	5 (14,71)

5.3.2. ANALIZA PRIJAVLJENIH NEŽELJENIH REAKCIJA NA ANTIHIPERTENZIVNE LEKOVE KOD DECE

Ukupan broj dece kojima je tokom studije propisan antihipertenziv iznosio je 105, dok je ukupan broj dece hospitalizovan na klinici bio znatno veći. Ukupan broj ostvarenih bolesničkih dana iznosio je 11.121. Neželjene reakcije na antihipertenzivne lekove kod dece analizirane su prema karakteristikama pacijenata kao što su pol i uzrast.

Ukupan broj pacijenata kod kojih su evidentirane neželjene reakcije na lekove iznosio je 3, od toga 1 osoba ženskog pola i 2 osobe muškog pola (tabela 36). Neželjene reakcije su se češće javljale kod dečaka (tabela 37), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($P=0.5624$).

Tabela 36. Analiza neželjenih reakcija na antihipertenzivne lekove kod dece prema polu

POL	BROJ PACIJENATA (%)
Ženski	1 (33,33)
Muški	2 (66,67)
Ukupno	3 (100,0)

Tabela 37. Broj registrovanih neželjenih reakcija na lekove kod oba pola

POL	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA (%)
Muški	2 (66,67)
Ženski	1 (33,33)
Ukupno	3 (100,0)

Neželjene reakcije na lekove su klasifikovane prema mehanizmu nastanka u dva osnovna tipa: tip A i B (tabela 38).

Tabela 38. Priroda prijavljenih neželjenih reakcija na lekove (vrsta neželjene reakcije)

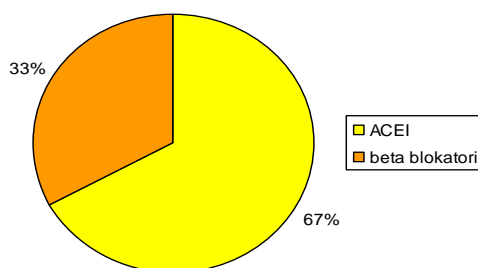
TIP NEŽELJENE REAKCIJE	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Tip A (<i>type A</i>)	3 (100,0)
Tip B (<i>type B</i>)	0 (0)

Zabeležen je mali broj neželjenih reakcija na lekove u pedijatrijskoj populaciji. Propisivani antihipertenzivi su najčešće prouzročili poremećaje od strane kardiovaskularnog sistema i endokrine poremećaje tipa povećanja apetita sa sledstvenim porastom telesne težine.

Tabela 39. Klasifikacija neželjenih reakcija na lekove prema sistemu organa

SISTEM ORGANA	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Respiratorni sistem	0 (0)
Gastrointestinalni poremećaji	0 (0)
Centralni nervni sistem	0 (0)
Kardiovaskularni sistem	2 (66,67)
Urogenitalni sistem	0 (0)
Endokrini, metabolički i nutritivni poremećaji	1 (33,33)
Ostalo	0 (0)
Ukupno	3 (100,0)

Slika 18. Antihipertenzivni lekovi odgovorni za nastanak prijavljenih neželjenih reakcija kod dece.



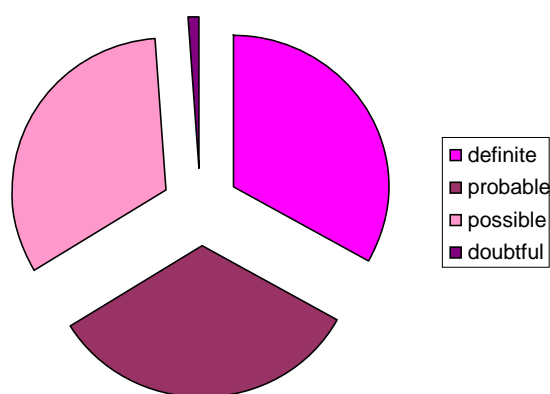
ACE inhibitori i beta blokatori su bili u osnovi prijavljenih neželjenih efekata.

Dalja analiza prijavljenih neželjenih reakcija na antihipertenzivne lekove obuhvata obradu prema odabranim parametrima (uzročnost, ozbiljnost reakcija i predisponirajući faktori)

Tabela 40. Analiza uzročno-posledične veze evidentiranih neželjenih reakcija na antihipertenzive primenom algoritma prema Naranjo i sar.

UZROČNOST	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Sigurna (<i>Definite</i>)	1 (33,33)
Verovatna (<i>Probable</i>)	1 (33,33)
Moguća (<i>Possible</i>)	1 (33,33)
Sumnjiva (<i>Unlikely-doubtful</i>)	0 (0)

Slika 19. Naranjo algoritam za određivanje uzročno-posledične veze registrovanih neželjenih reakcija

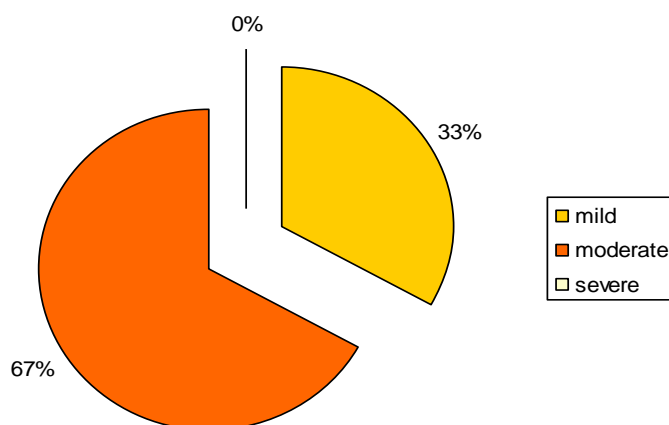


Zabeležena je podjednaka učestalost sigurnih, verovatnih i mogućih reakcija. Sumnjivi neželjeni efekti nisu evidentirani (tabela 40, slika19).

Tabela 41. Klasifikacija evidentiranih neželjenih reakcija na antihipertenzive prema ozbiljnosti po zdravlje pacijenata primenom Hartwig-ove skale.

OZBILJNOST (<i>SEVERITY</i>)	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Blage	1 (33,33)
Umerene	2 (66,67)
Teške	0 (0)
Ukupno	3 (100,0)

Slika 20. Hartwig-ova skala za procenu ozbiljnosti neželjenih reakcija na lekove



Prijavljene neželjene reakcije su bile umerene jačine, odnosno ozbiljnosti, što je određeno primenom Hartwig-ove skale (tabela 41, slika 20).

Tabela 42. Analiza zbrinjavanja registrovanih neželjenih reakcija na lekove

ZBRINJAVANJE	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Obustava primene leka (<i>Drug withdrawn</i>)	2 (66,67)
Promena prvobitne doze leka (<i>Dose altered</i>)	1 (33,33)
Uključena dodatna terapija (<i>Additional treatment given</i>)	0
Bez promena u režimu lečenja i bez uključivanja dodatne terapije (<i>No change in drug regimen and no additional treatment</i>)	0

Tabela 43. Klasifikacija registrovanih neželjenih reakcija na lekove prema konačnom ishodu

KONAČAN ISHOD	BROJ (%) NEŽELJENIH REAKCIJA
Smrtni ishod (<i>Fatal</i>)	0
Oporavak (<i>Recovered</i>)	3 (100)
Održavanje neželjene reakcije (<i>Continuing</i>)	0
Nepoznato (<i>Unknown</i>)	0

Sobzirom na mali broj regsitrovanih neželjenih reakcija, nije analizirana njihova povezanost sa predisponirajućim faktorima. Mere zbrinjavanja neželjenih reakcija obuhvatale su obustavu primene leka i promenu prvobitne doze (tabela 42). Što se tiče konačnog ishoda neželjenih reakcija, u 100% slučajeva došlo je oporavka (tabela 43).

6. DISKUSIJA

6.1. PRIMENA ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA KOD ODRASLIH

Arterijska hipertenzija je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak ateroskleroze i posledične kardiovaskularne, bubrežne i cerebrovaskularne bolesti, koje su jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u našoj zemlji i u svetu. Ne tako retko, tegobe bolesnika su blage ili nedostaju, te hipertenzija dugo ostaje neotkrivena ili se otkrije slučajno, obično tek kada dođe do komplikacija. Smatra se da polovina obolelih odraslih osoba ne zna da ima hipertenziju. Adolescenti koji imaju povišen krvni pritisak imaju veću prevalenciju hipertrofije levog srca što predstavlja veći rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u odrasloj dobi. Imajući prethodno na umu, analiza upotrebe lekova za snižavanje povišenog krvnog pritiska u populaciji čini osnovu procene racionalnosti farmakoterapije arterijske hipertenzije i posledične kardiovaskularne bolesti.

Treba imati na umu da studije o bolničkoj upotrebi antihipertenzivnih lekova, na području jugoistočne Srbije, međunarodno prihvaćenom metodologijom, koja je preduslov da naše rezultate možemo porediti sa drugim zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom, dosad nisu rađene.

Potrošnja antihipertenziva kod bolesnika hospitalizovanih na klinikama za kardiologiju i nefrologiju, za sve vreme trajanja naše studije, iznosila je 383,52 DDD/100 BD. U poređenju sa nama dostupnim rezultatima analize upotrebe lekova na našim prostorima, potrošnja zabeležena u našoj studiji premašuje upotrebu lekova za kardiovaskularni sistem, gde spadaju i antihipertenzivni lekovi, drugih ustanova. Tako npr. 2002. godine u Internoj službi Opšte bolnice, Nikšić, tokom četvoromesešnog praćenja, ukupna upotreba lekova C grupe po ATC/DDD klasifikaciji, gde spadaju i antihipertenzivi, iznosila je 299,5/100 BD (11). Još manja potrošnja je zabeležena u Kliničko-bolničkom centru Kragujevac u periodu od 1997. do 1999. godine. U tri uzastopne godine praćenja, upotreba lekova za kardiovaskularni sistem iznosila je 94,02, 112,85, odnosno 137,01 DDD/100 BD (34). Iako je potrošnja u sve tri godine bila manja u odnosu na rezultate naše studije, upotreba lekova za kardiovaskularni sistem u Kragujevcu pokazivala je trend postepenog porasta. Porast u upotrebi je bio na račun veće potrošnje ACE inhibitora i beta blokatora. Ovaj trend porasta potrošnje odražava porast u broju indikacija za beta blokatore i ACE inhibitore na svetskom nivou.

U populaciji odraslih, tokom našeg šestomesečnog praćenja, najveća potrošnja među antihipertenzivima pripadala je ACE inhibitorima, što je najverovatnije posledica njihove primene u terapiji niza kardiovaskularnih oboljenja (srčana insuficijencija, dijabetesna nefropatija, itd). Udeo ACE inhibitora u ukupnoj upotrebi antihipertenziva iznosio je u proseku 37,8% za posmatrani period. Slična potrošnja zabeležena je u pojedinim razvijenim zemljama Evrope kao što je Portugalija. Godine 2004. u Portugaliji, prevalenca hipertenzije iznosila je 43%, kada su ACE inhibitori bili najpropisivanija grupa antihipertenziva čineći 31% od ukupne upotrebe (45). Slična situacija zabeležena je devedesetih godina u SAD što nije bilo u skladu sa preporukama nacionalnog komiteta – JNC, tj. od 1992. do 1995. godine, zabeležen je porast upotrebe kalcijumskih blokatora i ACE inhibitora u lečenju hipertenzije, sa padom u potrošnji diuretika i beta blokatora, što sugerise da su preporuke JNC V imale mali uticaj na propisivačku praksu. Troškovi ovakve prakse bili su enormni (46). Nasuprot, u pojedinim zemljama u razvoju, upotreba antihipertenzivnih lekova u skladu je sa preporukama, gde je i zabeležena manja upotreba ACE inhibitora nego u našoj studiji. Takav je slučaj u Bahreinu gde je 2001. godine analizirana vanbolnička upotreba antihipertenzivnih lekova i utvrđeno da su ACE inhibitori propisivani samo u 20,6% slučajeva (47). Beta blokatori su bili najčešće propisivana grupa antihipertenziva sa 65,5%. Diuretici su zauzimali drugo mesto sa 27,4%, slede po frekvenciji propisivanja ACE inhibitori (20,6%), kalcijumski blokatori (19,9%) i alfa metildopa (8,5%). Od ACE inhibitora propisivani su kaptopril (44,9%), enalapril (29,7%) i lizinopril (19%). 2/3 finansijskih sredstava izdvojena su za ACE inhibitore, iako su oni predstavljali samo 1/5 ukupne upotrebe antihipertenziva. Podaci iz ove studije govore da je propisivanje antihipertenziva uglavnom bilo u skladu sa preporukama SZO i JNC iz devedesetih godina (47).

ACE inhibitori su vrlo značajni antihipertenzivni lekovi. Efikasnost ACE inhibitora je najbolje ustanovljena kod bolesnika u postinfarktnom periodu sa smanjenom ejekcionom frakcijom: u kontrolisanim studijama je mortalitet bio smanjen za 19-27%. Antihipertenzivno dejstvo je posebno korisno kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca, jer izazivaju vazodilataciju bez ubrzavanja pulsa i zato smanjuju potrošnju kiseonika. Osim toga, oni smanjuju napetost zida leve komore i poboljšavaju dijastolnu funkciju (48).

