Utjecaj ljekarničke intervencije na stupanj adherencije pacijenata koji koriste antihipertenzivne lijekove

Galić Skoko, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:273454

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Galić Skoko

UTJECAJ LJEKARNIČKE INTERVENCIJE NA STUPANJ ADHERENCIJE PACIJENATA KOJI KORISTE ANTIHIPERTENZIVNE LIJEKOVE

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana 12. prosinca 2017. godine, u 13.00 sati na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, u Multimedijskoj predavaonici, Domagojeva 2, Zagreb,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Ivan Pepić

2. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

3. dr. sc. Ivana Čepelak, professor emerita

Rad ima 49 listova.

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagreb u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić Vrca.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca na nesebičnom zalaganju i stručnoj pomoći te uputama i savjetima tijekom istraživanja i pisanja ovoga rada.

Veliko hvala ravnateljici ljekarničke ustanove Ljekarni Zagrebačke županije mag. pharm. Zvjezdani Dobrinčić što mi je omogućila pohađanje poslijediplomskog specijalističkog studija i izradu ovog rada.

Neizmjerno sam zahvalna doc. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić što mi je omogućila izvedbu glavnih analiza za ovaj rad i pomogla kada mi je bilo najpotrebnije.

Najveće hvala mojoj obitelji. Bez njih, sve ovo ne bi bilo moguće.

Ana Galić Skoko

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ovim istraživanjem želi se utvrditi stupanj adherencije pacijenata na terapiji antihipertenzivnim lijekovima te utjecaj intervencije javnog ljekarnika na nju. Cilj je također analizirati kako stupanj adherencije utječe na kontrolu arterijskog tlaka.

Ispitanici i metode: U istraživanje je pri preuzimanju antihipertenzivnih lijekova u javnoj ljekarni uključeno 200 pacijenata. U svrhu prikupljanja podataka korištene su dvije ankete. Prva anketa je sadržavala osamnaest pitanja, osam kojima se želi utvrditi stupanj adherencije primjenom Morisky-eve skale za mjerenje adherencije i još deset pitanja koja daju informacije o sociodemografskim i kliničkim osobitostima ispitanika. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine - kontrolnu i interventnu, u svakoj po 100 ispitanika. Pacijenti koji su željeli individualno ljekarničko savjetovanje uključeni su u interventnu skupinu te je njima pružena ljekarnička intervencija. Ljekarnička intervencija je uključivala edukaciju pacijenta o liječenju hipertenzije, identifikaciju i rješavanje terapijskih problema, savjetovanje pacijenta o mjerenju arterijskog tlaka kod kuće i edukaciju o promjeni životnih navika, a provedena je u odvojenom prostoru ljekarne. Kontrolna skupina dobila je uobičajenu ljekarničku skrb. Dva mjeseca nakon popunjavanja prvog anketnog upitnika svim pacijentima ponovno se mjerio stupanj adherencije i arterijski tlak, a za dokumentiranje rezultata korištena je druga anketa.

Rezultati: Na početku istraživanja nisu utvrđene statistički značajne razlike u stupnju adherencije prema propisanim antihipertenzivima između uspoređivanih skupina. 50% svih ispitanika pokazalo je visoki stupanj adherencije. Umjerena adherencija utvrđena je kod 22%, a niska kod 28% ispitanika. Ciljne vrijednosti tlaka (SAT < 140 mmHg i DAT < 90 mmHg) postizalo je 31,5% svih pacijenata. Pacijenti s višim stupnjem adherencije imali su bolje kontroliran arterijski tlak. Statistički značajno poboljšanje stupnja adherencije zabilježeno je unutar interventne skupine. Dva mjeseca nakon intervencije javnog ljekarnika bilježi se 8% manje ispitanika s niskim stupnjem adherencije i 3% više ispitanika s umjerenim stupnjem te 5% više ispitanika s visokim stupnjem adherencije. Na kraju istraživanja također je zabilježen viši postotak pacijenata s ostvarenim ciljnim vrijednostima arterijskog tlaka u obje skupine.

Zaključak: Ovo istraživanje je potvrdilo da stupanj adherencije izravno utječe na ishode liječenja. Pomanjkanje adherencije prepoznato je kod polovice pacijenata. Rezultati istraživanja također ukazuju da intervencije javnog ljekarnika mogu poboljšati adherenciju i pomoći boljoj kontroli hipertenzije.

SUMMARY

Objectives: This research aims to determine level of anti-hypertensive adherence and how interventions of community pharmacist can impact on it. The aim is also to analyse how the adherence reflects on control of hypertension.

Patients and methods: 200 patients were involved in the study, after receiving antihypertensive drug therapy in a community pharmacy. Two questionnaires were used for data collection. The first questionnaire contained eighteen questions, eight questions that wanted to determine adherence using Morisky Medication Adherence Scale and ten more questions about sociodemographic and clinical characteristics of the participants. Patients were divided into two groups - control and intervention, each of the groups consisted of 100 participants. Patients who wanted individual pharmacy counseling were included in the intervention group and were given pharmacist's intervention . Pharmacist's intervention included the education of the patient on the treatment of hypertension, the identification and resolution of drug related problems, the counseling about home blood pressure measurement and lifestyle counseling. It was conducted in a private counselling area. The control group received usual pharmacy care. Two months after completing the first questionnaire, all patients were re-evaluated for adherence and blood pressure was measured. The second questionnaire was used for data collection.

Results: There was no statistically significant difference at the anti-hypertensive adherence among the comparable groups at the beginning of the study. 50% of all patients showed a high adherence. Moderate adherence was found at 22% and low at 28% patients. Blood pressure was controlled (SAT < 140 mmHg and DAT < 90 mmHg) at the 31.5% of all patients. Patients with higher adherence levels had better controlled blood pressure. Statistically significant adherence improvement was noted at the intervention group. Two months after the intervention of the community pharmacist we reported 8% less patients with low adherence and 3% more moderately and 5% more high adherent patients. At the end of the study we also noted more patients with controlled blood pressure in both groups.

Conclusion: This study has confirmed that adherence level directly affects the outcomes of the treatment. Nonadherence was recognized at half of the patients. Study results also indicate that community pharmacist interventions can improve adherence and could be useful in the management of high blood pressure.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. Arterijska hipertenzija – definicija i osnovne informacije 2

1.2. Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka 4

1.3. Adherencija 4

1.3.1. Pomanjkanje adherencije ili neadherentnost 5

1.3.2. Metode mjerenja adherencije 6

1.3.3. Preporuke za poboljšanje adherencije 7

1.4. Nefarmakološke mjere u liječenju arterijske hipertenzije 7

1.5. Farmakološko liječenje arterijske hipertenzije 9

1.5.1. Beta-blokatori 9

1.5.2. Diuretici 11

1.5.3. Blokatori kalcijskih kanala 12

1.5.4. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima 12

1.5.5. Blokatori angiotenzinskih receptora 13

1.5.6. Ostali antihipertenzivi 14

1.5.7. Monoterapija ili kombinirana terapija 15

1.5.8. Interakcije antihipertenziva 16

1.5.9. Nuspojave antihipertenziva 19

1.5.10. Uloga ljekarnika u samoliječenju hipertoničara 20

1.6. Mjerenje arterijskog tlaka 21

1.6.1. Opće preporuke 21

1.6.2. Kućno mjerenje arterijskog tlaka 22

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 24

3. ISPITANICI I METODE 25

4. REZULTATI 27
4.1 Karakteristike ispitanika 27
4.2. Terapijski problemi 32
4.3. Utjecaj ljekarničke intervencije 35
5. RASPRAVA 37
6. ZAKLJUČCI 42
7. LITERATURA 43
8. ŽIVOTOPIS 48
9. POPIS KRATICA 49

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Arterijska hipertenzija (AH) danas predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Procjenjuje se da će u svijetu AH do 2025. godine imati svaki treći stanovnik u dobi nakon 20. godine što će imati ozbiljne posljedice. Prema rezultatima istraživanja *Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj* prevalencija AH u Republici Hrvatskoj je 37,5%, što znači da svaki treći odrasli stanovnik ima povišene vrijednosti arterijskoga tlaka (AT). Prema istom istraživanju samo 59,6% pacijenata s povišenim vrijednostima AT-a se liječi, u čemu prednjače žene (Ž) sa 62,9% prema 53,7% muškaraca (M) (1). U Hrvatskoj ciljne vrijednosti AT-a (< 140/90 mmHg), prema istraživanju objavljenom 2005. godine, postiže svega 23% pacijenata liječenih antihipertenzivnim lijekovima (2). Kardiovaskularne bolesti (KVB), cerebrovaskularne bolesti te bubrežna bolest najvažnije su posljedice AH i uzrok su značajnog morbiditeta i mortaliteta iako se raspolaže vrlo dobrim lijekovima (3). Najveću potrošnju lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini prema definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika na dan po glavnim skupinama Anatomsko-terapijsko-kemijske klasifikacije imali su lijekovi s učinkom na kardiovaskularni (KV) sustav (skupina C) (4), a prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iste godine prvi uzrok smrt su i dalje KVB. (5). Stoga se zaključuje da je uspjeh liječenja AH daleko od željenog. Nezadovoljstvo rezultatima kontrole AT-a u odnosu na utrošena sredstva postoji u mnogim razvijenim zemljama svijeta (2).