ACE inhibitori su antihipertenzivi sa najpovoljnijim profilom neželjenih dejstava. Posebno se ističe njihova metabolička neutralnost, smanjivanje insulinske rezistencije kod insulin-nezavisnih dijabetičara i njihova efikasnost kod dijabetičke nefropatije, kao i povoljan uticaj na kvalitet života. Iako još nema rezultata dugotrajnih kliničkih studija o upotrebi ACE inhibitora u hipertenziji, oni su postali lekovi izbora za hipertoničare sa insuficijencijom srca, anginom pectoris, dijabetesom i nefropatijom (48). Nedavno je u studiji HOPE (*Heart Outcomes*

Prevention Evaluation) dokazano da ACE inhibitori poboljšavaju krajnji ishod kod bolesnika sa hipertenzijom, tj. da se kod lečenih ACE inhibitorima ređe dešava moždani udar i koronarna bolest, a smanjuje se mortalitet (49).

ACE inhibitori primenjeni kao monoterapija normalizuju povišen krvni pritisak u približno 50% pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom. Devedeset odsto bolesnika sa blagom do umerenom hipertenzijom postiže normotenziju udruženom primenom ACE inhibitora sa blokatorom kalcijumskih kanala, ili sa blokatorom beta receptora ili sa diuretikom (50). Diuretici naročito pojačavaju antihipertenzivni efekat ACE inhibitora na taj način što krvni pritisak pacijenta postaje renin-zavistan. Sve je više dokaza da su ACE inhibitori superiorni u odnosu na druge antihipertenzivne lekove kod hipertoničara sa udruženim dijabetesom, kod kojih je dokazano da popravljaju funkciju endotela (51) i smanjuju incidencu neželjenih kardiovaskularnih događaja više nego što to čine blokatori kalcijumskih kanala (52, 53), ili diuretici i blokatori beta receptora (54).

U brojnim razvijenim zemljama prate se trendovi upotrebe svih farmakoterapijskih grupa lekova, uključujući lekove za kardiovaskularni sistem. Jedna takva studija sprovedena je u Kanadi u trajanju od 6 godina, od 1996. do 2002. godine. Studija je pratila trend godišnjeg porasta upotrebe lekova za kardiovaskularni sistem, uključujući i antihipertenzive, u pojedinim provincijama Kanade. Rezultati praćenja ukazuju na trend enormnog porasta potrošnje ACE inhibitora i statina što je imalo svoje reperkusije na finansijska sredstva koja se izdvajaju za zdravstvo. Diureticima je i dalje pripadalo prvo mesto u ukupnoj upotrebi lekova za kardiovaskularni sistem u većini provincija, ali su se ACE inhibitori našli na prvom mestu u tri provincije (55.). Među ACE inhibitorima u pomenutoj studiji kanadskih autora, najčešće propisivan preparat bio je ramipril što je slično rezultatima našeg istraživanja.

Najveća upotreba među ACE inhibitorima u našoj studiji pripadala je ramiprilu, cilazaprilu i enalaprilu, nasuprot studiji analize vanbolničke upotrebe antihipertenzivnih lekova u Španiji 2001. godine, gde je među ACE inhibitorima najveća potrošnja pripadala enalaprilu (28,9 DDD/1000 st./dan). Na drugom mestu nalazio se kaptopril, ali sa daleko manjom potrošnjom (7,8 DDD/1000 st./dan). Upotreba drugih lekova iz ove grupe bila je zanemarljivo mala (56). Slična situacija zabeležena je 2006. godine u Meksiku gde su napropisivaniji antihipertenzivni lekovi bili kalcijumski blokatori i ACE inhibitori. Među ACE inhibitorima, najveća upotreba pripadala je enalaprilu i kaptoprilu (57). Odluke naših lekara o izboru pojedinih preparata iz grupe ACE inhibitora najverovatnije su bile rukovođene rezultatima velikih kliničkih trajala i metaanaliza.

Poslednjih godina sprovedene su brojne velike kliničke studije sa ciljem da se utvrdi efikasnost terapije ACE inhibitorima. Jedna od takvih studija je AIRE (*The Acute Infarction Ramipril Efficacy*-Efikasnost ramiprila u akutnom infarktu) koja je objavljena 1993. godine (58). Ova randomizirana, duplo slepa studija uz placebo kontrole dokazala je da oralna primena ramiprila efikasno smanjuje rani mortalitet kod bolesnika koji posle akutnog infarkta miokarda (AIM) imaju kliničke znake insuficijencije srca, a kod kojih postoji relativna ili apsolutna kontraindikacija za primenu beta blokatora. Ranije objavljena SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*-Studije disfunkcije leve komore) studija iz 1991. godine pokazala je da dodavanje enalaprila standardnoj terapiji signifikantno smanjuje mortalitet i hospitalizaciju zbog dekompenzacije kod bolesnika sa hroničnom kongestivnom insuficijencijom srca i smanjenom ejectionom frakcijom (59). Takođe je CONSENSUS studija (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*-Kooperativna studija Severne Skandinavije o uticaju enalaprila na preživljavanje posle infarkta) (60, 61) objavljujavana 1987. i 1992. godine nagovestila velike mogućnosti ACE inhibitora u terapiji kongestivne srčane insuficijencije. Rezultati ovih studija promovisale su ACE inhibitore u "kamen temeljac" u terapiji srčane insuficijencije (62). Prema tome, poslednjih desetak godina publikovane su Evropske i Američke preporuke koje utiču na izbor i upotrebu antihipertenzivnih lekova kako u razvijenim, tako i u zemljama u razvoju. Tako npr. preporuke za AIM podržavaju dugotrajnu upotrebu acetilsalicilne kiseline, beta-blokatora, ACE inhibitora i statina (63, 64). Preporuke lečenja kongestivne insuficijencije srca predlažu rutinsku primenu ACE inhibitora i beta-blokatora, a kod onih sa teškom srčanom insuficijencijom spironolakton i/ili digoksin (65, 66). Preporuke za lečenje hipertenzije, koje uglavnom zagovaraju upotrebu jeftinijih lekova tipa diuretika i beta blokatora kao lekovima prve linije u lečenju hipertenzije, u poslednje vreme su revidirane zahvaljujući objavljenim rezultatima velikih kliničkih studija. Te preporuke sada preporučuju i nešto skuplje ACE inhibitore i kalcijumske antagoniste kao lekove prvog izbora u terapiji arterijske hipertenzije (67, 68). Takođe, sve je više zagovornika kombinovane antihipertenzivne terapije u slučaju delimičnog uspeha monoterapije, za razliku od prethodnih preporuka po kojima se bolesniku isključivao prvobitni antihipertenziv u slučaju delimičnog terapijskog uspeha i uvodio drugi (55).

Antagonisti angiotenzinskih AT1 receptora, tzv. Sartani, razvijaju se tokom poslednje decenije kao zamene za ACE inhibitore, posebno kod osoba koje ne mogu da nastave terapiju ACE inhibitorima zbog suvog, nadražajnog kašlja. Zbog odlične podnošljivosti, na njih se računa i u Američkim i Evropskim preporukama (69, 70). Upotreba antagonista angiotenzinskih

receptora u bolničkim uslovima bila je skromna u našoj studiji. Jedini propisivan lek iz ove grupe bio je losartan.

Drugo mesto u upotrebi antihipertenziva u našoj studiji pripadalo je diureticima. Sličan trend upotrebe diuretika zabeležen je i u razvijenim evropskim zemljama poput Portugalije, Švedske, Češke, i dr (45). Nasuprot, u Španiji prednjači upotreba diuretika među antihipertenzivima, što je u skladu sa nacionalnim i internacionalnim preporukama (56). Što se tiče drugih evropskih zemalja, upotreba diuretika u Norveškoj, Severnoj Irskoj i Velsu bila je slična onoj u Španiji (71).

Još uvek postoje značajne kontroverze da li diuretik treba primeniti kao prvi, a možda i jedini lek u lečenju blage hipertenzije.

Krajem 2002. godine objavljeni su rezultati ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) studije u koju je bilo uključeno 40.000 bolesnika sa hipertenzijom. Ispitivanje je trajalo pet godina, a korišćeni su sledeći lekovi: diuretici (hlortalidon), ACE inhibitori (lizinopril), antagonisti kalcijuma (amlodipin) i alfa-blokatori (doksazosin). Cilj studije je bio da se terapijom smanji kardiovaskularni i opšti morbiditet i mortalitet. Rezultati ove studije pokazuju da su diuretici najbolji u sprečavanju jednog ili više glavnih oblika bolesti srca, da su jeftiniji od drugih lekova, i da zbog toga predstavljaju lekove prvog izbora za terapiju hipertenzije (72). Tiazidi i slični diuretici predstavljaju najčešće korišćenu grupu antihipertenziva u SAD (73). Analiza upotrebe lekova za kardiovaskularni sistem u Češkoj objavljena 2003. godine, pokazuje da je među antihipertenzivima, upotreba diuretika bila na prvom mestu. Upotreba tiazida i diuretika Henleove petlje iznosila je 67,6% i 16,7% od ukupne potrošnje diuretika. Potrošnja diuretika u Velsu u istom periodu bila je slična onoj u Češkoj. Upotreba tiazida i diuretika Henleove petlje bila je skoro identična i iznosila je 42,3% za tiazide, a 46,7% za diuretike Henleove petlje (74). Rezultati naše studije ukazuju na ogromnu potrošnju diuretika petlje, dok je potrošnja tiazida bila zanemarljivo mala.

Diuretici su antihipertenzivi prvog reda, i uz beta blokatore jedini lekovi za koje postoje dokazi da smanjuju kardiovaskularni i opšti morbiditet i mortalitet. Efikasnost u terapiji hipertenzije je posebno dokumentovana u studijama kod starijih osoba. Uprkos ranije pripisivanih negativnih uticaja na lipide, elektrolite, insulinsku rezistenciju, nivoe mokraćne kiseline i druge faktore rizika, tiazidni diuretici su ostvarili najbolju efikasnost u smanjivanju incidence cerebrovaskularnih i koronarnih komplikacija za 30-66% (75). Novije studije sa diureticima su pokazale da male doze tiazidnih diuretika smanjuju koronarne komplikacije više od velikih doza, povišenje holesterola na početku terapije je prolazno i da se holesterolemija

normalizuje posle 6-12 meseci; ne izazivaju hiperglikemiju pri dugotrajnoj terapiji više nego placebo, i da je incidenca dijabetesa tokom 10 godina terapije kod lečenih diureticima ista kao kod bolesnika lečenih ostalim antihipertenzivima; smanjuju hipertrofiju leve komore bolje nego ostali antihipertenzivi; najpogodniji su za kombinovanu terapiju i lekovi su izbora kod starijih osoba (48, 76, 77)

U toku su obimna klinička ispitivanja koja treba da razreše ovaj problem. Za sada važi kao pravilo da se izbor tiazidnog diuretika kao prvog leka može smatrati potpuno racionalnim kod osoba preko 65 godina starosti. Tiazidni diuretici su sasvim dovoljni za većinu bolesnika sa blagom do umerenom hipertenzijom. Jači diuretici (na primer, diuretici Henleove petlje) se moraju primeniti ako bolesnik istovremeno uzima neke lekove koji prouzrokuju zadržavanje natrijuma, kod bolesnika sa insuficijencijom jetre ili bubrega (u kojima je retencija natrijuma takođe izražena), kao i kod bolesnika sa izrazito smanjenom brzinom glomerularne filtracije (manje od 30 ml/min).

Nasuprot međunarodnim preporukama o lečenju hipertenzije koje proizlaze iz medicine zasnovane na naučnim dokazima, potrošnja tiazidnih diuretika u našoj studiji bila je zanemarljivo mala. Diuretici Henleove petlje imali su znatno veći udeo u potrošnji diuretika u našem ispitivanju. Među diureticima Henleove petlje, propisivani su bumetanid i furosemid.

Indikacije za diuretike Henle-ove petlje jesu pre svega stanja sa edemima. Furosemid je lek izbora kod akutnog edema pluća i teških oblika kongestivne insuficijencije srca, kod edema zbog ciroze jetre i bolesti bubrega. Kod hipertenzije furosemid dolazi u obzir samo kad postoji renalna insuficijencija; nije podesan iz više razloga: naglo dejstvo, mora da se daje bar dva puta dnevno i vezuje bolesnika za kuću. Zbog njegovog snažnog dejstva dolazi do znatnog gubitka vode i elektrolita i zato ovaj lek treba upotrebiti u hitnim slučajevima, a manje efikasni tiazidi se koriste za dugotrajnu terapiju. Klinička efikasnost furosemida i drugih diuretika Henle-ove petlje je van svake sumnje; kod akutnog edema pluća njihova primena može spasiti život, ali dugotrajne studije nisu pokazale da se njima može produžiti preživljavanje kod bolesnika sa hroničnom kongestivnom insuficijencijom srca. Kao što je prethodno istaknuto, oni se kod ove populacije bolesnika koriste kao podrška uz ACE inhibitore, beta blokatore i digitalis, koji su efikasniji lekovi za koje postoje dokazi o smanjivanju mortaliteta. Kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, diuretike Henleove petlje treba uvesti što ranije i u dovoljno velikim dozama za postizanje efikasne diureze (73).