Liječenje AH uključuje prilagodbu životnih navika te primjenu antihipertenzivnih lijekova. Pacijentima s AH koji subjektivno ne osjećaju tegobe teško je prihvatiti da je lijekove nužno uzimati svakodnevno godinama. Procjenjuje se da se u svijetu svega 50% hipertoničara uspješno liječi, a jedan od glavnih uzroka tomu je loš stupanj adherencije (6). Značajan postotak pacijenata ne uzima antihipertenzive na propisan način ili ih uopće ne uzima. Brojna istraživanja pokazuju značajnu međuovisnost stupnja adherencije pacijenata po pitanju uzimanja farmakoterapije i ishoda liječenja (7). Još 2003. godine Svjetska zdravstvena organizacija ukazuje na važnost povećanja stupnja adherencije pacijenata te taj način utjecaja na zdravlje stanovništva smatra učinkovitijim od uvođenja novih lijekova u terapiju (8). Istraživanja također pokazuju da intervencije javnog ljekarnika koje uključuju individualni pristup, savjetovanje o primjeni lijekova, edukaciju o bolesti, identifikaciju terapijskih problema i praćenje dovode do poboljšanja adherencije pacijenta te da mogu doprinijeti sniženju vrijednosti AT-a (9).

1.1. Arterijska hipertenzija – definicija i osnovne informacije

Prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju (European Society of Hypertension - ESH) i Europskog kardiološkog društva (European Society of Cardiology - ESC) iz 2013. godine, o AH govorimo kada su vrijednosti AT-a povišene tako da je sistolički arterijski tlak (SAT) ≥ 140 mmHg i/ili dijastolički arterijski tlak (DAT) ≥ 90 mmHg. Klasifikacija AT-a i definicija izolirane sistoličke hipertenzije (tablica 1.) nije promijenjena u odnosu na prethodne smjernice iz 2007. godine (10).

Tablica 1. Klasifikacija arterijskog tlaka

KATEGORIJA	SISTOLIČKI AT (mmHg)		DIJASTOLIČKI AT (mmHg)
Optimalan	< 120	i	< 80
Normalan	120 – 129	i / ili	80 – 84
Visoko normalan	130 – 139	i / ili	85 – 89
Hipertenzija – stupanj 1	140 – 159	i / ili	90 – 99
Hipertenzija – stupanj 2	160 – 179	i / ili	100 – 109
Hipertenzija – stupanj 3	≥ 180	i / ili	≥ 110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140	i	< 90

AT – arterijski tlak

Pri vrijednostima SAT-a i DAT-a koje ulaze u različitu kategoriju, za procjenu KV rizika i pri donošenju odluke o uvođenju lijekova treba uzeti u obzir višu kategoriju. Prava granica za definiranje AH osim o visini AT-a ovisi i o ukupnom KV riziku. Slika 1. prikazuje stratifikaciju ukupnog KV rizika koji se temelji na vrijednostima AT-a, prisutnosti drugih KV rizičnih faktora, subkliničkom oštećenju organa te prisutnosti dijabetesa, simptomatske KVB ili kronične bubrežne bolesti. Nizak, umjeren, visok i vrlo visok rizik odnosi se na desetogodišnji rizik od KV mortaliteta (10).

Čimbenike koji utječu na prognozu i rabe se u procjeni stratifikacije ukupnog KV rizika prikazuje tablica 2. (10).

Ostali faktori rizika, subkliničko oštećenje organa ili bolest	Arterijski tlak (mmHg)			
	Visoko normalan SAT 130 – 139 ili DAT 85 – 89	Stupanj 1 AH SAT 140 – 159 ili DAT 90 – 99	Stupanj 2 AH SAT 160 – 179 ili DAT 100 – 109	Stupanj 3 AH SAT ≥ 180 ili DAT ≥ 110
Bez ostalih FR		Nizak rizik	Umjeren rizik	Visok rizik
1 - 2 FR	Nizak rizik	Umjeren rizik	Umjeren do visok rizik	Visok rizik
≥ 3 FR	Nizak do umjeren rizik	Umjeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik
OO, KBB stadij 3 ili dijabetes	Umjeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik	Visok do vrlo visok rizik
Simptomatska KVB, KBB stadij ≥ 4 ili dijabetes sa OO/faktori rizika	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik

AH – arterijska hipertenzija; AT – arterijski tlak; SAT – sistolički AT; DAT – dijastolički AT; FR – faktor rizika; OO – oštećenje organa; KBB – kronična bubrežna bolest; KVB – kardiovaskularna bolest

Slika 1. Stratifikacija ukupnog kardiovaskularnog rizika

Tablica 2. Čimbenici rizika koji utječu na prognozu ukupnog kardiovaskularnog rizika

Ostali faktori rizika (bez vrijednosti SAT-a i DAT-a)	Subklinička oštećenja	Šećerna bolest	Prisutna KV ili bubrežna bolest
• muški spol • godine (M ≥ 55, Ž ≥ 65) • pušenje • dislipidemija (ukupni kolesterol > 4,9 mmol/L, LDL > 3,0 mmol/L, HDL < 1 (M) i < 2 mmol/L (Ž), triglyceridi > 1,7 mmol/L, • glukoza natašte 5,6 - 6,9 mmol/L • abnormalan test opterećenja glukozom • ITM ≥ 30 kg/m² • opseg struka u M ≥ 102, u Ž ≥ 88 cm • obiteljska anamneza prerane KVB (M < 55 godina, Ž < 65 godina	• tlak pulsa ≥ 60 mmHg • elektrokardiogram - potvrđena hipertrofija lijevog ventrikula (povećan Sokolow-Lyon index) • ehokardiogram - potvrđena hipertrofija lijevog ventrikula (povećan indeks mase lijeve klijetke) • zadebljanje karotida • indeks tlaka gležanj/nadlaktica < 0,9 • karotidno-femoralna brzina pulsnog vala > 10 m/s • kronična bubrežna bolest s procijenjenom stopom glomerularne filtracije 30-60 ml/min/1,73 m² • mikroalbuminurija	• glukoza natašte ≥ 7 mmol/L • glukoza nakon opterećenja ≥ 11,0 mmol/L	• cerebrovaskularna bolest: ishemija, tranzitorna ishemička ataka, krvarenje • koronarna bolest: infarkt miokarda, angina, koronarna revaskularizacija • srčano zatajenje • periferna arterijska bolest • kronična bubrežna bolest s procijenjenom stopom glomerularne filtracije <30 mmol/min/1,73 m²;proteinurija >300 mg/24 h • uznapredovala retinopatija: edem papile, krvarenje, eksudati

M – muškarci; Ž – žene; LDL – lipoproteini niske gustoće; HDL – lipoproteini visoke gustoće ; ITM – indeks tjelesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti

1.2. Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka

Smjernice iz 2013. godine ESH/ESC *Guidelines for the management of arterial hypertension* (10) postavljaju terapijski cilj liječenja oboljelih od AH te posebno naglašavaju važnost neliječene ili suboptimalno liječene AH i njezinu povezanost s pobolom i smrtnosti. Prema navedenim smjernicama ciljne vrijednosti AT-a za sve hipertoničare su < 140/ 90 mmHg. Iznimka su pacijenti dijabetesom i starije osobe. Dijabetičarima se preporučuju vrijednosti DAT-a < 85 mmHg pri čemu treba paziti da vrijednosti DAT-a između 80 i 85 mmHg budu sigurne i dobro podnošljive. U starijih hipertenzivnih bolesnika mlađih od 80 godina sa SAT-om ≥ 160 mmHg preporučuje se snižavanje SAT-a na 150 do 140 mmHg, a ako su dobra zdravstvenog stanja i dobro podnose terapiju treba uzeti u obzir ciljnu vrijednost SAT-a < 140 mmHg. U osoba starijih od 80 godina sa SAT-om ≥ 160 mmHg preporučuje se snižavanje SAT-a na 150 do 140 mmHg pod uvjetom da su dobra fizičkog i mentalnog stanja (10).

1.3. Adherencija

Pojam adherencije Svjetska zdravstvena organizacija definira kao stupanj do koje mjere ponašanje osobe u uzimanju lijekova, provođenju dijetalnih mjera i/ili promjeni načina života odgovara dogovorenim preporukama zdravstvenog radnika. Adherencija predstavlja jedan od temeljnih preduvjeta za uspješno liječenje. Pojmovi adherencije i suradljivosti u uzimanju lijekova primjenjivali su se kao međusobno zamjenjivi do konsenzusnog sastanka o taksonomiji i terminologiji suradljivosti 2009. godine, na kojemu je većina stručnjaka dala prednost izrazu adherencija za lijekove (11).