Nakon analize rezultata našeg ispitivanja postavili smo pitanje zašto je među diureticima Henleove petlje prednost data bumetanidu. Bumetanid jeste sličan furosemidu u hemijskom i farmakodinamskom pogledu, ali jačeg je dejstva, učinak mu brže nastupa, ali je kraćeg trajanja.

Bumetanid deluje, kao i furosemid, tako što inhibira reapsorpciju natrijuma i hlora u debljem ascendentnom delu Henle-ove petlje i, u manjoj meri, u proksimalnim konvolutnim tubulima i u ranim distalnim tubulima (78). Bumetanid se dobro resorbuje posle oralnog davanja tako da je skoro isti diuretički odgovor posle oralne i posle parenteralne primene. Indikacije su iste kao i za furosemid. U svrhu izazivanja brze i snažne diureze, bumetanid može da se daje oralno, intramuskularno i intravenski. Profil neželjenih dejstava je sličan furosemidu.

Na prostorima Holandije 1997. godine, analizirana je vanbolnička upotreba lekova za kardiovaskularni sistem kod osoba starijih od 65 godina, sa posebnim osvrtom na diuretike. Diuretici su predstavljali najpropisivaniju grupu lekova za kardiovaskularni sistem (50% pacijenata). Ovoj potrošnji doprineo je nagli porast upotrebe diuretika Henleove petlje gde je procent preskripcija skočio sa 15% na 37%. Što se tiče izbora diuretika, prednost su imali tiazidi, ali je i procentualna zastupljenost diuretika Henleove petlje bila približna tiazidima. Među diureticima Henleove petlje, najveća upotreba pripadala je bumetanidu (79), što je slično rezultatima naše studije. Autori Holandske studije objašnjavaju veliku upotrebu diuretika petlje njihovom primenom u hroničnoj terapiji srčane insuficijencije. Međutim, oni su propisivani i pacijentima sa perifernim edemima u situacijama bez prateće insuficijencije srca (79) što je uticalo na njihovu ukupnu potrošnju.

Četvoromesečno ispitivanje upotrebe lekova u jedinici intenzivne nege Univerzitetske bolnice u Nepal u pokazalo je da su se diuretici našli među pet najčešće korišćenih grupa lekova sa ukupno 24,5 DDD/100 BD, potrošnja koja je slična rezultatima naše studije. Među diureticima najčešće je propisivan furosemid sa 21,8 DDD/100 BD. Potrošnja ostalih diuretika bila je zanemarljivo mala. Analizom deset najpropisivanijih lekova u posmatranom periodu, furosemidu je pripadalo šesto mesto (80). Slični su rezultati upotrebe antihipertenzivnih lekova u drugim razvijenim zemljama, kao što je Meksiko, gde je furosemid najviše propisivan diuretik (57).

Spironolakton je antagonist aldosterona koji se ubraja u grupu diuretika koji štede kalijum. Njegovo dejstvo je najjače izraženo u stanjima primarnog i sekundarnog hiperaldosteronizma, kao što su kongestivna srčana insuficijencija i nefrotski sindrom. Spironolakton je diuretik relativno male efikasnosti kad se daje sam. Zato se koristi za eliminaciju refraktarnih edema, najčešće zajedno sa drugim diureticima. U kombinaciji sa tiazidima, spironolakton se danas široko koristi u terapiji ascita, nefrotskog sindroma, kongestivne insuficijencije srca, a ponekad i arterijske hipertenzije. Lek je prvog izbora kod primarnog aldosteronizma. Spironolakton smanjuje gubitak kalijuma izazvan diureticima i može biti koristan kad nastala hipokaliemija predstavlja problem (81). U značajnoj studiji RALES (*Randomized Aldacton Evaluation Study*), kod bolesnika sa teškom insuficijencijom srca, dodavanje

malih doza od 12.5-75 mg spironolaktona dnevno bolesnicima koji su već dobijali standardnu terapiju (ACE inhibitor, punu dozu diuretika petlje i eventualno digoksin), značajno je smanjivalo mortalitet i morbiditet (82).

Treće mesto u ukupnoj potrošnji antihipertenziva u našoj studiji pripadalo je beta blokatorima. U ranije pomenutoj šestogodišnjoj studiji Kanadskih autora, beta blokatori su zauzimali isto mesto u izboru i ukupnoj upotrebi antihipertenziva (55). Takođe, u poređenju sa drugim zemljama, upotreba beta blokatora je skromna i u Španiji najverovatnije zbog nepovoljnog profila neželjenih efekata ili specifičnih kontraindikacija (56). Nasuprot, rezultati studije švedskih autora o izboru antihipertenziva pokazali su da su beta blokatori bili na prvom mestu po učestalosti propisivanja antihipertenzivnih lekova što je u skladu sa preporukama (83).

Beta blokatori su takođe iz prve linije antihipertenzivnih lekova kao i diuretici, i koriste se više od 30 godina. Odluka o primeni i izboru leka iz ove grupe (kardioselektivni ili neselektivni) zavisi od više činilaca, kako je navedeno i uz diuretike, ali u današnje vreme se pretežno koriste kardioselektivni beta blokatori. Efikasnost beta blokatora dokazana je u najvećem broju kontrolisanih studija u kojima oni smanjuju ukupni kardiovaskularni rizik, morbiditet i mortalitet. Posebno se ističe njihova efikasnost kod mladih hipertoničara sa povećanim minutnim volumenom, kod hipertoničara sa tahikardijom i u sekundarnoj profilaksi infarkta miokarda, gde su uz ACE inhibitore lekovi izbora jer najbolje sprečavaju naprasnu smrt. Na beta blokatore povoljno reaguje oko 50% bolesnika, a u kombinacijama su najbolji sa tiazidnim diureticima i antagonistima kalcijuma tipa nifedipina. Kombinacije sa ACE inhibitorima nisu efikasne, a sa verapamilom i diltiazemom mogu biti štetne kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore ili bolesti AV čvora. Rezultati čuvene Framinghamske studije koji su ustanovili da je srčana frekvencija nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti ukazuju na mogućnost da lekovi koji usporavaju puls-kao beta blokatori-imaju veću terapijsku efikasnost i više smanjuju mortalitet nego oni koji na nju ne utiču (84).

Rezultati dva velika trajala (ASCOT-BPLA: *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*; i LIFE: *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*) (85, 86) sprovedena u poslednje vreme kao i metaanalize skorijeg datuma (87) pokazuju da beta blokatori pružaju manju mogućnost zaštite protiv inzulta u odnosu na ostale antihipertenzive, ali su podjednako efikasni u prevenciji koronarnih komplikacija, kao i u smanjivanju kardiovaskularnog mortaliteta. Lekovi su izbora kod pacijenata sa anginom pektoris, srčanom insuficijencijom ili koji su imali infarkt miokarda (88, 89, 90). Imajući prethodno na umu, beta blokatori se mogu smatrati lekovima prvog izbora u lečenju hipertenzije. Kako doprinose

porastu telesne težine (91), remete metabolizam lipida i povećavaju incidencu novonastalog dijabetesa (u poređenju sa drugim lekovima) (92, 93), ne smeju biti lekovi izbora kod hipertoničara sa brojnim metaboličkim faktorima rizika uključujući metabolički sindrom sa svim njegovim komponentama, tj. abdominalna gojaznost, poremećaj tolerancije glukoze, stanja koja povećavaju rizik nastanka dijabetesa (94, 95). Ovo se odnosi i na tiazidne diuretike, koji poseduju dislipidemijske i dijabetogene efekte kada se primenjuju u visokim dozama (92). Kako su tiazidni diuretici često puta primenjivani zajedno sa beta blokatorima u kliničkim trajalima, sa sigurnošću se ne može zaključiti koja je od ovih grupa lekova odgovorna za porast incidence novootkrivenog dijabetesa. Ovo se *ne* odnosi na vazodilatatorne beta blokatore, kao što su karvedilol i nebivolol, koji imaju manji uticaj na metaboličke funkcije ili ga čak nemaju, a manja je verovatnoća nastanka dijabetesa de novo u poređenju sa klasičnim beta blokatorima (96, 97). Beta blokatori, ACE inhibitori i blokatori receptora za angiotenzin su manje efikasni kao antihipertenzivi kod osoba crne rase u poređenju sa diureticima i kalcijumskim blokatorima.

Jedna od najranijih kliničkih studija u kardiologiji, BHAT (*Beta Blocker Attack Trial*-Beta blokatori posle AIM) objavljena 1982. i 1983. godine, pratila je uticaj beta blokatora na ukupni mortalitet, koronarni mortalitet i naprasnu srčanu smrt. Zaključak ovog trajala bio je da propranolol i drugi beta blokatori, smanjuju mortalitet posle infarkta sprečavajući aritmije. Kasnija analiza je pokazala da u tome učestvuje i antihipertenzivno i antiishemijsko dejstvo, naročito kod bolesnika sa visokim rizikom (98, 99). Slično, ISIS-1 studija (*First International Study of Infarct Survival*-Prva internacionalna studija o preživljavanju posle infarkta) zaključila je da rana primena atenolola (i.v. pa oralno) može smanjiti mortalitet od AIM kod bolesnika koji nemaju kontraindikacije za beta blokatore. Ranije je to bilo pokazano u nekoliko manjih studija sa metoprololom u Švedskoj (100). MAPHY studija (*Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study*-Metoprolol u prevenciji ateroskleroze kod hipertoničara) objavljena 1988. i 1991. godine doprinela je da se beta blokatori učvrste kao lekovi izbora za blagu i umerenu hipertenziju; to je kasnije potvrđeno odlukama nadležnih tela. (101, 102)

Antagonisti kalcijuma se danas vrlo često primenjuju u lečenju arterijske hipertenzije: amlodipin, felodipin, nifedipin, nitrendipin, verapamil i dr. U terapiji hipertenzije preporučuju se retard-preparati antagonista kalcijuma ili amlodipin, koji su registrovani i u našoj studiji, zato što se pri njihovoj primeni izbegavaju nagla resorpcija i kompleks neželjenih dejstava izazvan vazodilatacijom usled čega dolazi do tahikardije i provociranja anginoznih tegoba. U našoj

studiji našli su se na četvrtom mestu. Slična potrošnja kalcijumskih antagonista beleži se u većini evropskih zemalja.

Efikasnost antagonista kalcijuma u pogledu snižavanja krvnog pritiska je slična diureticima po jačini i po tome što je veća kod starijih osoba. Međutim, nedostaju kliničke studije u kojima je praćen uticaj antagonista kalcijuma na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Šta više, ima dokaza da dugotrajna terapija hipertenzije antagonistima kalcijuma brzog dejstva povećava kardiovaskularni rizik za 60% u odnosu na beta blokatore. Zato treba izbegavati upotrebu antagonista kalcijuma brzog i kratkotrajnog dejstva, naročito nifedipina, dok se ne publikuju studije koje će pružiti direktne odgovore na pitanja o uticaju antagonista kalcijuma na mortalitet (103).

Kontroverze o sigurnosti upotrebe kalcijumskih blokatora odnose se prvenstveno na nifedipin (104, 105). Na primer, poslednjih se godina u Španiji smanjila upotreba nifedipina u skladu sa aktuelnim nedoumicama (pad upotrebe sa 9,28% na 6,47%). Nasuprot, upotreba amlodipina je bila u porastu, pri čemu je predstavljao drugi najpropisivaniji lek u 2001. godini (56). Amlodipin je najčešće propisivan kalcijumski blokator kod odraslih i u našoj studiji. Mnogi autori smatraju kalcijumske blokatore lekovima prvog izbora u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja, sa jasnom prednošću u prevenciji inzulta (106). Drugi autori ih smatraju manje atraktivnim izborom, s obzirom da povlače veći rizik od akutnog infarkta miokarda, insuficijencije srca i kardiovaskularnog mortaliteta u odnosu na druge grupe. Međutim, najnovije preporuke ih uključuju u lekove prvog izbora sa posebnim naglaskom na efikasnost kod starijih pacijenata sa visokim sistolnim krvnim pritiskom, izolovanim ili udruženim sa dijabetesom (107).

Svetska liga za borbu protiv hipertenzije (WHL) smatra da je "hipertenzija masovna nezarazna bolest savremenog čovečanstva". U našoj zemlji od hipertenzije boluje nešto više od 28% odraslog stanovništva ili 0.8-1.4 miliona ljudi (108); u SAD oko 50 miliona, a u Kini preko 100 miliona osoba ima hipertenziju (109). Početak terapije hipertenzije se zasniva na dva osnovna pristupa izboru leka: SZO smatra da se može početi jednim od lekova iz 5 grupa: diuretici, beta blokatori, antagonisti kalcijuma, ACE inhibitori i alfa blokatori (110); Američki komitet za hipertenziju - JNC smatra da su lekovi izbora: diuretici ili beta blokatori, osim ako za njih postoje kontraindikacije ili specijalne indikacije za lek iz drugih grupa (111). Iz svega gore navedenog, možemo zaključiti da su svi antihipertenzivni lekovi ekvivalentni u pogledu efikasnosti, jednostavnosti i podnošljivosti, izbor terapije mora biti prilagođen svakom bolesniku posebno, i lekar treba sam da napravi izbor prema raspoloživim lekovima, naravno

vodeći računa o ceni leka. Novije studije pokazale su da dugorajna upotreba tiazidnih diuretika i beta blokatora, kao lekova prvog izbora, ima prednost nad novijim lekovima jer sprečavaju nastanak komplikacija i značajno produžuju život bolesnika sa hipertenzijom.

Rezultati upotrebe antihipertenzivnih lekova u našoj studiji odlikavaju propisivačke navike naših lekara dovedeći ih u vezu sa aktuelnim dijagnozama pacijenata. Hipertenzija je retko evidentirana kao samostalna dijagnoza, već je najveći broj hipertenzivnih bolesnika u našoj studiji imao i određeni stepen disfunkcije leve komore ili čak srčanu insuficijenciju, udruženi diabetes mellitus tip II, bubrežnu insuficijenciju, itd. Upravo ovakav sklop pacijenata može objasniti veliku potrošnju ACE inhibitora i diuretika, a skromniju potrošnju kalcijumskih antagonista i beta blokatora registrovanih u našoj studiji.

6.2. PRIMENA ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA KOD DECE

Kao i kod odraslih bolesnika sa hipertenzijom, tako i u populaciji dece, u cilju snižavanja povišenog krvnog pritiska, lekarima su na raspolaganju lekovi iz grupe ACE inhibitora, antagonista receptora za angiotenzin II, kalcijumskih blokatora, beta blokatora i diuretika. U populaciji dece i adolescenata tokom našeg ispitivanja, na prvom mestu po upotrebi bili su diuretici. S obzirom da veliki broj dece sa hipertenzijom ima i određeni stepen bubrežne bolesti, antihipertenzivi prvog izbora jesu ACE inhibitori. Diuretici se dodaju kada je znatno kompromitovana funkcija bubrega. Zabeleženu veću potrošnju diuretika u našoj studiji možemo objasniti činjenicom da su se diuretici koristili i u drugim indikacijama osim u terapiji arterijske hipertenzije.

Na drugom mestu po upotrebi bili su ACE inhibitori, zatim beta blokatori i kalcijumski antagonisti, što je u skladu sa međunarodnim preporukama.

U pedijatrijskoj populaciji tokom svih šest meseci praćenja, diuretici su bili na prvom mestu u ukupnoj upotrebi antihipertenzivnih lekova. ACE inhibitori su se nalazili na drugom mestu tokom 5 meseci. U jednom mesecu praćenja upotrebe antihipertenziva, ACE inhibitore potiskuju beta blokatori zauzimajući na taj način drugo mesto odmah iza vodećih diuretika.

Pravno normiranje propisivanja antihipertenzivnih lekova za uzrast 0-18 godina u začetku je i u SAD i EU. Preporuke za medikamentnu terapiju u ovom uzrastu zasnovane su na kolektivnom iskustvu, mišljenjima eksperata i podacima iz studija kod odraslih osoba. Lečenje treba početi jednim lekom, u manjoj dozi. Izbor antihipertenzivnog leka pada na ACE inhibitor,

blokator AT receptora, antagoniste kalcijuma i diuretike. Analiza objavljenih studija ukazuje na sličnu efikasnost ACE inhibitora, antagonista receptora za angiotenzin II i antagonista kalcijuma (112)

Kaptopril je prvi propisivan ACE inhibitor kod dece pri čemu su njegova efikasnost i sigurnost utvrđene. Kako se lek mora dozirati dva do tri puta dnevno, njegovu primenu su potisnuli drugi lekovi iz ove grupe zbog komfornosti doziranja, a ispitani su u brojnim studijama: enalapril, lizinopril, fosinopril i kvinapril (112). U poslednje vreme je pretežno ispitivan ramipril i to kod dece sa hroničnom bubrežnom bolešću i proteinurijom (113). Klinička efikasnost ramiprila potvrđena je u brojnim studijama, gde se posebno ističu rezultati ESCAPE studije (113). ESCAPE studija je međunarodna, randomizirana, petogodišnja prospektivna studija, sprovedena u 33 evropska pedijatrijska nefrološka centra. U okviru studije, skoro 400 dece dobilo je fiksnu dozu ACE inhibitora, ramipril, tokom 6 meseci, pri čemu je dva meseca pre početka studije prekinuta prethodna terapija inhibitorima renin-angiotenzin sistema. Ova studija je omogućila procenu antihipertenzivne i antiproteinurične efikasnosti, kao i sigurnosti primene ramiprila kod dece. U studiju su uključena deca sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i visokim ili visokim normalnim krvnim pritiskom. Nivo antihipertenzivnog delovanja ramiprila bio je komparabilan sa antihipertenzivnim efektom drugih ACE inhibitora (114, 115) ili antagonista receptora za angiotenzin II (116, 117, 118) i superiorni su publikovanim rezultatima studija sa kalcijumskim blokatorima (amlodipin, felodipin) (119, 120) i beta blokatorima (121). Na osnovu prethodnog može se zaključiti da je ramipril efikasan i siguran antihipertenzivni i antiproteinurijski agens kod dece sa hipertenzijom udruženom sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Antihipertenzivni i antiproteinurijski efekti su najizraženiji kod dece sa značajnom hipertenzijom i proteinurijom.

Podaci o efikasnosti i sigurnosti antagonista kalcijuma kod dece su oskudni. Za amlodipin je pokazana efikasnost i pouzdanost u rasponu doza od 0,06-0,34 mg/kg/24h (122). Deci mlađoj od 6 godina su potrebne veće doze zbog bitno drukčije farmakokinetike. Najduže u upotrebi među kalcijumskim blokatorima je nifedipin, čije je mesto danas u lečenju hipertenzivnih kriza. Nifedipin je najviše propisivan kalcijumski blokator u našoj studiji sa najvećom upotrebom od 60 DDD (2,7DDD/100 BD) u prva četiri meseca praćenja. U poslednja dva meseca praćenja, od kalcijumskih antagonista, osim nifedipina, lekari se odlučuju i za amlodipin. Slični su rezultati upotrebe antihipertenziva u drugim pedijatrijskim centrima. Analizom upotrebe lekova, sa izuzetkom antibiotika, kao i troškova lečenja, na dečijem odeljenju Tercijarne zdravstvene ustanove u Izraelu, nifedipin se našao među deset najpropisivanijih lekova u posmatranom periodu sa 101,26 DDD (123). Za razliku od rezultata našeg ispitivanja,

2000. godine u Dečijoj bolnici Kliničkog centra, Banja Luka, potrošnja nifedipina bila je skromna sa 0,9 DDD/100 BD. Od kalcijumskih blokatora propisivan je i verapamil sa 0,37 DDD/100 BD (124).

I pored dugogodišnje upotrebe, kod dece još nisu učinjena ispitivanja o efikasnosti i bezbednosti diuretika, kao i drugih grupa antihipertenziva (125). Što se tiče upotrebe beta-adrenergičkih blokatora, propranolol se godinama preporučuje za ovu indikaciju, ali većina podataka o njegovoj sigurnosti i efikasnosti potiče iz ispitivanja nehipertenzivne dece. Slično je sa atenololom i metoprololom. Za metoprolol je dokazano da značajno smanjuje sistolni i dijastolni krvni pritisak i da se dobro podnosi (126). Propranolol, metoprolol i karvedilol su jedini propisivani beta blokatori u našoj studiji.

U literaturi je još uvek malo podataka o sprovedenim studijama upotrebe lekova kod dece po ATC/DDD metodologiji. Skoro da nema studija ovog tipa sprovedenih na našim prostorima, a što bi omogućilo poređenje naših rezultata. Međutim, na prostorima bivše Jugoslavije sprovedena je analiza upotrebe lekova po svim farmakoterapijskim grupama, uključujući lekove za kardiovaskularni sistem, u prethodno pomenutoj Dečijoj bolnici Kliničkog centra, Banja Luka. Potrošnja lekova je praćena tokom 1996., 1999. i 2000. godine. Ukupna upotreba lekova za kardiovaskularni sistem 1996. godine iznosila je 15 DDD/100 BD. Jedini propisivani antihipertenzivni lekovi bili su verapamil (4,8 DDD/100 BD), propranolol (1,47 DDD/100 BD), hidrohlorotiazid, amilorid (1 DDD/100 BD) i metildopa (0,74 DDD/100 BD), vrednosti koje su mnogo manje u odnosu na rezultate našeg ispitivanja. Naredne godine praćenja, potrošnja lekova za kardiovaskularni sistem se duplirala iznoseći 29 DDD/100 BD. Među antihipertenzivima propisivani su furosemid (4,4 DDD/100 BD), verapamil (1,7 DDD/100 BD), kaptopril (1,04 DDD/100 BD) i cilazapril+hidrohlorotiazid (0,8 DDD/100 BD). Godine 2000. ponovo je opala potrošnja lekova za kardiovaskularni sistem na 10,8 DDD/100 BD. Propisivani antihipertenzivni lekovi bili su: spironolakton sa najvećom potrošnjom (2,6 DDD/100 BD), zatim enalapril (1,8 DDD/100 BD), nifedipin (0,9 DDD/100 BD), furosemid (0,7 DDD/100 BD) i verapamil (0,37 DDD/100 BD). (124). Potrošnja antihipertenziva na Klinici za dečije interne bolesti u Nišu daleko premašuje potrošnju lekova za kardiovaskularni sistem Dečije bolnice u Banja Luci. Takođe, najverovatnije zbog boljeg snabdevanja lekovima Klinike za dečije interne bolesti u Nišu, odabir pojedinih preparata je u skladu sa preporukama.

6.3. ANALIZA NEŽELJENIH DEJSTAVA ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA

U stručnoj literaturi još nije postignut definitivan dogovor po pitanju definicije neželjenih dejstava na lekove. SZO ih definiše kao: "štetan i neočekivan odgovor na neki lek, a koji se javlja pri primeni doza koje se normalno koriste kod ljudi za profilaksu, postavljanje dijagnoze ili lečenje bolesti, odnosno, za modifikovanje fiziološke funkcije". Američka uprava za hranu i lekove (FDA) daje nešto drugačiju definiciju: "bilo kakvo iskustvo povezano sa upotrebom leka, za koje se smatra da je u vezi sa njim, a koje obuhvata bilo koje sporedno dejstvo, toksičnost ili reakcije preosetljivosti ili značajno smanjenje očekivanog farmakološkog dejstva". Međutim, treba napomenuti da se u literaturi i dalje mogu naći sledeći termini: sporedno dejstvo (*side effect*), neočekivani događaj/neželjeno iskustvo (*adverse drug event/adverse experience*), signal/upozorenje (*signal*), neželjena reakcija (*unexpected adverse reaction*). U našoj sredini, dogovorno utvrđen termin je neželjeno dejstvo leka. Neželjena dejstva lekova su ona dejstva koja se javljaju u toku primene lekova u uobičajenim dozama i na propisani način, a nemaju terapijsku svrhu. Apsolutno predoziranje izlazi iz okvira definicije neželjenog dejstva (22).

Iako je fenomen neželjenih dejstava star verovatno koliko i farmakoterapija, pažnja medicinske javnosti dugo je bila uspavana. Razlozi za to su brojni, a među njima je na prvom mestu znanje i stav lekara-praktičara da lekovi ne mogu biti štetni i da su neželjena dejstva posledica pogrešnog lečenja. Osim toga, teško je ponekad utvrditi uzročno-posledičnu vezu između primene leka i neželjenog dejstva leka. Postoje dva osnovna tipa neželjenih dejstava: tip A i tip B, po klasifikaciji Rawlins-Thompsona-a (127). Kod tipa A, farmakološko dejstvo je pojačano, postoji mogućnost predviđanja, neželjeno dejstvo zavisi od doze, morbiditet je visok, dok je mortalitet nizak. Kod tipa B, neželjeno dejstvo je bizarno, ne postoji mogućnost predviđanja, ne zavisi od primenjene doze, morbiditet je nizak, dok je mortalitet visok. U našem ispitivanju, sva evidentirana neželjena dejstva bila su tipa A. Classen i sar. su pratili učestalost neželjenih efekata lekova kod hospitalizovanih bolesnika tercijarne zdravstvene ustanove u državi Juta, SAD, u periodu od 18 meseci. U posmatranom periodu hospitalizovano je 36 653 bolesnika, gde je 731 neželjeni efekat evidentiran kod 648 bolesnika. Analizom registrovanih neželjenih reakcija, 90,8% su bile tipa A, 9,2% tip B (128). Analizom dostupne literature, neželjene reakcije tipa A čine većinu prijavljenih reakcija, slično rezultatima našeg ispitivanja (23, 129, 130). Kako su ove reakcije predviđive i direktna su posledica farmakološkog dejstva leka, neophodno je razviti strategije kojima će se one sprečiti.