Adherencija za lijekove je proces koji se sastoji od: inicijacije, implementacije i prestanka uzimanja lijeka. Proces adherencije započinje inicijacijom odnosno trenutkom uzimanja prve doze lijeka. Stupanj do kojeg stvarno uzimanje lijeka odgovara propisanom režimu doziranja označava implementaciju. Prestanak uzimanja lijeka označava pojam kada pacijent prekida liječenje iz bilo kojeg razloga. Razdoblje između inicijacije i prestanka uzimanja lijeka je upornost ili perzistencija (12).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji čimbenici koji utječu na adherenciju prema propisanoj farmakoterapiji mogu se podijeliti na pet kategorija. To su: socijalno-ekonomski čimbenici, čimbenici povezani s organizacijom zdravstvene skrbi, s osobitostima bolesti, s pacijentom i sa svojstvima lijeka odnosno terapije (12). Izostanak socijalne i obiteljske potpore, nezaposlenost, niski prihodi i siromaštvo mogu se negativno odraziti na adherenciju (12, 13). Organizacija zdravstvene skrbi, dostupnost zdravstvenih radnika te kvalitetan, partnerski odnos pacijenta i liječnika pridonijet će razvoju dobre adherencije (11, 12, 14). Liječnik koji lijek predlaže i propisuje ima važnu ulogu u oblikovanju stava pacijenta prema liječenju. Kako bi ishodi liječenja bili zadovoljavajući pacijentu je potrebno pružiti objektivnu informaciju o lijeku i cilju terapije. Usmene upute pri tomu često nisu dovoljne. Istraživanja pokazuju da čak jedna trećina pacijenata odmah nakon napuštanja ordinacije ne može ponoviti dobivenu uputu o lijeku (11). Kod pacijenata koji boluju od bolesti asimptomatskog karaktera s kroničnim tijekom (poput AH) teže je poticati adherenciju. Lošiju adherenciju pokazuju i bolesnici s duševnim bolestima te kognitivnim smetnjama. Kliničko poboljšanje i povlačenje neugodnih simptoma bolesti primjenom propisanog liječenja visoka je motivacija za dobru adherenciju (11, 12, 15). Istodobno uzimanje tri ili više lijekova (polifarmacija) i kompliciranе sheme liječenja smanjuju vjerojatnost da će pacijent provoditi liječenje u skladu sa savjetima i preporukama liječnika. Trajanje liječenja također utječe na adherenciju. Stupanj adherencije viši je u liječenju akutnih stanja u usporedbi s kroničnim stanjima. Neželjeni štetni učinci lijeka poput nuspojava i interakcija uzrok su dodatnih poteškoća u motivaciji pacijenta za odgovarajuću adherenciju (12, 16). Dob, spol, obrazovanje i znanje pacijenta te stavovi o liječenju mogu utjecati na stupanj pridržavanja dogovora o farmakoterapiji. Iako se uz stariju životnu dob veže niži stupanj adherencije, utjecaj starije životne dobi (≥ 65 godina) na stupanj adherencije potrebno je dodatno istražiti. Metaanaliza 28 kontroliranih istraživanja pokazala je veći stupanj pomanjkanja adherencije kod Ž (54%) nego kod M, a zabilježeni rizik od neadherencije bio je 1,3 puta veći kod M. Ista metaanaliza pokazuje prisutnost neadherencije kod 31,6% pacijenata s komorbiditetima. Svjesnost o zdravstvenim rizicima bolesti može potaknuti adherenciju (12, 17, 18, 19).

1.3.1. Pomanjkanje adherencije ili neadherentnost

Pomanjkanje adherencije ili neadherentnost označava propust u uzimanju lijekova na vrijeme i u propisanim dozama. Razlikuje se potpuna, djelomična i povremena neadherentnost. Neadherencija je opasna i skupa poput mnogih bolesti. Njezine posljedice su letalni ishodi,

pogoršanje bolesti, 30% više prijema u bolnicu i rastući financijski troškovi (11). Samo 50% kroničnih bolesnika u svijetu pridržavaju se preporuka za liječenje (8).

Pomanjkanje adherencije predstavlja globalni problem. Antihipertenzivni lijekovi tijekom kliničkih istraživanja uspješno reguliraju AT u većine pacijenata. Međutim, u svakodnevnoj praksi ciljne vrijednosti AT-a postiže mali broj pacijenata, a jedan od glavnih uzroka tomu jest pomanjkanje adherencije prema propisanoj antihipertenzivnoj terapiji. Talijansko kohortno istraživanje s preko 445 000 ispitanika pokazalo je da je loša adherencija često prisutna kod hipertenzivnih pacijenata. Navedeno istraživanje je pokazalo da 6 mjeseci nakon uvođenja antihipertenziva čak 1/3 pacijenata više ne uzima novopropisani lijek, a godinu dana kasnije isti problem se uočava kod čak 50 % pacijenata. Na dnevnoj bazi čak 10 % pacijenata zaboravi uzeti antihipertenziv (10).

1.3.2. Metode mjerenja adherencije

Prvi korak u razumijevanju adherencije jest njezino mjerenje i procjena. Danas dostupne metode mjerenja adherencije mogu se podijeliti na direktne i indirektne. Sve imaju određena ograničenja te se niti jedna ne smatra zlatnim standardnom. Metode mjerenja adherencije trebaju biti pouzdane, fleksibilne, praktične, jednostavne i cjenovno prihvatljive. Direktne metode mjerenja adherencije su: promatranje pacijenta koji uzima lijek pod nadzorom, mjerenje koncentracije lijeka ili metabolita u krvi ili urinu i mjerenje bioloških markera u krvi. Ove metode su točnije, ali i složenije i skuplje te zahtijevaju dobro educirano medicinsko osoblje. Indirektne metode obuhvaćaju mjerenje ponovne realizacije recepata, primjenu elektronskih monitora na pakiranju lijeka, brojanje preostalih tableta, pacijentov dnevnik, intervju pacijenta i upitnike za pacijenta. Mjerenje ponovne realizacije recepata i brojanje preostalih tableta je jednostavno i jeftino, ali nužno ne dokazuje da pacijent slijedi naputke o primjeni lijekova. Primjena elektronskih monitora je izrazito precizna, ali složena i skupa. Analiza pacijentovog dnevnika, intervju s pacijentom i primjena upitnika smatraju se najmanje pouzdanim među ostalim metodama, međutim zbog svoje jednostavnosti i praktičnosti izrazito su popularne u svakodnevnoj kliničkoj praksi (20). Često korišten upitnik za pacijenta je *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) ili Moriskyjeva ljestvica za mjerenje adherencije. Prva verzija upitnika sadržavala je 4 pitanja (MMAS-4) i validirana je za pacijente na antihipertenzivima. Nova verzija (MMAS-8) je proširena za još 4 pitanja. Pitanja su formulirana tako da se izbjegne sklonost automatskog ponavljanja istog odgovora. Mogući odgovori na pitanja od 1 do 7 su DA/NE, a u 8. pitanju treba izabrati jedan od ponuđenih odgovora na ljestvici. Ovaj jednostavan i ekonomičan upitnik omogućuje identificiranje neadherencije i njezinih uzroka.

Ipak, i ovaj način mjerenja adherencije ima određena ograničenja; pacijenti koji prema MMAS ljestvici pokazuju visok stupanj adherencije mogu biti od onih koji ne uzimaju lijekove u odgovarajuće vrijeme niti u preporučenoj dozi (21).

1.3.3. Preporuke za poboljšanje adherencije

Loša adherencija pacijenata koji primjenjuju antihipertenzivne lijekove je česta, doprinosi slaboj kontroli AT-a i ima za posljedicu povećan rizik od KV i cerebrovaskularnih događaja. Poboljšanje adherencije znatno utječe na ishode liječenja (22).

Kako bi se poboljšala adherencija, pacijenta valja upoznati sa samom bolesti i ciljem liječenja. Kućno mjerenje i dokumentiranje vrijednosti AT-a omogućuje praćenje uspjeha liječenja. Dobrom razvoju adherencije doprinijet će upoznavanje bolesnika s karakteristikama lijeka, mogućim nuspojavama i interakcijama. Pozitivno će utjecati i pojednostavljivanje režima uzimanja lijeka/ova. Važno je održavati kontakt s pacijentom i pratiti tijek liječenja. Za uspješno liječenje AH nužan je multidisciplinarni pristup. Uz liječnike specijaliste i medicinske sestre i ljekarnik je važan dio ovog multidisciplinarnog tima. Zbog lake dostupnosti ljekarnik je često prvi zdravstveni profesionalac kojem se pacijenti obraćaju zbog terapijskih problema. Ljekarnici prilikom izdavanja kronične terapije te kroz razgovor s pacijentom imaju priliku identificirati pomanjkanje adherencije i ostale farmakoterapijske probleme. Javni ljekarnici su u idealnoj poziciji da potiču adherenciju i doprinesu ostvarenju terapijskog cilja (10, 11, 23, 24). Metaanaliza 37 kliničkih kontroliranih istraživanja pokazala je da multidisciplinarni pristup koji uključuje uz liječnika, medicinsku sestru i/ili javnog ili bolničkog ljekarnika može dovesti do sniženja SAT-a za 10 mmHg i do poboljšanja kontrole AT-a za 22% (10).