U cilju standardizacije procene veze između inkriminisanog leka i neželjene reakcije odnosno neželjenog dejstva, algoritam po Naranjo-u (40) je korišćen kako bi procenili verovatnoću pojave neželjenog dejstva leka. Ovaj algoritam je u stvari jednostavan upitnik koji se može upotrebiti pored bolesničke postelje radi procene uzročno-posledične veze prijavljenog neželjenog događaja. Algoritam se sastoji iz 10 pitanja koja se boduju od 0-2, a konačan zbir definiše uzročno-posledičnu vezu: 1) manje od 0 poena klasifikuje neželjno dejstvo kao sumnjivo; 2) 1 do 4 poena ga opisuje kao moguće; 3) 5 do 8 poena kao verovatno; i 4) 9 i više poena kao sigurno (40). Prijavljena neželjena dejstva na lekove tokom našeg ispitivanja su u najvećem broju pripadala kategoriji verovatnih (*probable*) sa učestalošću od 35,3%. Sledeća po učestalosti bila su moguća (*possible*) neželjena dejstva sa 26,5%. Učestalost sigurnih reakcija bila je slična mogućim sa 23,5%. Sumnjive neželjene reakcije na lekove činile su 14,7% od ukupnog broja prijava. Slični rezultati objavljeni su u literaturi (131, 132), ali je bilo i studija sa drugačijim rezultatima u kojima su neželjene reakcije najvećim delom kategorizovane kao moguće (*possible*) (133). Nasuprot podacima iz većeg broja studija, analizom neželjenih reakcija na lekove, Classen i sar. dokumentuju najveći procenat sigurnih reakcija (61,6%). Verovatne reakcije su registrovane u 37,7% slučajeva, moguće u 0,7% slučajeva, dok sumnjive reakcije nisu registrovane (128). U ovoj studiji najveća učestalost neželjenih efekata je bila kod primene analgetika (31,0% prijava), antiinfektiva (23,3%) i kardiovaskularnih lekova (19,4%). Diuretici su se našli na dvanaestom mestu po učestalosti izazivanja neželjenih reakcija (1,2% prijava) (128).

Nakon određivanja uzročnosti, neželjene reakcije su dalje klasifikovane po svojoj ozbiljnosti na blage (samo-ograničavajuće), umerene (zahtevale lečenje), i teške (ugrožavale život, prolongirale hospitalizaciju). Neželjene reakcije su najvećim delom bile blage (73,5%) slično rezultatima nekih studija (134, 135). Sledeće po učestalosti bile su umerene reakcije čineći 23,5% od ukupnog broja prijava što se razlikovalo od rezultata drugih studija gde su reakcije umerene ozbiljnosti činile većinu prijava (128, 136).

Obustava primene leka ili redukcija prvobitne doze leka su uglavnom prve mere koje se primenjuju u zbrinjavanju neželjenih reakcija na lekove. U našoj studiji, u 5,9% prijava obustavljena je dalja primena leka, dok je u 14,7% prijava promenjena prvobitna doza inkriminisanog leka. Dodatna terapija je uključena u 14,7% slučajeva, ali u najvećem broju slučajeva (64,7%) nije došlo do promena režima lečenja niti uključivanja dodatne terapije. Činjenica da su neželjene reakcije uglavnom kategorizovane kao blage je verovatno uticalo na način zbrinjavanja istih.

U većini bolesnika (52,9%) zabeleženo je održavanje neželjene reakcije nakon njene prijave (nasuprot podacima iz literature), dok je u 32,4% evidentiran oporavak slično rezultatima drugih studija (136).

Brojne studije ukazuju na to da starost, pol, udružena patološka stanja, broj propisanih lekova i dužina bolničkog lečenja predstavljaju značajne faktore rizika razvoja neželjenih dejstava lekova.

Veruje se da je incidenca neželjenih efekata na lekove veća kod gerijatrijskih bolesnika, kod dece i osoba ženskog pola. Metaanaliza 68 posmatračkih studija daje podatak da je broj hospitalizacija zbog neželjenih reakcija na lekove 4 puta veći kod starih u odnosu na mlade osobe (137). Nekoliko studija pokazuje da su starije osobe sklonije razvoju neželjenih efekata lekova zbog izmena u farmakokinetici koja ide sa starenjem, komorbiditetom kao i zbog izlaganja velikom broju lekova (138, 139).

Ženski pol, s obzirom da imaju manju telesnu težinu i manjeg su rasta u odnosu na osobe muškog pola, a primaju iste doze leka, dokazano je da je skloniji neželjenim reakcijama u nekim studijama (140, 141, 142). Ovo je uglavnom posledica izlaganja većoj dozi leka na kilogram telesne mase kod ženskog pola. Procenjuje se da je 83% neželjenih reakcija na lekove kod muškog pola i 93% kod osoba ženskog pola, dozno zavisno (143-148). Veći broj neželjenih reakcija je evidentiran kod osoba ženskog pola u našoj studiji, ali nije nađena statistički značajna razlika u frekvenci pojave neželjenih efekata među polovima.

Studijom analize prevalencije neželjenih efekata lekova u dečijoj bolnici, internoj klinici i urgentnom centru u Katmandu dolini, registrovano je 54,1% neželjenih reakcija kod osoba ženskog i 45% osoba muškog pola ($P=0.65$). Od pedijatrijske službe (uzrast manji od 18 godina) dobijeno je 35,13% od ukupnog broja prijava, sledili su gerijatrijski pacijenti (preko 60 godina) sa 24,32% prijava i odrasli pacijenti sa 40,54% prijava. Najveći procenat neželjenih dejstava je zabeležen kod odraslih ali ova razlika nije bila statistički značajna. Najveći broj neželjenih reakcija je ispoljeno na koži (35,13%), zatim od strane gastrointestinalnog sistema (29,72%) i CNSa (18,91%). Antiinfektivni agensi su prouzrokovali neželjene reakcije u najvećem broju slučajeva. Sledili su antiepileptici, NSAIL, antihipertenzivi, intravenski urografin i antihistaminici (149).

Analizom rezultata naše studije, politerapija i udružena patološka stanja su predstavljali najznačajnije faktore rizika za razvoj neželjenih dejstva lekova. Politerapija se definiše kao upotreba multiplih lekova od strane jednog pacijenta i češće je opisivana kod gerijatrijskih pacijenata (150). Upotreba multiplih medikacija predisponiraju pacijenta ka pojavi neželjenih

reakcija (151, 152), interakciji lekova (150, 153), naročito u gerijatrijskoj populaciji. Od svih predisponirajućih faktora, najviše je proučena veza između politerapije i incidence pojave neželjenih reakcija. Incidenca neželjenih reakcija raste eksponencijalno, a ne linerano sa brojem lekova koje pacijent dobija (151, 154, 155, 156). Npr. u jednoj studiji je dokumentovano da su bolnički pacijenti kod kojih je evidentirana neželjena reakcija na lek uzimali duplo više lekova (12,5 vs 6,3 lekova) u odnosu na pacijente bez verifikovanih neželjenih reakcija (154). Odmakla starost povećava rizik pojave neželjenih reakcija na lekove (157). Porast u broju pojave neželjenih efekata, i do 7 puta, od 3% na 21%, zabeleženo je kod pacijenata starosti 20-30 godina i 60-70 godina (158). U jednoj studiji švedskih autora, pacijenti sa neželjenom reakcijom uzimali su u proseku 8,2 ($\pm 2,6$) lekova u poređenju sa pacijentima bez neželjenih efekata. Među tim pacijentima 60,6% su bili stariji od 60 godina. Lekovi odgovorni za neželjene efekte bili su beta blokatori (atenolol i propranolol), NSAIL (aspirin, ketoprofen, diklofenak) i ACE inhibitori (159).

Naši rezultati su u skladu sa podacima iz drugih studija koje govore o značajnosti komorbiditeta za pojavu neželjenih reakcija, gde se pominju bubrežna insuficijencija (160) i diabetes mellitus (161) kao faktori rizika za pojavu neželjenih reakcija. Postoji nekoliko objašnjenja značaja komorbiditeta. Komorbiditet povećava vulnerabilnost ka pojavi neželjenih reakcija smanjujući funkciju organskih sistema - npr., kardiovaskularna, pulmonalna, renalna, i hepatična insuficijencija prouzrokuju promene u farmakokinetici i farmakodinamici (160). Takođe, povećana je verovatnoća interakcija lekova usled multiple terapije pratećih patoloških stanja.

Učestalost neželjenih dejstava leka na raznim organima i/ili organskim sistemima je prilično stalna. Najčešće se neželjena dejstva ispoljavaju na gastrointestinalnom traktu (35%), neuromišićnom (15%), endokrinom (13%) i kardiovaskularnom sistemu (12%), koži, krvi, bubrezima i plućima. Sve ostale lokalizacije čine samo oko 5% svih opisanih neželjenih dejstava. Neželjena dejstva kardiovaskularnih lekova mogu se ispoljiti na srcu i ekstrakardijalno (162). Ekstrakardijalno ispoljavanje može biti na bilo kom sistemu. Kardiovaskularna ispoljavanja uključuju srčanu dekompenzaciju, anginu pectoris i akutni infarkt miokarda, poremećaj srčanog ritma i arterijskog krvnog pritiska.

U našoj studiji neželjena dejstva su najčešće ispoljena na respiratornom sistemu (41,2%), zatim na kardiovaskularnom sistemu (17,6%), gastrointestinalnom i nervnom sistemu (11,8%). Studija analize učestalosti neželjenih reakcija na lekove na internim klinikama 2 bolnice u Švajcarskoj ukazuje na to da su među 20 najpropisivanijih lekova spadali antihipertenzivni

lekovi furosemid, enalapril i atenolol. Incidenca klinički relevantnih neželjenih reakcija na ACE inhibitore u ovom ispitivanju iznosila je 0,5 (95% CI 0,1-1,0). Ukupan broj neželjenih reakcija manifestovanih od strane respiratornog sistema iznosio je 14, od ove cifre 5 prijave su predstavljale ACE inhibitorima indukovani kašalj (142).

Zabeležena neželjena dejstva u našem ispitivanju su se mogla pripisati pojedinim lekovima, ali su mogla biti i posledica potencijalnih interakcija lekova. Interakcije između lekova mogu biti korisne ili štetne. Epidemiologija interakcija, npr., utvrđivanje njihove učestalosti, još je složeniji zadatak od epidemiologije neželjenih dejstava lekova. Rezultati jedne prospektivne studije iz 1972. godine (više od 25.000 bolničkih dana) pokazali su da kod 4,7% analiziranih bolesnika opisane su potencijalno opasne interakcije, ali je kod samo 6,2% takvih osoba dobijena i klinička potvrda takvih sumnji. Zaključeno je da se štetne posledice interakcija javljaju kod 0,5-2% hospitalizovanih bolesnika (163). Potencijalne interakcije lekova u našoj studiji zabeležene su između teofilina i kalcijumskih antagonista u smislu potenciranja efekta teofilina; upotreba kaptoprila je postisnuta drugim ACE inhibitorima ukoliko je bolesnik istovremeno primao diuretik, s obzirom da kaptopril inhibiše izlučivanje furosemida putem bubrega i smanjuje njegovo diuretičko dejstvo. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) zadržavaju tečnost u organizmu, i tako smanjuju dejstvo diuretika. NSAIL inhibišu vazodilatatorne prostaglandine smanjujući na taj način antihipertenzivno dejstvo beta blokatora, ACE inhibitora i diuretika, pri čemu se kod takvih pacijenata nije postiglo željeno sniženje vrednosti krvnog pritiska. Ortostatska hipotenzija kod naših bolesnika je najverovatnije posledica kombinovane primene više antihipertenziva ili antihipertenziva i antiaritmika sa negativnim inotropnim dejstvom kao što je amiodaron. Podaci iz literature navode da je ortostatska hipotenzija posebno česta kod starih osoba; čak se pominje prevalenca od 18-28% kod osoba starijih od 65 godina (164).

Već smo naglasili da je broj mogućih interakcija ogroman, pa se one niti mogu nabrojati, a još manje upamtiti, ali se o njima mora voditi računa. Prema jednoj anketi od pre dvadesetak godina, lekari u Velikoj Britaniji, zemlji sa veoma strogim propisima za kliničku farmakologiju i registraciju novih lekova, znaju za oko 1/3 najvažnijih interakcija (165).

Poznato je da su uzročnici neželjenih dejstava kod dece mlađe od 6 godina sredstva za kozmetiku i ličnu higijenu, analgetici, antitusici i preparati za lečenje nazeba, antibiotici, vitamini i preparati za lečenje gastrointestinalnih oboljenja. Kod dece od 6-17 godina, redosled je znatno izmenjen: analgetici preuzimaju prvo mesto, antitusici i preparati za lečenje nazeba, dok su antibiotici na poslednjem (10.) mestu. U uzrastu od 13-17 godina, lekovi, najčešći uzrok smrtnog ishoda su antidepresivi, analgetici i *kardiovaskularni lekovi* (166).

Kod hospitalizovanih adultnih pacijenata incidenca neželjenih efekata lekova je detaljno ispitana (17, 167, 168), dok kod dece i neonatusa, nema dovoljno podataka. Faktori rizika za neželjene reakcije kod dece uključuju multiplu terapiju sa potencijalnim interakcijama lekova, kompleksne multisistemske bolesti, uzrast manji od 12 meseci i povećanje propisane doze od strane roditelja ili propisivača (169).

Neželjene reakcije na lekove su uzrok značajnog morbiditeta i smrti kod dece (17, 170, 171, 172, 173). Podaci iz literature navode da su neželjeni efekti lekova u proseku uzrok 243 smrtna ishoda godišnje kod dece mlađe od 2 godine (174). Incidenca neželjenih efekata lekova kod dece u bolničkim uslovima nije dosad definisana. Na osnovu rezultata metaanalize 17 prospektivnih studija sprovedenih u SAD i Evropi, incidenca neželjenih efekata kod hospitalizovane dece iznosila je 9,5%. Podaci o incidenci neželjenih efekata lekova kod dece u SAD su oskudni. Na osnovu rezultata 3 studije sprovedene na prostorima SAD, incidenca neželjenih efekata lekova kod hospitalizovane dece se kretala od 0,85-16,8% (172). Desetogodišnje praćenje neželjenih reakcija na lekove na Milerovoj Univerzitetskoj Dečijoj bolnici u Kaliforniji, incidenca istih se kretala od 0,4-2,3%, sa prosečnom incidencom od 1,6% za desetogodišnji period. Antihipertenzivi su bili uzrok neželjenih reakcija u 2% prijava, pri čemu su neželjeni efekti spadali u kategoriju blagih (175).

Analizom neželjenih efekata lekova kod dece u našem ispitivanju dobijamo podatak da su sva dokumentovana neželjena dejstva tipa A, dominirao je muški pol. Zabeležena je podjednaka učestalost sigurnih, verovatnih i mogućih reakcija (po 33,33%). Sumnjivih reakcija nije bilo. Najviše je bilo reakcija umerene jačine (66,67%), dok je blagih reakcija bilo u 33,33% slučajeva. Nisu zabeležene teške neželjene reakcije. Najviše je prijava vezano za neželjene efekte od strane kardiovaskularnog sistema i nešto manji broj vezan za endokrine i metaboličke poremećaje. Kao vid zbrinjavanja od neželjenih reakcija, uglavnom su lekari obustavili prvobitnu primenu leka, a u manjem broju slučajeva izmenjena je prvobitna doza leka. U 100% slučajeva došlo je do potpunog oporavka od neželjene reakcije na lek. Rezultati analize neželjenih reakcija na lekove na dečjem odeljenju Univerzitetske bolnice, Nirnberg, u Nemačkoj, su nešto drugačiji od naših. Tokom ove prospektivne studije koja je trajala 8 meseci, praćena je pojava neželjenih efekata na sve farmakoterapijske grupe lekova. Antibiotici su bili odgovorni za većinu neželjenih reakcija na lekove, ali su se diuretici našli među prvih 10 grupa lekova odgovornih za pojavu istih. Od prijavljenih neželjenih reakcija, 41% je bilo umerenog tipa, 49% je kategorizovano kao blage reakcije i 10% teških reakcija. Moguće reakcije su dokumentovane u 4% slučajeva, verovatne u 78% i sigurne u 18% slučajeva (176). U studiji sprovedenoj u 4 bolnice Katmandu doline (dečija bolnica,

interna klinika i urgentni centar) rezultati analize neželjenih reakcija na lekove bili su slični našim. Prema Naranjo algoritmu, 35% reakcija spadalo je u kategoriju mogućih, 32% u kategoriju verovatnih i 19% u kategoriju sigurnih. Analizom stepena težine dokumentovane reakcije, većina je bilo blage prirode (54%), zatim umerene jačine (35%) i teške su zabeležene u 10,81% slučajeva (149).

Naša studija ima nekoliko nedostataka/ograničenja. Nedovoljno prijavljivanje (*underreporting*) je poznat ograničavajući faktor metode spontanog prijavljivanja i treba se uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata. Kako su rezultati dobijeni samo iz jedne bolničke sredine, oni možda nisu primenljivi za celu populaciju. Ukupan broj neželjenih dejstava lekova kao i celokupna incidenca istih iznosila je 2,7%, što je malo u poređenju sa rezultatima metaanalize koju su sprovedi Lazarou i sar. (17) gde je 15,1% hospitalizovanih bolesnika razvilo neželjenu reakciju na lek. Glavni razlog ovom niskom broju u našoj studiji je da su naši rezultati bazirani na spontanom prijavljivanju i obuhvatala samo 1 farmakoterapijsku grupu lekova, dok je incidenca prijavljena od strane Lazarou i sar. (17) uglavnom bazirana na prospektivne studije nadzora (*surveillance studies*) i obuhvatala sve farmakoterapijske grupe lekove. Slično, u studiji Bennett i Lipman-a (177) incidenca neželjenih reakcija na lekove dobijena metodom spontanog prijavljivanja iznosila je 0,08% u poređenju sa 7,2% kada su neželjene reakcije evidentirane prospektivnim studijama nadzora u istim uslovima ispitivanja.

Iako se opsežno proučavaju, nema sumnje da neželjeni efekti lekova i dalje predstavljaju signifikantni klinički problem. Postojeća inicijativa evidentiranja neželjenih efekata u bolničkim uslovima može pomoći u proceni sigurnosti terapijskih protokola, određivanju incidence neželjenih efekata u vremenu, kao i u edukaciji zdravstvenih radnika o delovanjima lekova i pojave mogućih neželjenih dejstava.

7. ZAKLJUČCI

Ubrzan razvoj farmaceutske industrije i stavljanje na tržište mnogih novih, efikasnijih ili ne, ali sigurno skupljih lekova, nameće kao neminovnost potrebu objektivnog i stručnog, naučno prihvatljivog ispitivanja upotrebe lekove, radi procene odnosa koristi i cene lečenja. Svaka neracionalna upotreba lekova dodatno opterećuje prazne fondove zdravstva. Zbog toga istraživanja upotrebe lekova zauzimaju značajno mesto u farmakoekonomiji, koja ima za cilj da odredi što optimalniji odnos između ekonomskih i kliničkih rezultata različitih terapija. Ovakve studije služe za realno sagledavanje odnosa između terapijske prakse koja se predlaže savremenim doktrinarnim stavovima i terapijske prakse koja se sprovodi u jednoj sredini. Na taj se način omogućava da lekarima obezbedimo povratnu informaciju koja ima edukativni karakter sa ciljem optimalizacije njihove terapije (11).

Na osnovu rezultata naše studije, zaključili smo sledeće:

1. Upotreba antihipertenzivnih lekova u adultnoj populaciji značajno premašuje potrošnju kod dece. Ovakav nalaz je očekivan imajući u vidu zastupljenost oboljenja kardiovaskularnog sistema u obe populacijske grupe.
2. Analiza upotrebe antihipertenzivnih lekova kod adultnih pacijenata u našoj studiji pokazuje nešto veću potrošnju nego u drugim tercijarnim zdravstvenim ustanovama u našoj zemlji (npr. u Kliničko-bolničkom centru, Kragujevac) i inostranstvu (Opšta bolnica, Nikšić). Ova uočena razlika nije posledica neracionalne upotrebe lekova, već je rezultat činjenice da su u literaturi uglavnom dostupni podaci vezani za vanbolničku upotrebu lekova.
3. ACE inhibitori su predstavljali najpropisivaniju grupu antihipertenziva kod adultnih pacijenata u našoj studiji. Slična potrošnja zabeležena je u razvijenim evropskim zemljama poput Portugalije i u SAD devedesetih godina. Razlog ovoj visokoj potrošnji ACE inhibitora nalazimo u činjenici da su indikacije za ove lekove danas proširene. Takođe, prateća patološka stanja pacijenata uticala su na izbor antihipertenzivnog leka.
4. Najčešće propisivan ACE inhibitor kod naših adultnih pacijenata bio je ramipril što je u skladu sa preporukama novijih kliničkih trajala i metaanaliza. Ramipril je najpropisivaniji ACE inhibitor u brojnim zemljama poput Kanade, dok je u zemljama poput Španije i Meksika prednost data enalaprilu.
5. Diuretici su zauzimali drugo mesto u ukupnoj upotrebi antihipertenziva u našoj studiji. Slična potrošnja zabeležena je u razvijenim evropskim zemljama poput Portugalije, Švedske i Češke. Nasuprot, u Španiji, Norveškoj, Severnoj Irskoj i Velsu, potrošnja

diuretika je bila na prvom mestu među antihipertenzivima što je skladu sa međunarodnim preporukama.

6. U našoj studiji zabeležena je prednjačeća potrošnja diuretika Henleove petlje slično drugim zemljama u razvoju poput Nepala i Meksika, što nije u skladu sa preporukama. Nasuprot, u razvijenim zemljama poput Češke, Holandije i Velsa, prednost je data tiazidnim diureticima što je predstavljalo najekonomičniji i najracionalniji izbor.
7. Beta blokatori su zauzimali treće mesto u ukupnoj upotrebi slično potrošnji u nekim razvijenim evropskim zemljama poput Španije. Nasuprot, u Skandinavskim zemljama, koje imaju zavidni nivo farmakoterapije, beta blokatori zauzimaju prvo mesto što je u skladu sa preporukama.
8. Pohvalna je niska potrošnja nifedipina kod nas obzirom na profil neželjenih efekata, dok je potrošnja amlodipina bila u porastu, u skladu sa međunarodnim preporukama.
9. Obim potrošnje antihipertenziva kod dece je znatno manji nego kod odraslih što je u skladu sa razlikama u strukturi obolevanja u obe populacijske grupe.
10. Incidenca prijavljenih neželjenih efekata lekova je niža nego u drugim centrima.
11. Multipla terapija, odnosno polipragmazija je najviše doprinela pojavi neželjenih dejstava lekova gde smo dokazali statistički značajnu vezu. Takođe, komorbiditet, uzrast i pol pacijenata uticali su na pojavu neželjenih reakcija na lekove, ali nije uočena statistički značajna povezanost. Uočen je i manji broj klinički značajnih interakcija lekova koje su mogle uticati na pojavu neželjenih efekata lekova.
12. Analiza upotrebe lekova predstavlja realan prikaz naše farmakoterapije i svojim rezultatima prikazuje naš odnos prema stavovima savremene terapije i drugim sredinama u svetu, ukazujući pri tome na puteve kako da naša terapija postane optimalnija.

Na osnovu Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima, imajući u vidu aktuelni klinički problem racionalizacije farmakoterapije i neophodnosti praćenja učestalosti neželjenih efekata lekova, 1. oktobra 2004. godine u Srbiji, osnovana je Agencija za lekove i medicinska sredstva. Misija agencije je da obezbedi pristup kvalitetnim, bezbednim i efikasnim lekovima i medicinskim sredstvima, kao i da unapredi zdravlje ljudi pružanjem adekvatnih informacija kako bi upotreba tih lekova i medicinskih sredstava bila bezbedna i racionalna. Vizija agencije je da bude moderna, efikasna i društveno odgovorna institucija koja će postati lider u regionu jugoistočne Evrope. Agencija za lekove Srbije, primenom standarda dobre prakse u farmakovigilanci vrši i poslove organizovanog i kontinuiranog praćenja neželjenih dejstava lekova. Procena bezbednosnih profila lekova je valjan preduslov za sprovođenje racionalne

(efikasne, bezbedne i ekonomične) farmakoterapije. Implementacija principa savremene kliničke farmakologije, kliničke farmacije, farmakinetike, farmakoterapije i farmakoepidemiologije predstavlja imperativ za postizanje racionalne primene lekova. Nacionalni centar za farmakovigilancu, evidencijom i procenom svih prijavljenih neželjenih reakcija na lekove, procenom uzročno-posledične povezanosti između primene leka/medicinskog sredstva i neželjenih reakcija, identifikacijom potencijalnih signala, utvrđivanjem faktora rizika, procenom incidencije, kao i izradom drugih značajnih periodičnih analiza prijavljenih neželjenih reakcija, doprinosi da primenjena farmakoterapija obezbedi postizanje željenog terapijskog efekta uz minimalan rizik od neželjenih reakcija lekova (38).