1.4. Nefarmakološke mjere u liječenju arterijske hipertenzije

Uvođenje nefarmakoloških mjera važno je i za prevenciju i za liječenje AH. Glavni cilj nefarmakoloških mjera ili promjena životnih navika je snižavanje AT-a, kontrola drugih faktora rizika te smanjenje broja i terapijskih doza antihipertenzivnih lijekova. Nefarmakološke mjere uključuju: smanjenje tjelesne mase, smanjenje unosa soli, ograničenje unosa alkohola, druge dijetetske promjene, prestanak pušenja cigareta i redovitu fizičku aktivnost (10).

Porast tjelesne mase povećava rizik od AH. Provedena su brojna klinička istraživanja koja su pokazala da smanjenje tjelesne mase dovodi do sniženja AT-a. Metaanaliza koja je uključivala 25 randomiziranih klinički kontroliranih istraživanja pokazala je da smanjenje tjelesne mase za 5,1 kg snižava SAT za 4,4 mmHg, a DAT za 3,6 mmHg (26). Kao prevencija AH i kako bi se snizio AT preporučuje se smanjenje tjelesne mase do indeksa tjelesne mase (ITM) 25 kg/m^2. Opseg struka u Ž trebao bi biti < 88 cm, a u M < 102 cm (10).

Povećan unos kuhinjske soli uzrok je povećanja AT-a, a smanjen unos soli u prehrani dovodi do pada AT-a kod hipertoničara i normotenzivnih ispitanika (27). Najnovije smjernice ESH/ESC preporučuju smanjenje unosa soli na 5 do 6 g na dan (10). Ipak, sol se unosi u znatno višim količinama od preporučenih. U razvijenim zemljama unos soli se kreće oko 10-20 g, a u Republici Hrvatskoj je procijenjen na 11-16 g (1). Metaanaliza 34 klinička pokusa pokazuje da smanjenje izlučivanja natrija u 24-satnom urinu za 75 mmol (ekvivalentno smanjenju unosa soli od 4,4 g/dan) rezultira sniženjem SAT za 4,2 mmHg i DAT-a za 2,1 mmHg u hipertoničara (27).

Kod liječenih hipertoničara redovita konzumacija alkohola povisuje AT. Hipertenzivnom M koji konzumira alkohol preporučuje se ograničiti unos na 20-30 g etanola na dan što odgovara 720 ml piva, 300 ml vina te 60 ml žestokog pića. Doze za hipertenzivne Ž su 10-20 g etanola na dan. Da smanjeni unos alkohola tijekom 6 mjeseci može dovesti do sniženja AT-a za 1,2/0,7 mmHg u odnosu na kontrolnu skupinu pokazalo je istraživanje *The Prevention And Treatment of Hypertension Study* (PATHS) (10).

Hipertenzivnim pacijentima savjetuje se dijeta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) i mediteranski tip prehrane. DASH-dijeta koja je primarno razvijena da potpomogne regulaciju AT-a preporučuje konzumaciju: voća i povrća (300-400 g na dan raspoređeno u više obroka), mliječne proizvode s niskim udjelom masnoća i integralne žitarice te smanjenje unosa zasićenih masti i kolesterola, a mediteranski tip prehrane preporučuje visoki unos maslinova ulja, orašastih plodova, te umjeren unos ribe i peradi, kao i povremenu umjerenu konzumaciju vina uz mesni obrok (10, 28, 29). Metaanaliza 17 kontroliranih istraživanja pokazuju da primjena omega 3 masnih kiselina u dozi od ≥ 3 g/dan može dovesti do značajnog sniženja AT-a kod hipertoničara. SAT se snizio za 5,5 mmHg, a DAT za 3,5 mmHg (30).

Istraživanja su pokazala da aerobna fizička aktivnost pridonosi boljoj regulaciji AT-a. Dinamično aerobno vježbanje umjerenog intenziteta (šetnja, trčanje, vožnja bicikla ili plivanje) najmanje 30 minuta, 5-7 dana u tjednu preporučuje se svim hipertoničarima (10). Prospektivno finsko istraživanje pokazalo je da je incidencija AH smanjena za 28% u M i 35% u Ž koji su

primjenjivali veću fizičku aktivnost (plivanje, trčanje). Istraživanje je trajalo 11 godina te je uključivala 12.000 ispitanika (31).

U normotenzivnih osoba i neliječenih hipertoničara pušača dnevne vrijednosti AT-a više su u odnosu na nepušače. Kao posljedica stimulacije simpatičkog živčanog sustava na centralnom nivou i na živčanim završecima pušenje samo jedne cigarete uzrokuje porast AT-a i broja otkucaja srca koji traje dulje od 15 minuta. Stoga se svim pušačima savjetuje da prestanu pušiti. Proces odvikavanja od pušenja je praćen nizom poteškoća. Čak i kod visoko motiviranih pacijenata uspjeh prestanka pušenja je svega 20-30% (10).

1.5. Farmakološko liječenje arterijske hipertenzije

Prema smjernicama ESH/ESC iz 2013. godine bilo koja od pet glavnih skupina antihipertenzivnih lijekova može se koristiti kao prva linija terapije AH, primijenjena kao monoterapija u bolesnika s blagim porastom AT-a i niskim ili umjerenim KV rizikom ili u međusobnim kombinacijama u pacijenata s izrazito visokim AT-om ili visokim odnosno vrlo visokim KV rizikom. U te skupine lijekova spadaju: beta-blokatori (BB), diuretici (tiazidi, klortalidon, indapamid), blokatori kalcijskih kanala (BKK), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) (10).

1.5.1. Beta-blokatori

BB vezanjem na beta adrenoreceptore koji se mogu naći u različitim tkivima ljudskog tijela: plućima, mozgu, bubrezima i srcu, kompetitivno i reverzibilno antagoniziraju učinke beta-adrenergične stimulacije. U srčanom tkivu prevladavaju beta-1 receptori koji imaju važnu ulogu u regulaciji funkcije srca. Blokada beta adrenoreceptora u srcu djelovanjem BB-a uzrokuje redukciju srčanog minutnog volumena, a blokada beta adrenoreceptora u jukstaglomerularnom aparatu dovodi do redukcije sekrecije renina. BB se ovisno o afinitetu za beta-1 i beta-2 receptore mogu podijeliti na selektivne i neselektivne (32).

Propranolol je neselektivni blokator beta adrenoreceptora koji u jednakoj mjeri blokira beta-1 i beta-2 adrenergičke receptore te se danas vrlo rijetko koristi u liječenju AH (33).

Atenolol, bisoprolol i metoprolol imaju visoku sklonost za beta-1 adrenoreceptore te se stoga zovu beta-1 selektivnima ili kardioselektivnim BB. Metoprolol i bisoprolol su selektivniji, međutim svojstvo selektivnosti se gubi pri višim terapijskim dozama.

BB se mogu klasificirati i prema svojoj hidrofilnosti i lipofilnosti. Uz već spomenute propranolol i metoprolol, predstavnici lipofilnih BB-a su i karvedilol i nebivolol. Lipofilni lijekovi se bolje apsorbiraju u probavnom traktu, većinom se metaboliziraju u jetri i eliminiraju se brzo. Visoka lipofilnost rezultira i većim prolaskom kroz krvno-moždanu barijeru. Karvedilol i nebivolol su vazodilatirajući BB koji smanjuju AT redukcijom sistemskog perifernog otpora. Karvedilol je neselektivni BB koji osim blokade beta receptora ima svojstvo blokiranja i alfa-1 receptore. Blokada alfa-1 receptora reducira sistemski periferni otpor. Nebivolol je selektivni beta-1 blokator koji stimulacijom otpuštanja dušikovog oksida ostvaruje svoje antihipertenzivno djelovanje. Karvedilol i nebivolol ostvaruju povoljan učinak na lipide i bolju adherenciju bolesnika, poboljšavaju inzulinsku rezistenciju, bilježe manje napadaja astme, ublažavaju koronarni spazam te poboljšavaju perifernu arterijsku prokrvljenost (34).