8. Literatura

1. WHO 1977: Technical Report Series No 615, Geneva.
2. Zlatić S. Neka zapažanja u povodu Evropskog simpozijuma o potrošnji lekova u Oslu. *Pharmaca*, 1969; 7: 254-9.
3. Jakovljević V, Stanulović M. Jugoslovenska bibliografija o upotrebi lekova. U: Stanulović M i sar. Metode analize upotrebe lekova, Društvo lekara Vojvodine, Novi Sad, 1981, str. 84.
4. World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. Oslo, Norway: World Health Organisation; 2002.
5. Ronning M, editor. Drug Consumption in Norway 1996-2000. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2001.
6. Stanulović M, Banić B, Jakovljević V, Rogulić M, Ničić S, Švajcer-Đaković K. Analiza koršćenja lekova-put ka evaluaciji farmakoterapije, *Medicinski pregled*, Novi Sad, 1978:3-4.
7. Stanulović M, Zlatić S, Banić B. Metode analize upotrebe lekova, Medicinski fakultet Univerzitet u Novom Sadu, IPD Zavod za farmakologiju i toksikologiju Novi Sad, 1981, str. 15-25.
8. Wade O. The Concept of Drug Utilization, *Studies in Drug Utilization*, WHO Copenhagen, 1979.
9. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification and quantification of adverse drug reactions. *BMJ* 2004; 329:44-7.
10. Guidelines for ATC classification 1990: A co-publication between WHO Collaborating Center for Drug Statistics and Methodology, Oslo and Nordic Council on Medicines, Uppsala.

11. Tomić Z., Pejaković M. Analiza bolničke upotrebe lekova po ATC klasifikaciji. Tomić Z, Pejaković M (ur.), Monografija, Helvetika, Nikšić, 2003:str 12-15.
12. Ronning M, editor. Drug consumption in Norway 1996-2000. Oslo:WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, 2001.
13. Sabo A, Stanulović M, Jakovljević V, Banić B. Mogućnost procene racionalne upotrebe lekova, Zdravstvena zaštita 1987, Časopis za socijalnu medicinu, str 5.
14. Lunde PKM et al. The Methodology of Drug Utilisation Studies. In: Bergman Studies in Drug Utilisation, Methods, and Applications, Copenhagen. WHO Euroser 1989; 8:17-28.
15. Varagić VM, Milošević MP. Farmakologija, XX izdanje. Elit Medica, Beograd, 2005
16. Kažić T i sar. Neželjena dejstva i interakcije lekova. U: Kažić T, Ostojić M (ur.), Klinička kardiovaskularna farmakologija. Integra, Beograd 2004:125-47.
17. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N., Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies, JAMA, 1998, 279, 1200-1205.
18. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 3rd edition. Oxford University Press, Oxford 2002; 3-6:35-46.
19. Prostran MŠ, Todorović ZM, Varagić VM i sar. Neželjeni efekti lekova kod dece. U: Pešić VD, Varagić VM, Prostran MŠ, Rončević NP (ur.), Farmakoterapija u dečjoj pulmologiji. Grafo Žig, Beograd 2000:53-66.
20. Fine JS. Pediatric principles. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al. (eds). Goldfrank's Toxicological Emergencies, 6th edition. Appleton and Lange, Stamford, Connecticut 1998:1687-97.

21. Vučković Lj, Antunović V. Organizacija i funkcionisanje nacionalnog centra za praćenje neželjenih dejstava lekova. U: Janković SM (ur.), Nova iskustva sa neželjenim dejstvima lekova. Interprint, Kragujevac 2002:3-11.
22. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK. A textbook of Clinical Pharmacology, 3rd edition. Edward Arnold, London 1995:94-106.
23. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977:10-44.
24. Aronson JK. Drug therapy. In: Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR, Hunter JAA, eds. Davidson's principles and practice of medicine 19th ed. Edinburgh. Elsevier Science, 2002:147-
25. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. Harmful effects of drugs. In: Rang HP et al. Pharmacology, Fifth edition, Churchill Livingstone, New York, 2003; 724-38.
26. Bates DW, Leape L. Adverse drug reactions. In: Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology, Fourth edition, McGraw-Hill, New York, 2000; 1223-57.
27. McVeigh G, Flack J, Grimm R. Goals of antihypertensive therapy, *Drugs* 1995; 49:161-75.
28. McMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994. *J Vasc Medicine Biol* 1993;4:265-71.
29. Subcommittee of the WHO/ISH Hypertension Liaison Committee 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *Hypertension* 1993;22:392-403.
30. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.

31. British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: London 2008.
32. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank K et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1719-42.
33. Tomić Z. Farmakoepidemiologija lekova u bolničkim uslovima: upotreba, interakcije i neželjena dejstva. Magistarski rad, Priština 1994.
34. Janković SM, Đukić-Dejanović SM. Drug utilization trends in clinical hospital center 'Kragujevac' from 1997 to 1999. *Indian Journal of Pharmacology* 2001;33:29-36.
35. Veličković-Radovanović RM, Janković SM, Avramović MZ, Kostić S. The use of cardiovascular drugs in Niš region of Serbia. *Facta Universitatis* vol.13, No 2, 2006, pp. 94-7.
36. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286:708 -713.
37. Shah SS, Hall M, Goodman D, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, Hyman D, Jenkins K, White ML, Levy FH, Levin JE, Bertoch D, Slonim AD. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:282-90.
38. www.alims.gov.rs
39. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Completed ATC Index 2010.
40. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I and Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30 (1981), pp. 239-45.

41. Hartwig SC, Siegel J and Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 49 (1992), pp. 2229-32.
42. Edwards IR. Pharmacological basis of adverse drug reactions. In: Speight TM and Holford NHG, Editors, *Avery's drug treatment* (4th ed.), Adis International, Auckland, New Zealand (1997), pp. 261-99.
43. Parthasarathi G and Olsson S. Adverse Drug Reactions. In: Parthasarathi G, Nyfort-Hansen K and Nahata MC, Editors, *A textbook of clinical pharmacy practice-essential concepts and skills* (1st ed.), Orient Longmann.
44. Veehof LJG, Stewart RE, Haaijer-Ruskamp FM and Meyboom-de Jong B. The development of polypharmacy. A longitudinal study, *Family Practice* 17 (2000) (3), pp. 261-7.
45. Furtado C, Pinto M. Antihypertensive drug utilization in Continental Portugal (1999-2004). *Rev Port Cardiol.* 2006; 25(3):273-92.
46. Siegel D, Lopez J. Trends in antihypertensive drug use in the United States: do the JNC V recommendations affect prescribing? Fifth Joint National Commission on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 1997; 278(21):1745-8.
47. Jassim al Khaja KA, Segueirra RP, Wahab AW, Mathun VS. Antihypertensive drug prescription trends at the primary health care centres in Bahrain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10(3):219-27.
48. Fries ED, Papademetriou V. Current drug treatment and treatment patterns with antihypertensive drugs. *Drugs* 1996; 52:1-16.
49. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of ACE inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The HOPE investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

50. Zusman RM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: More different than alike? Focus on cardiac performance. *Am J Cardiol*, 1993; 72:25H-36H.
51. O'Driscoll G, Green D, Rankin J, Stanton K and Taylor K. Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997; 100:678-84.
52. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *New Engl J Med*, 1998; 338:645-52.
53. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998; 21:597-603.
54. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Preventio Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999; 353:611-6.
55. Jackevicius CA, Tu K, Filate WA, Brien SE, Tu JV. Trends in cardiovascular drug utilization and drug expenditures in Canada between 1996 and 2001. *Can J Cardiol* 2003; 19(12):1359-66.
56. del Poro JG, Sevillano ER, de Abajo FJ, Campos RM. Use of Antihypertensive Drugs in Spain (1995-2001). *Hypertension* 2004; 57:241-9.
57. Altagracia-Martinez M, Kravoz-Jinich J, Guadarrama-Atrizco MD, Rubio-Poo C, Wertheimer AL. Consumption and costs of antihypertensive drugs in Mexico: are diuretic agents a standing technological trajectory? *Res Social Adm Pharm*. 2006; 2(1):22-37.

58. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
59. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
60. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure; results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
61. Kjekshus J, Sweberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long term mortality in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:103-7.
62. Braunwald E. ACE inhibitors-a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:351-3.
63. Fallen E, Cairns J, Dafoe W et al. Management of the postmyocardial infarction patient: A consensus report-revision of the 1991 CCS Guidelines. *Can J Cardiol* 1995;11:477-86.
64. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100:1016-30.
65. Liu P, Arnold JM, Belenkie I, et al. The 2001 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the management and prevention of heart failure. *Can J Cardiol* 2001; 17 (Suppl E):5E-24.

66. Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. Evaluation and management of chronic heart failure in the adult: ACC/AHA practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
67. McAlister FA, Levine M, Zarnke KB et al. The 2000 Canadian recommendations for the management of hypertension: part one-Therapy. *Can J Cardiol* 2001; 17:543-59.
68. No authors listed: The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
69. WHO-ISH. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
70. 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 (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
71. Griffiths K, McDevitt DG, Andrew M, Baksaas I, Helgeland A, Jervell J, Lunde PK, Oydvin K, Agenes I, Bergamn U et al. Therapeutic traditions in Northern Ireland, Norway and Sweden: II. Hypertension, WHO Drug Utilization Research Group (DURG). *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(5):521-5.
72. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;289:2560-72.
73. Hoffman BB. Therapy of Hypertension. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw Hill, 11th edition. New York, 2006: 845-68.
74. Gorecka K, Vlcek J, Walker R. Comparison of utilization of cardiovascular drugs in the Czech Republic and in Wales. *Vnitr Lek* 2003;49(8):592-7.

75. McVeigh G, Flack J, Grimm R. Goals of antihypertensive therapy, *Drugs* 1995;49:161-75.
76. Fries ED. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. *Ann Intern Med* 1995;122:1261-3.
77. Dahlhof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1992;338:1218-5.
78. Ward A, Heel RC. Bumetanide: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic uses. *Drugs* 1984;28:426-64.
79. Van Kraaij DJW, Jansen RWMM, de Gier JJ, Gribnau FWJ and Hoefnagels WHL. Prescription patterns of diuretics in Dutch community-dwelling elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:403-7.
80. Shankar PR, Partha P, Mishra P, Deshpande VY. Intensive care unit drug utilization in a teaching hospital in Nepal. *Kathmandu University Medical Journal* 2005; vol.3, No.2, Issue 10, 130-7.
81. Lant A. Diuretics: Clinical pharmacology and therapeutic use (part II). *Drugs* 1985; 29:57-87.
82. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78:902-7.
83. Merlo J, Rastam L, Ranstam J, Melander A. Out-patient antihypertensive drug utilization and stroke mortality. *European Journal of Public Health* 1996; vol.6, no.2:113-7.
84. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1148-54.

85. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906. RT 1174 *Journal of Hypertension* 2007, Vol 25 No 6.
86. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
87. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
88. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318:1730–7.
89. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529–38.
90. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281:1927–36.
91. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37:250–4.

92. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10. RV 458 Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1453–8.
93. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1453–8.
94. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S, For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20:1879–86.
95. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Laroche P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A, VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24:1405–12.
96. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press.
97. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24:1397–403.
98. The BHAT research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. *JAMA* 1982; 247:1707–14.
99. The BHAT research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Morbidity results. *JAMA* 1983; 250:2814–9.

100. The ISIS-1 collaborative group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;ii:57-66.
101. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259:1976-82.
102. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension* 1991;17:579-88.
103. Yusuf S. Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension. Time for evaluation? *Circulation* 1995;92:1079-82.
104. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
105. Psaty BM, Furberg CD. Clinical implications of the WHO/ISH statement on calcium antagonists. *J Hypertens* 1997;15:1197-200.
106. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment (BPLT) Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
107. González-Juanatey JR, Mazon Ramos P, Soria Arcos F, Barrios Alonso V, Rodríguez Padial L, Bertomeu Martínez V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:487-97.
108. Stojanov V. Retrospektivno i prospektivno praćenje hipertenzije u iste grupe ispitanika, *Doktorska disertacija*, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1995.

109. Liu Lisheng. Hypertension studies: Chinese experiences 1958-1996, Chinese Medical Journal 1997;110:7-10.
110. Subcommittee of the WHO/ISH Hypertension Liaison Committee 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. Hypertension 1993;22:392-403.
111. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC V. Arch Intern Med 1993;153:154-83.
112. Simonetti G, Rizzi M, Donadini R, Bianchetti M. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. J Hypertens 2007;25:2370-6.
113. Wuhl E, Mehls O, Scgaefer F and the ESCAPE TRIAL GROUP: Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. Kidney International, Vol 66 (2004), pp 768-76.
114. Soergel M, Verho M, Wuhl E, et al: Effect of ramipril on ambulatory blood pressure and albuminuria in renal hypertension. Pediatr Nephrol 15:113-8, 2000.
115. Wells T, Frame V, Soffer B, et al: A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. J Clin Pharmacol 42:870-80, 2002.
116. Von Vigier RO, Zberg PM, Teuffel O, Branchetti MG: Preliminary experience with the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease. Eur J Pediatr 159:590-3, 2000.
117. Franscini LMD, Von Vigier RO, Pfister R, et al: Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in chronic kidney diseases. Am J Hypertens 15:1057-63.