Nepovoljne učinke i povećanje morbiditeta i mortaliteta može izazvati nagli prekid primjene BB-a te ako je potrebno ukinuti njihovu primjenu, dozu valja reducirati postupno kroz 1 do 2 tjedna. BB mogu pogoršati netoleranciju glukoze, prikriti simptome hipoglikemije i produžiti oporavak od hipoglikemije te je stoga potreban oprez kod njihove primjene u šećernoj bolesti. Nuspojave poremećene regulacije glukoze u krvi nisu povezane s vazodilatirajućim BB. BB su samo relativno kontraindicirani kod astme, ali ne i kod kronične opstruktivno plućne bolesti, iako su preporučljiviji selektivniji beta-1 blokatori (bisoprolol, metoprolol ili nebivolol). Većina BB-a, u uobičajenom antihipertenzivnom rasponu doza, ne smije se rabiti u bolesnika s akutno dekompenziranim zatajenjem srca sa sistoličkom disfunkcijom, atrioventrikularnim blokom (većim od prvog stupnja) i sa sindromom bolesnoga sinusnog čvora, kardiogenim šokom, depresijom i aktivnom perifernom arterijskom bolesti (34). Moguće kontraindikacije BB-a su i: metabolički sindrom, intolerancija glukoze, sportaši i fizički aktivni pacijenti (10).

1.5.2. Diuretici

Diuretici su lijekovi koji povećavaju izlučivanje natrija i vode putem bubrega što posljedično dovodi do smanjenja volumena ekstracelularne tekućine (35). Oni čine osnovu antihipertenzivne terapije. Brojna istraživanja i metaanalize pokazuju da nema klinički značajnih razlika među pet glavnih skupina antihipertenzivnih lijekova te se prema važećim preporukama ESC/ESH iz 2013. diuretici trebaju razmotriti za početak i nastavak liječenja AH ravnopravno u donosu na sve druge antihipertenzive (10).

Predstavnici tiazida i spojeva sličnih njima su: hidroklorotiazid, klortalidon i indapamid. Antihipertenzivni učinak u početku ostvaruju smanjenjem volumena cirkulirajuće krvi, a poslije i redukcijom perifernog otpora. Ovi lijekovi povećavaju izlučivanja natrija, klora i magnezija, a smanjuju izlučivanje kalcija i urata. Povećana koncentracija natrija u distalnim dijelovima nefrona dovodi do povećanog gubitka kalija odnosno do jedne od najčešćih nuspojava tiazida - hipokalijemije. Smanjeno izlučivanje kalcija pozitivno utječe na očuvanje koštanog tkiva Ž u menopauzi, dok smanjeno izlučivanje urata djeluje negativno i može pospješiti nastanak gihta. Tiazidi imaju nepovoljan učinak na metabolizam glukoze i lipida s povećanjem rizika razvoja šećerne bolesti i dislipidemije pri čemu indapamid ima najmanje izražene ove metaboličke učinke. Učinak im znatno slabi pri oštećenju bubrežne funkcije (35). Sigurna kontraindikacija za upotrebu tiazida je giht, a moguće kontraindikacije su: metabolički sindrom, intolerancija glukoze, trudnoća, hiperkalcemija, hipokalijemija (10).

Diuretici Henleove petlje furosemid i torasemid su snažni diuretici brzog učinka, međutim mogu dovesti do poremećaja elektrolita i acidobaznog sustava, hipovolemije i hipotenzije, pogotovo u starijih osoba (35). Prikladni su za hipertoničare s disfunkcijom bubrega.

Antagonist aldosterona spironolakton blokira stanične receptore za aldosteron i tako povećava izlučivanje natrija istodobno smanjujući izlučivanje kalija. Spironolakton je učinkovit kod srčanog zatajenja i primarnog aldosteronizma, a može se rabiti i kao 3. ili 4. linija antihipertenzivnog liječenja. Djeluje na steroidne receptore i u drugim tkivima osim bubrega, što može dovesti do ginekomastije, menstrualnih poremećaja i atrofije testisa (10, 35).

1.5.3. Blokatori kalcijskih kanala

BKK su lijekovi koji inhibiraju ulaz kalcijevih iona u stanicu kroz spore kanale raznih tkiva, ponajprije arteriola i stanica miokarda. Zbog povoljnih učinaka na KV sustav, BKK se već dugo rabe kod angine pektoris, AH i aritmija. BKK kontraindicirani su kod arterijske hipotenzije i šoka, a moguće kontraindikacije su tahiaritmije i zatajenje srca. Na temelju njihovih dominantnih fizioloških učinaka dijele se u dvije glavne kategorije: dihidropiridini i ne-dihidropiridini. Dihidropiridini - BKK s primarno vaskularnim učinkom (amlodipin, lacidipin, nifedipin, nimodipin, lerkanidipin i felodipin) su snažni vazodilatatori. S obzirom na vrijeme otkrića i farmakokinetska svojstva dihidropiridini mogu pripadati prvoj, drugoj ili trećoj generaciji lijekova. Predstavnik prve generacije, nifedipin, izaziva brojne nepoželjne i potencijalno opasne nuspojave: nagli pad AT-a s posljedičnom simpatičkom aktivacijom i refleksnom tahikardijom opasnom u koronarnih bolesnika, zatim crvenilo lica, glavobolju i otok gležnjeva. Stoga je razvijana druga generacije BKK s postupnim oslobađanjem - nifedipin i felodipin. Problem perifernih edema s ovom generacijom i dalje nije riješen. U liječenju AH danas se uglavnom koriste dihidropiridini treće generacije: amlodipin, lacidipin i lerkanidipin. Ne-dihidropiridini – BKK s izravnim učinkom na srce (verapamil i diltiazem) su slabiji vazodilatatori od dihidropiridina. Oni značajno smanjuju kontraktilnost miokarda i blago usporavaju srčanu frekvenciju (10, 36-38).

Bolji učinak BKK-a u odnosu na druge antihipertenzive u prevenciji moždanog udara može se tumačiti njihovim protektivnim djelovanjem na moždanu cirkulaciju ili nešto ravnomjernijom kontrolom AT-a. Metaanalize pokazuju lošiji učinak BKK u odnosu na diuretike, BB i ACEI u prevenciji nastupa srčanog zatajenja za 20% (10).

1.5.4. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ACEI inhibiraju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II što dovodi do smanjenja cirkulirajućeg volumena i vazodilatacije. Vazokonstriktivna supstancija angiotenzin II osim što potiče stvaranje aldosterona predstavlja i tkivni čimbenik rasta mišićnih stanica miokarda i medije krvnih žila. Tako možemo objasniti učinak ACEI na regresiju hipertrofije miokarda i supresiju nastanka aterosklerotičnih lezija. AH (osobito u visoko rizičnih bolesnika ili uz dijabetes), sve faze srčanog zatajivanja, dijabetička i nedijabetička nefropatija, akutni infarkt miokarda u visokorizičnih bolesnika, postinfarktna disfunkcija lijeve klijetke te kardioprotekcija indikacije su za primjenu ACEI (36). Metaanaliza 20 randomiziranih kliničkih

pokusa pokazuje veću učinkovitost ACEI u smanjivanju ukupne smrtnosti, KV smrtnosti i opasnosti od nastanka infarkta miokarda u odnosu prema ostalim antihipertenzivima (39). ACEI su kontraindicirani u trudnoći te kod angioneurotskog edema, hiperkalijemije i obostrane stenoze bubrežnih arterija (10). ACEI možemo razlikovati prema poluvijeku eliminacije. Većina ACEI se snažno veže za angiotenzin konvertirajući enzim i teško otpušta te je njihovo djelovanje često dulje od samog poluvijeka eliminacije. Svi u nas registrirani ACEI osim lizinoprila su predlijekovi, što znači da tek djelovanjem nespecifičnih esteraza u jetri prelaze u aktivan diacidni oblik. Kako angiotenzin konvertirajući enzim razgrađuje i bradikinin, ACEI uzrokuju povišenje razine bradikinina što pridonosi njihovom terapijskom učinku, ali i povećava rizik od nastanka nuspojave kašlja. Kombinacija ACEI i tiazidskog diuretika ima snažniji hipotenzivni učinak od pojedinačnih komponenti. Zbog učinka ACEI na razinu aldosterona gubitak kalija je manji nego pri primjeni samog tiazida (36).

1.5.5. Blokatori angiotenzinskih receptora

ARB odnosno antagonisti angiotenzina II inhibiraju angiotenzin-1-receptore za angiotenzin II. Očekivani konačni učinci ovih lijekova slični su učincima ACEI, ali uz manje nuspojava. ARB nemaju utjecaja na bradikininski sustav i ne dovode do povišenja razine bradikinina. Primjenjuju se u svim indikacijama koje su prihvaćene i za ACEI, a najbolje rezultate postižu u dijabetičkoj nefropatiji kod dijabetesa tipa 2 (irbesartan, losartan). Blokada učinka angiotenzina II djelovanjem ARB je potpunija u odnosu na onu koja je posljedica učinka ACEI. Jedan od razloga tomu je i postojanje drugih mehanizama stvaranja angiotenzina II koji zaobilaze konvertazu angiotenzina I koju blokiraju ACEI. ARB ostavljaju angiotenzin-2-receptor neblokiranim i slobodnim na visoke razine angiotenzina II, što može imati potencijalno povoljne učinke. Pri njihovoj primjeni reninska aktivnost plazme zbog prekida povratne veze je povećana, smanjuje se stvaranje aldosterona, a glomerularna filtracija i renalni protok krvi se ne mijenjaju, kao ni srčana frekvencija. Metabolički su neutralni (36). ARB su kontraindicirani u trudnoći (uzrokuju povećanu fetalnu smrtnost i morbiditet, osobito u drugom i trećem tromjesečju) te kod hiperkalijemije i obostrane stenoze bubrežnih arterija (10, 40)

Rezultati metaanalize 33 randomizirana klinička pokusa, objavljene 2013. godine pokazuju negativan omjer koristi i rizika istodobne primjene ACEI i ARB u liječenju AH, zbog znatno više neželjenih učinaka (od 41 do 66%) poput hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrežne funkcije i hipotenzije u odnosu prema uporabi samo jednog od ta dva lijeka. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje (41).

1.5.6. Ostali antihipertenzivi

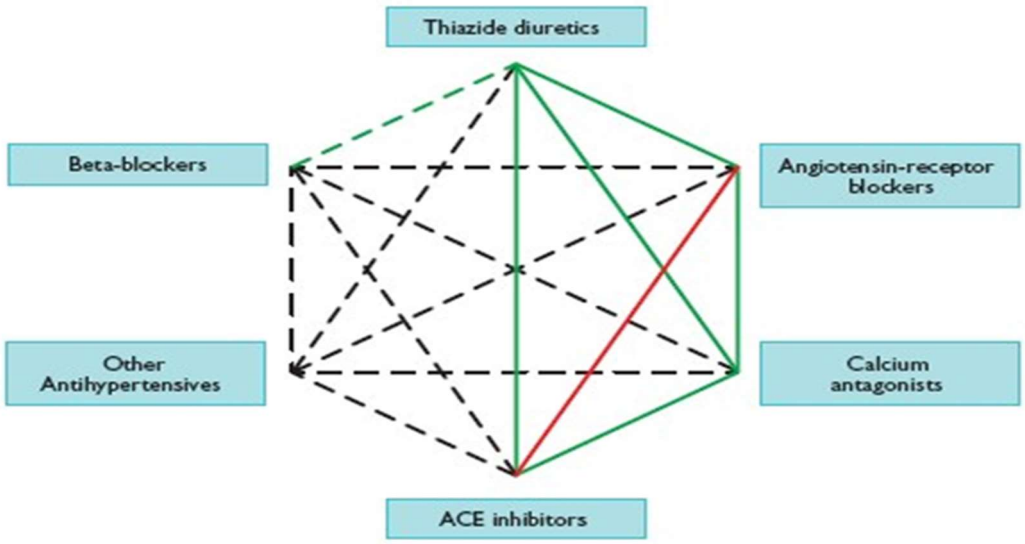
Predstavnici antiadrenergika koji djeluju centralno su: klonidin, metildopa i moksonidin. Klonidin je danas opsoletan lijek. Metildopa stimulira centralne postsinaptičke alfa-2-receptore u moždanom deblu i tako smanjuje aktivnosti perifernog simpatičkog sustava. Konačni rezultat je manji sistemni vaskularni otpor i manja razina noradrenalina u plazmi. Najčešće nuspojave metildope su sedacija i suhoća usta. Metildopa izaziva retenciju tekućine te snižava vrijednost lipoproteina visoke gustoće i povisuje razinu triglicerida, nema prednosti pred drugim antihipertenzivima, ali zbog provjerene sigurnosti za fetus lijek je izbora za kontrolu AH u trudnoći. Moksonidin u moždanom deblu selektivno stimulira I1-imidazolinske receptore. Zbog nižeg afiniteta vezanja za centralne alfa-2-receptore ima manje nuspojava sedacije i suhoće usta. Njegove prednosti su povoljan učinak na nivo lipida i mikroalbuminuriju te smanjenje inzulinske rezistencije. Indiciran je za liječenje esencijalne AH samo za bolesnike s hipertenzijom u kojih uz primjenu bar jedne glavne skupine antihipertenziva nije postignuta odgovarajuća kontrola AT-a (36).

Blokatori alfa-adrenergičkih receptora doksazosin i urapidil antiadrenergici su koji djeluju periferno. Oni blokiraju postsinaptički receptor u periferiji čime smanjuju sistemnu vaskularnu rezistenciju. Obično ne izazivaju refleksnu tahikardiju, a minutni volumen srca ostaje isti. Ne izazivaju retenciju tekućine niti mijenjaju reninsku aktivnost plazme. Primjena doksazosina u liječenju AH znatno se smanjila nakon rezultata istraživanja *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) koje je pokazalo povećanu smrtnost u bolesnika sa srčanim zatajenjem pri njegovoj primjeni. Urapidil osim perifernog djelovanja na alfa-1-adrenergičke receptore, ostvaruje i centralno djelovanje na serotoninske receptore u produženoj moždini što pridonosi njegovom učinku. Predstavnik skupine inhibitora renina jest lijek aliskiren. Aliskiren inhibicijom enzima renina blokira konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I. Za razliku od ACEI i ARB aliskiren snižava aktivnost renina u plazmi. Istraživanje *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* (ALTITUDE) u kojem se aliskiren primjenjivao s blokatorima renin-angiotenzinskog sustava pokazalo je veću incidenciju štetnih događaja, nesmrtonosnih moždanih udara, renalnih komplikacija, hiperkalijemije i hipotenzije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i visokim KV i renalnim rizikom. Aliskiren je stoga kontraindiciran u kombinaciji s ACEI i ARB u bolesnika s dijabetesom tip 1 ili tip 2 ili oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min/1,73 m^2 (36).

Za liječenje rezistentne hipertenzije na listi lijekova nalazi se generički lijek minoksidil koji djeluje na glatke mišićne stanice arteriola. Smanjenje perifernog otpora kojeg uzrokuje dovodi do sniženja AT-a. Zbog refleksne tahikardije i ekspanzije volumena uvijek se kombinira s blokatorom beta-adrenergičkih receptora (ili moksonidinom) i s diuretikom (36).

1.5.7. Monoterapija ili kombinirana terapija

U blažim oblicima AH liječenje započinjemo monoterapijom. Dok se prema novim ESH/ESC smjernicama za početno liječenje AH može koristiti bilo koja od pet skupina lijekova (BB, diuretici, BKK, ACEI i ARB), britanske smjernice *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) iz 2011. godine isključuju BB (zbog lošijih rezultata u odnosu na druge skupine u pogledu morbiditeta i mortaliteta) kao lijekove prvog izbora za liječenje AH (42). Američke smjernice za liječenje AH *Joint National Commission 8* (JNC-8) također ne preporučuju BB za početno liječenje (43). Monoterapija u većini slučajeva nije učinkovita, već se koriste kombinacije antihipertenzivnih lijekova koje imaju dokazano bolju učinkovitost. U pacijenata s visokim ili vrlo visokim KV rizikom ili u onih s 2. i 3. stupnjem AH preporučuje se liječenje započeti kombiniranom terapijom. Moguće kombinacije antihipertenzivnih lijekova prikazane su na slici 2. (10). Zelena kontinuirana linija označava preferirane kombinacije. Zelena isprekidana linija predstavlja korisne kombinacije uz određena ograničenja, crna isprekidana linija moguće, ali ne baš dobro provjerene kombinacije, a crvena neprekidna linija označava kombinaciju koju valja izbjegavati.



Slika 2. Moguće kombinacije antihipertenziva

1.5.8. Interakcije antihipertenziva

Liječenje AH u većine bolesnika zahtjeva kombiniranu terapiju. Istodobna primjena više lijekova ponekad je vrlo korisna, međutim češće je neracionalna i može dovesti do neželjenih uzajamnih djelovanja – interakcija (promjene učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka), povećava opasnost nastajanja nuspojava i smanjuje vjerojatnost terapijskog uspjeha. Pri primjeni lijekova koji imaju isti ili antagonistički farmakološki učinak, zbog kompeticije za ista receptorska mjesta ili zbog djelovanja na isti fiziološki sustav pojavljuju se farmakodinamičke interakcije. Utjecaj jednog lijeka na apsorpciju, raspodjelu, metabolizam ili eliminaciju drugog lijeka dovodi do nastanka farmakokinetičkih interakcija. Alkohol, pušenje, hrana i biljni pripravci također mogu utjecati na učinak lijeka (36).

U manjeg broja bolesnika pojavljuju se klinički značajne interakcije u koje najčešće ulaze lijekovi uske terapijske širine i lijekovi kod kojih je potrebna česta provjera učinka (npr. antikoagulansi). Zbog fizioloških promjena u starenju i primjene većeg broja lijekova, pacijenti stariji od 65 godina imaju povećan rizik nastanka interakcija. Kombinacije lijekova koje dovode do klinički značajnih interakcija ako je moguće treba izbjegavati ili primijeniti uz oprez i praćenje (36, 44). Tablica 3. prikazuje klinički značajne interakcije antihipertenziva (36).