118. Ellis D, Vats A, Moritz ML, et al: Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 143:89-97, 2003.
119. Von Vigier RO, Franscini LMD, Bianda ND et al: Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens* 15:387-91, 2001.
120. Trachtman H, Frank R, Mahan JD et al: Clinical trial of extended-release felodipine in pediatric essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 15:548-53, 2003.
121. Sorof JM, Cargo P, Graepel J et al: Beta blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 17:345-50, 2003.
122. Flynn J, Newburger J, Daniels S, Sanders S, Portman R, Hogg R. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004; 66:768-76.
123. Okasha D, Kassis I, Haddad S, Krivoy N. General medications utilization and cost patterns in hospitalized children. *Pharmacy Practice* 2009;7(1):54-8.
124. Ministry of Health and social welfare, Republika Srpska, Unicef office Banja Luka. Analysis of Drug Use at the Pediatric Hospital of the Clinical Center Banja Luka, October, 2001.
125. Sinaiko A. Treatment of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:345-50.
126. Batsky D, Sorof J, Sugg J, Liewellyn M, Klibaner M, Hainer J et al. Toprol-XL Pediatric Hypertension Investigators. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr* 2007; 150:134-9.
127. Rawlings MD, Thompson JW. In Davies DM (ed), *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford, Oxford University press 1981.

128. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Qual Saf Health Care* 2005;14:221-6.
129. Alvarez-Requejo A., Carvajal A., Begaud B., Moride Y., Vega T., Martin Arias L.H., Underreporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system, *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54, 483-8.
130. Davies EC, Green CF, Mottram DR and Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006;31:335-41.
131. Rimmer J.M., Horn J.F., Gennari F.J., Hyperkalemia as a complication of drug therapy, *Arch Intern Med*, 1987, 147, 867-9.
132. Benkirane R, Pariente A, Achour S, Ouammi L, Azzouzi A and Soulaymani R. Prevalence and preventability of adverse drug events in a teaching hospital: a cross-sectional study. *Eastern Mediterranean Health Journal*, Vol. 15, No.5, 2009.1145-55.
133. Murphy B.M., Frigo LC., Development, implementation and results of a successful multidisciplinary adverse drug reaction reporting program in a university teaching hospital. *Hosp Pharm*, 1993, 28(12),1199-204.
134. Bates D.W., Leape L.L., Petrycki S., Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults, *J Gen Intern Med*, 1993, 8, 289-94.
135. Gandhi T.K., Weingart S.N., Borus J., Seger A.C., Peterson J., Burdick E., et al., Adverse drug events in ambulatory care, *N Eng J Med*, 2003, 348, 1156-64.
136. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De-Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000, 34:1373-9.

137. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24: 46-54.
138. Ouslander JG. Drug therapy in the elderly. *Ann Intern Med* 1981;95:711-22.
139. Steel K, Gertman PM, Crescenzi C, et al. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med* 1988;304:638-42.
140. Bergman U, Wiholm BE. 1981a. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol*, 20:193-200.
141. Veehof LJG, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, et al. 1999. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol*, 55:533-6.
142. Fattinger K, Roos M, Vergères P, et al. 2000. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*, 49:158-67.
143. Domecq C, Naranjo CA, Ruiz I, Busto U. Sex related variations in the frequency and characteristic of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18: 362-6.
144. Gonzalez-Martin G., Caroca C.M., Paris E., Adverse drug reactions /ADRs/ in hospitalized pediatric patients-a prospective study, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998, 36 (10), 530-3.
145. Evans R.S., Lloyd J.F., Stoddard G.J., Neberker J.R., Samore M.H., Risk factors for adverse drug events: a 10 year analysis, *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 1161-8.
146. Fonescue E.B., Kausbal R., Landrigan C.P., McKenna K.J., Clapp M.D., Federico F., et al., Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*, 2003, 111 (4 Pt 1), 722-9.

147. Field T.S., Gurwitz J.H., Avorn J., McCormick D., Jain S., Eckler M., et al., Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med*, 2001, 161, 1629–34.
148. Bates D.W., Miller E.B., Cullen, Burdick L., Williams L., Laird N., et al., Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients, *Arch Intern Med*, 1999, 159: 2553–9.
149. Jha N, Bajracharya O, Namgyal T. Prevalence of adverse drug reactions with commonly prescribed drugs in different hospitals of Kathmandu valley. *Kathmandu University Medical Journal* (2007), Vol. 5, No. 4, Issue 20, 504-10.
150. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. *Practical solutions. Drugs Aging* 1994; 4:449–61.
151. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly: part 1. Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36:142–9.
152. Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. *Ann Intern Med* 1992; 117:634–40.
153. Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing. A practical guide to avoiding problems. *Drugs* 1989; 37:105–12.
154. Hurwitz N, Wade OL. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *BMJ* 1969; 1:531–6.
155. Morgan K, Adllosso H, Ebrahim S, et al. Prevalence, frequency and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home. *BMJ* 1988; 296:601–2.

156. Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med* 1989; 86:179–86.
157. Gurwitz JH, Soumerai SB, Avorn J. Improving medications prescribing and utilization in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38:542–52.
158. Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *BMJ* 1969; 1:536–9.
159. Hovstadius B, Astrand B and Petersson G. Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. *BMC Clinical Pharmacology* 2009, 9:11 doi:10.1186/1472-6904-9-11.
160. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R, et al. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005; 165:790-5.
161. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mazzei B, Di Iorio A, Carbonin P, et al. Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:1147-51.
162. Prostran MŠ. Neželjena dejstva i interakcije kardiovaskularnih lekova. U: Kažić T, Zdravković M, (ur.). *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, III izdanje. Integra, Beograd 1997:103-22.
163. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug reactions. *JAMA* 1972;220:1238-42.
164. Montastruc JL, Laborie I, Bagheri H, Senard JM. Drug-induced orthostatic hypotension: a five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in france. *Clin Drug Invest* 1997;14:61-5.

165. Petrie JC, Howie JGR, Durno D. Awareness and experience of general practitioners of selected drug interactions. *BMJ* 1974;2:262-4.
166. Fine JS. Pediatric principles. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al (eds). *Goldfrank's Toxicological Emergencies*, 6th edition. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut 1998;1687-97.
167. Arulmani R, Rajadran SD, Suresh B. Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 65:210-16.
168. Ortega A, Aguinagalde A, Lacasa C, Aquerreta I, Fernandez-Benitez M, Fernandez LM. Efficacy on adverse reaction electronic reporting system integrated into a hospital information system. *Ann Pharmacother*. 2008; 42:1491-6.
169. Knight M. Adverse drug reactions in neonates. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:128-35.
170. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:77-83.
171. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27:819-29.
172. Mitchell AA, Goldman P, Shapiro S, Slone D. Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children. *Am J Epidemiol*. 1979;110:196-204.
173. McKenzie MW, Stewart RB, Weiss CF, Cluff LE. A pharmacist-based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *Am J Hosp Pharm*. 1973;30:898-903.
174. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110(5). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/5/e53

175. Le J, Nguyen T, Law AV and Hodding J. Adverse Drug Reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006; 118:555-62.
176. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, Rascher W. Survey of Adverse Drug Reactions on a pediatric Ward: A strategy for Early and Detailed Detection. *Pediatrics* 2002; 110:254-7.
177. Bennett B.S., Lipman A.G. Comparative study of prospective surveillance and voluntary reporting in determining the incidence of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*, 1977; 34: 931-6.

PRILOZI

Naranjo algoritam

Algoritam po Naranjo-u, Naranjo skala ili Naranjo Nomogram je upitnik sastavljen od strane Naranjo i sar. u cilju procene veze između inkriminisanog leka i neželjenog efekta, tj. uloga upitnika je da odredi da li je neželjeni efekat posledica primene leka ili pak rezultat drugih faktora. Algoritam se sastoji iz 10 pitanja koja se boduju od 0-2, a konačan zbir definiše uzročno-posledičnu vezu. Neželjeni efekti se klasifikuju kao sigurni, verovatni, mogući i sumnjivi.

Upitnik

1. Da li je bilo ranijih prijavi aktuelne neželjene reakcije?

Da (+1) Ne (0) Nepoznato (0)

2. Da li se neželjni događaj pojavi nakon primene sumnjivog leka?

Da (+2) Ne (-1) Nepoznato (0)

3. Da li je došlo do oporavka nakon prestanka dalje primene leka ili nakon primene specifičnog antagoniste?

Da (+1) Ne (0) Nepoznato ili nije urađeno (0)

4. Da li se neželjena reakcija ponovila nakon ponovne administracije leka ?

Da (+2) Ne (-2) Nepoznato ili nije urađeno (0)

5. Da li postoje alternativni uzroci pojave aktuelne reakcije?

Da (-1) Ne (+2) Nepoznato ili nije urađeno (0)

6. Da li se reakcija ponovila nakon primene placeba?

Da (-1) Ne (+1) Nepoznato ili nije urađeno (0)

7. Da li je lek detektovan u organizmu u toksičnim koncentracijama?

Da (+1) Ne (0) Nepoznato ili nije urađeno (0)

8. Da li je reakcija bila ozbiljnija nakon povećanja doze, ili blaža nakon smanjenja doze leka?

Da (+1) Ne (0) Nepoznato ili nije urađeno (0)

9. Da li je pacijent doživeo sličnu reakciju na dati lek u prošlosti?

Da (+1) Ne (0) Nepoznato ili nije urađeno (0)

10. Da li je neželjeni događaj potvrđen objektivnim dokazima?

Da (+1) Ne (0) Nepoznato ili nije urađeno (0)

Bodovanje

> 9 = sigurni neželjeni efekat

5-8 = verovatni neželjeni efekat

1-4 = mogući neželjeni efekat

0 = sumnjivi neželjeni događaj

(Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. (1981). "A method for estimating the probability of adverse drug reactions". Clin. Pharmacol. Ther. 30 (2): 239–45. PMID 7249508).

MEDWATCH

THE FDA MEDICAL PRODUCTS REPORTING PROGRAM

For use by user-facilities,
distributors and manufacturers for
MANDATORY reporting

Form Approved: OMB No. 0910-0291 Expires: 04/30/03
See OMB statement on reverse

Mfr report #
UF/Dist report #
FDA Use Only

Page ____ of ____

PLEASE TYPE OR USE BLACK INK

A. Patient information			
1. Patient identifier	2. Age at time of event: or Date of birth:	3. Sex <input type="checkbox"/> female <input type="checkbox"/> male	4. Weight ____ lbs or ____ kgs
In confidence			
B. Adverse event or product problem			
1. <input type="checkbox"/> Adverse event and/or <input type="checkbox"/> Product problem (e.g., defects/ malfunctions)			
2. Outcomes attributed to adverse event (check all that apply)			
<input type="checkbox"/> death _____ (mo/day/yr)		<input type="checkbox"/> disability	
<input type="checkbox"/> life-threatening		<input type="checkbox"/> congenital anomaly	
<input type="checkbox"/> hospitalization – initial or prolonged		<input type="checkbox"/> required intervention to prevent permanent impairment/damage	
		<input type="checkbox"/> other: _____	
3. Date of event (mo/day/yr)		4. Date of this report (mo/day/yr)	
5. Describe event or problem			
6. Relevant tests/laboratory data, including dates			
7. Other relevant history, including preexisting medical conditions (e.g., allergies, race, pregnancy, smoking and alcohol use, hepatic/renal dysfunction, etc.)			

C. Suspect medication(s)		
1. Name (give labeled strength & mfr/labeler, if known)		
#1 _____		
#2 _____		
2. Dose, frequency & route used		3. Therapy dates (if unknown, give duration) from/to (or best estimate)
#1 _____		#1 _____
#2 _____		#2 _____
4. Diagnosis for use (indication)		5. Event abated after use stopped or dose reduced
#1 _____		#1 <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> doesn't apply
#2 _____		#2 <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> doesn't apply
6. Lot # (if known)	7. Exp. date (if known)	8. Event reappeared after reintroduction
#1 _____	#1 _____	#1 <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> doesn't apply
#2 _____	#2 _____	#2 <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> doesn't apply
9. NDC # – for product problems only (if known)		
- - -		
10. Concomitant medical products and therapy dates (exclude treatment of event)		

D. Suspect medical device	
1. Brand name	
2. Type of device	
3. Manufacturer name & address	
4. Operator of device <input type="checkbox"/> health professional <input type="checkbox"/> lay user/patient <input type="checkbox"/> other: _____	
5. Expiration date (mo/day/yr)	
6. model # _____	
7. If implanted, give date (mo/day/yr)	
8. If explanted, give date (mo/day/yr)	
9. Device available for evaluation? (Do not send to FDA) <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> returned to manufacturer on _____ (mo/day/yr)	
10. Concomitant medical products and therapy dates (exclude treatment of event)	

E. Initial reporter			
1. Name & address			phone #
2. Health professional? <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no			
3. Occupation		4. Initial reporter also sent report to FDA <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unk	



Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel, user facility, distributor, manufacturer or product caused or contributed to the event.

Preuzeto sa sajta: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch> (Upitnik za neželjene reakcije na lekove).