Tablica 3. Klinički značajne interakcije antihipertenziva

Lijek	Drugi lijek	Interakcija
ACEI	• alopurinol	↑ rizik leukopenije i reakcije preosjetljivosti
	• analgetici	↑ rizik oštećenja bubrega uz promjenu NSAR-a i ↓ hipotenzivni učinak
	• ciklosporin	↑ rizik od hiperkalijemije
	• diuretici	↑ hipotenzivni učinak, ↑ rizik hiperkalijemije uz diuretike koji štede kalij i antagoniste aldosterona (važno je pratiti koncentraciju kalija)
	• kalij	↑ rizik od teške hiperkalijemije
	• litij	ACEI smanjuju izlučivanje litija (↑ koncentracija u plazmi i povećana toksičnost litija)
BB	• alfa-blokatori	↑ hipotenzivni učinak, ↑ rizik hipotenzije uz prazosin
	• analgetici	NSAR ↓ hipotenzivni učinak
	• anestetici	↑ hipotenzivni učinak
	• antidijabetici	upozoravajući znakovi hipoglikemije mogu biti zamaskirani, ↑ učinak inzulina

	• antimikrobni lijekovi	rifampicin ↑ metabolizam bisoprolola, propranolola, karvedilola i metoprolola (↓ koncentracije u plazmi); ↑ rizik ventrikularnih aritmija uz sotalol i moksifloksacin
	• antidepresivi	rizik ventrikularnih aritmija povezanih sa sotalolom; uz MAO-inhibitore ↑ hipotenzivni učinak; fluvoksamin ↑ koncentraciju propranolola u plazmi
	• antipsihotici	↑ koncentracija obaju lijekova u plazmi pri primjeni propranolola i klorpromazina; ↑ rizik ventrikularnih aritmija pri primjeni sotalola sa sulpiridom, fenotiazinima, cuklopentoksazolom i sertindolom, ↑ hipotenzivni učinak s fenotiazinima
	• ciklosporin	karvedilol ↑ koncentraciju ciklosporina u plazmi
	• diuretici	↑ hipotenzivni učinak; ↑ rizik ventrikularnih aritmija pri primjeni sotalola pri hipokalijemiji
	• ACEI i ARB	↑ hipotenzivni učinak
	• ivabradin	↑ rizik ventrikularnih aritmija povezanih sa sotalolom
	• simpatomimetici	teške hipertenzije s adrenalinom i noradrenalinom i moguće s dobutaminom
BKK	• alfa-blokatori	↑ hipotenzivni učinak
	• anestetici	verapamil ↑ hipotenzivni učinak općih anestetika i rizik atrioventrikulskog -bloka
	• antibiotici	rifampicin ↑ metabolizam diltiazema, nifedipina i verapamila (koncentracija lijeka u plazmi je znatno ↓)
	• antidepresivi	diltiazem i verapamil ↑ koncentracije tricikličkih antidepresiva; MAO-inhibitori ↑ hipotenzivni učinak
	• antiepileptici	učinak karbamazepina ↑ diltiazemom i verapamilom; diltiazem i nifedipin ↑ koncentraciju fenitoina u plazmi; moguće da su učinci nifedipina i drugih dihidropiridina smanjeni karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom i primidonom; učinci diltiazema i verapamila ↓ fenitoinom
	• antimikotici	itrakonazol i ketokonazol ↓ metabolizam dihidropiridina (↑ koncentracija u plazmi)
	• antivirusni lijekovi	moguće da ritonavir ↑ koncentraciju BKK u plazmi
	• anksiolitici i hipnotici	diltiazem i verapamil ↓ metabolizam midazolama (↑ koncentracija midazolama u plazmi s ↑ sedacijom)
	• barbiturati	↓ učinak dihidropiridina, diltiazema i verapamila
	• BB	↑ rizik bradikardije i atrioventrikulskog -bloka s diltiazemom, ponekad i teška hipotenzija

	• ciklosporin	koncentracija ciklosporina u plazmi ↑ s diltiazemom i verapamilom; moguće ↑ koncentracije nifedipina u plazmi
	• glikozidi digitalisa	↑ koncentracija digoksina u plazmi s diltiazemom i verapamilom i moguće s nifedipinom; ↑ atrioventrikulski-blok i bradikardija s verapamilom
	• hipolipemici	↑ koncentracija atorvastatina u plazmi uz diltiazem; moguće ↑ rizika od miopatije uz diltiazem
	• ACEI i ARB	↑ hipotenzivni učinak
	• ivabradin	↑ koncentracija u plazmi
	• sirolimus/takrolimus	↑ koncentracija u plazmi
	• teofilin	↑ koncentracija teofilina u plazmi
diuretici	• analgetici	diuretici ↑ rizik nefrotoksičnosti NSAR-a; NSAR, posebno indometacin ↓ diuretički učinak; ↑ rizik hiperkalijemije s diureticima koji štede kalij; diuretički učinak spironolaktona ↓ je acetilsalicilnom kiselinom
	• antiaritmici	↑ kardiotoksičnost amiodarona i dizopiramida, ako dođe do hipokalijemije
	• antimikrobni lijekovi	diuretici Henleove petlje ↑ rizik ototoksičnosti aminoglikozida, vankomicina i kolistina; diuretici Henleove petlje mogu ↑ nefrotoksičnost cefalosporina
	• antidepresivi	↑ rizik hipokalijemije ako se diuretici Henleove petlje i tiazidi daju s reboksetinom; ↑ hipotenzivni učinak uz MAO-inhibitore; ↑ rizik posturalne hipotenzije uz tricikličke antidepresive
	• antiepileptici	↑ rizik hiponatrijemije s karbamazepinom
	• antihistaminici	hipokalijemija ili poremećaj koncentracije drugih elektrolita s astemizolom
	• antipsihotici	hipokalijemija uzrokovana diureticima povećava rizik ventrikularnih aritmija uz amisulpirid, sertindol i pimozid; ↑ hipotenzivni učinak uz fenotiazine
	• BB	↑ hipotenzivni učinak; hipokalijemija može povećati rizik razvoja ventrikularnih aritmija
	• glikozidi digitalisa	↑ toksičnost ako nastane hipokalijemija s acetazolamidom, diureticima Henleove petlje i tiazidima; ↑ učinak s spironolaktonom
	• ciklosporin	↑ rizik hiperkalijemije s diureticima koji štede kalij; ↑ rizik nefrotoksičnosti i moguće hipermagnezijemije uz ciklosporin

	• ACEI i ARB	↑ hipotenzivni učinak; opasnost od teške hiperkalijemije uz diuretike koji štede kalij
	• kalijeve soli	hiperkalijemija s diureticima koji štede kalij
	• litij	↓ izlučivanje litija s diureticima Henleove petlje i tiazidima
	• takrolimus	↑ rizik hiperkalijemije s diureticima koji štede kalij
ARB	• ciklosporin	↑ rizik od hiperkalijemije
	• diuretici	↑ hipotenzivni učinak, ↑ rizik hiperkalijemije uz diuretike koji štede kalij i antagoniste aldosterona (važno je pratiti koncentraciju kalija)
	• kalij	↑ rizik od teške hiperkalijemije
	• litij	↑ koncentracija u plazmi i povećana toksičnost litija

ACEI – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; NSAR – nesteroidni antireumatici; BB – beta blokatori; MAO – monoaminooksidaza; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora; BKK – blokatori kalcijskih kanala

1.5.9. Nuspojave antihipertenziva

Poznavanje nuspojava i interakcija lijekova predstavlja jedan od osnovnih uvjeta racionalne farmakoterapije. Svaka štetna i neželjena reakcija na lijek označava nuspojavu. To uključuje nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta, nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta (uključujući predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije "off-label“, pogrešnu primjenu, zloporabu i medikacijske pogreške) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti. Farmakovigilancija označava skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova, a ima za cilj uočavanje potencijalnih opasnosti primjene lijeka na temelju čega se procjenjuje omjer rizika i koristi njegove primjene te se pruža najbolja moguća informacija zdravstvenim radnicima i bolesnicima i promiče sigurna uporaba lijekova. Prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka zakonska je obveza svih zdravstvenih radnika u Republici Hrvatskoj. Nuspojave su uzrok značajnog morbiditeta i mortaliteta. Procjenjuje se da su nuspojave 4.- 6. najčešći uzrok smrtnosti u Sjedinjenim Američkim Državama. U nekim zemljama 10% svih hospitalizacija uzrokovano je nuspojavama. Broj nuspojava i njihovih smrtnih ishoda moguće je smanjiti ranim otkrivanjem problema vezanih uz sigurnost primjene lijeka, kao i edukacijom o racionalnom propisivanju lijekova. Praćenjem sažetaka opisa svojstva lijeka mogu se dobiti vrijedni podatci o moguće novim preporukama o doziranju, indikacijama i kontraindikacijama. Pri izdavanju lijekova magistar farmacije treba pitati pacijenta o ostalim lijekovima koje uzima (nuspojava

može biti rezultat interakcije lijekova) uključujući i one koji se dobivaju bez recepta, kao i biljne pripravke. Važno je provjeriti i moguće prethodne alergijske reakcije na lijek. Osobito treba biti oprezan u trudnoći i laktaciji. Dob bolesnika, jetrena i bubrežna funkcija i eventualni genski čimbenici mogu mijenjati metabolizam lijeka. Kad god je to moguće, potrebno je primjenjivati manji broj lijekova istodobno. Pacijentu valja dati jasne upute o primjeni lijekova uz upozorenje ako su moguće ozbiljne nuspojave (36, 45).

Bradikardija, atrioventrikulski-blok, srčana dekompenzacija, hipotenzija, Raynaudov fenomen, bronhospazam, gastrointestinalne tegobe, depresija, nesanica te halucinacije nuspojave su BB-a. Poremećaj ravnoteže elektrolita česta je nuspojava diuretika. Slabost mišića, paralize, meteorizam, povraćanje, opstipacija, poliurija, poremećaji stvaranja i provođenja podražaja u srcu posljedice su hipokalijemije. Hiponatrijemiju prati gubitak apetita, slabost, pospanost, grčevi u listovima, apatija i povraćanje. Impotencija se javlja uz primjenu klortalidona. Tipične nuspojave BKK su periferni edemi, palpitacije, glavobolja, vrtoglavica, mučnina, proljev, hipotenzija te nazalna kongestija. Verapamil često izaziva konstipaciju. Nuspojave kod primjene ACEI su rijetke. Najčešća nuspojava je kašalj koji se javlja kod oko 5-15% bolesnika, a češći je kod Ž. Njihova najozbiljnija nuspojava je angioedem. Nuspojave su rijetke i kod primjene ARB. Najčešće se spominju glavobolja, vrtoglavica, probavne poteškoće i kašalj (rjeđe u odnosu na ACEI) (36).

1.5.10. Uloga ljekarnika u samoliječenju hipertoničara

Samoliječenje je najstariji oblik liječenja, gdje pacijent(ica) ima značajno aktivniju ulogu te brži i lakši pristup lijekovima. Predstavnici proizvoda za samoliječenje su lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta, medicinski proizvodi za samoliječenje, dodaci prehrani te sve popularniji biljni pripravci, eterična ulja i homeopatski lijekovi. Bezreceptni lijekovi su lijekovi kojima je odobren način izdavanja bez liječničkog recepta. Odluka o načinu izdavanja lijeka donosi se na temelju detaljne ocjene cjelokupnog profila lijeka. Samo oni lijekovi za koje ne treba prethodna liječnička preporuka jer su namijenjeni liječenju simptoma/stanja koje pacijenti lako sami prepoznaju i koji su namijenjeni za bolesti odnosno stanja koja ne zahtijevaju nužan liječnički nadzor te koji imaju izrazito pozitivan sigurnosni profil, odnosno koji su dokazano sigurni za upotrebu u samoliječenju mogu dobiti status bezreceptnog lijeka. Liječenje biljem i homeopatija u znatnom je porastu u čitavom svijetu. Biljke i srodne proizvode često rabe pacijenti koji istodobno primjenjuju standardnu medicinsku skrb. U dijelu populacije postoji uvriježeno mišljenje da je biljno liječenje „zdravije“. Međutim, ipak to ne znači da su ti proizvodi potpuno neškodljivi. Proizvodi za samoliječenje mogu uzrokovati nuspojave i stupiti

u klinički značajne interakcije. Magistar farmacije može uskratiti izdavanje lijeka ako stručno procjeni da bi time mogao ugroziti zdravlje pacijenta. Istraživanja pokazuju da 26% pacijenata prijavljuje nuspojave sintetičkih lijekova, dok nuspojave biljnih pripravaka prijavljuje njih svega 0,8% (11, 46).

Samo neke od često korištenih biljnih pripravaka koje mogu doprinijeti razvoju AH su: arnika (*Arnica montana*), efedra (*Ephedre genus*), gingko (*Gingko bilobe*), ginseng (*Panax ginseng*), guarana (*Paullinia cupana*), gospina trava (*Hyperici perforatum*) te sena (*Senna Angustifolia*) (11, 47). C_{max} nifedipina se može povećati pod utjecajem biljke gingko te je pri istovremenoj primjeni zabilježen porast koncentracije nifedipina do 100%, što za rezultat ima pojavu omaglice i jačih navala vrućine (48). Istovremena primjena CYP3A4 induktora gospine trave i amlodipina, bisoprolola, doksazosina, felodipina, lacidipina, losartana, nifedipina, nimodipina i verapamila može dovesti do njihovih nižih koncentracija u plazmi i smanjenja antihipertenzivnog učinka, stoga navedene kombinacije valja izbjegavati. Ginseng može umanjiti antihipertenzivni učinak amlodipina (49). Oprez je potreban i pri primjeni bezreceptnih nesteroidnih antireumatika (NSAR) jer su to lijekovi koji mogu umanjiti učinak antihipertenziva. Ova interakcija ima najmanji klinički značaj pri istovremenoj primjeni NSAR i BKK. Primjena NSAR-a kod osoba oboljelih od AH preporučuje se u najnižoj učinkovitoj dozi i najkraćem trajanju terapije (50).

1.6. Mjerenje arterijskog tlaka

Za postavljanje točne dijagnoze i pravilno liječenje AH te procjenu terapijskog uspjeha nužno je pravilno mjerenje AT-a. Uz liječnike i medicinske sestre i ljekarnici sudjeluju u osiguravanju ispravnosti opreme za mjerenje, u pripremi ispitanika i pravilnom provođenju mjerenja AT-a.

1.6.1. Opće preporuke

Uređaje za mjerenje AT-a prema namijeni možemo podijeliti na tlakomjere za kliničku uporabu, tlakomjere za samomjerenje i tlakomjere za kontinuirano 24-satno mjerenje. Kod svih mjerenja preporučuje se rabiti tlakomjer koji je prošao procjenu prema standardiziranim protokolima (protokolu Britanskog društva za hipertenziju i/ili Internacionalnom protokolu ESH i/ili protokolu Američkog udruženja za unaprjeđenje medicinske instrumentacije).

Preporučeni uređaju dostupni su na web-stranici www.dableducational.org (51). Danas su uglavnom u uporabi auskultatorni ili oscilometrijski poluautomatski uređaji čija se točnost treba jednom godišnje provjeravati u tehničkom laboratoriju, a primjena živinih tlakomjera u većini europskih zemalja se napušta (10). Brojni endogeni i okolišni čimbenici, kao što su proces mjerenja, pacijentovo uzbuđenje, tjelovježba prije mjerenja, konzumiranje duhanskih proizvoda ili alkohola, temperatura zraka, popunjenost mokraćnog mjehura, bol, brzina respiracije, dob, rasa i spontane varijacije tijekom dana utječu na vrijednosti AT-a, bez obzira na izbor mjernog uređaja (52).

Pacijentu valja dati jasne upute o mjerenju AT-a. Prije početka mjerenja pacijent treba sjediti u mirnoj prostoriji 3 - 5 minuta, bez razgovora. Leđa treba osloniti na naslon, a natkoljenice ili gležnjeve ne smije prekrižiti. Mjerenje se obavlja na nadlaktici (mjerenje AT-a je najpreciznije kad se orukvica nalazi iznad brahijalne arterije). Potrebno je rabiti orukvicu prikladne veličine, jer premalena orukvica može rezultirati lažno visokim vrijednostima i obratno. Upotreba tlakomjera za zapešće se ne preporučuje osim kod pretilih bolesnika s izrazito velikim opsegom ruke. Ruku je potrebno postaviti u razini srca. Pacijenta valja savjetovati da 30 minuta prije mjerenja AT-a ne konzumira alkohol, kofein ili duhanske proizvode. U razmaku od 1 do 2 minute potrebno je izvršiti dva mjerenja. Dodatna mjerenja potrebna su ako postoji značajna razlika vrijednosti (> 5 mmHg). Ako je prisutna razlika vrijednosti AT-a na lijevoj i desnoj ruci, kao relevantna se uzima viša vrijednost te se AT ubuduće mjeri na toj ruci. U stanjima sa suspektnom ortostatskom hipotenzijom, u stariji osoba i dijabetičara AT se preporučuje mjeriti 1 - 3 minute nakon zauzimanja stojećeg položaja. Učestalije mjerenje se preporučuje u bolesnika s aritmijama kako bi se povećala točnost izmjerene vrijednosti AT-a. 30 sekundi nakon drugog mjerenja, u sjedećem položaju treba izmjeriti frekvenciju srca palpacijom pulsa. Frekvencija srca jedan je od prognostičkih čimbenika smrtnosti i KV događaja (10, 52).

1.6.2. Kućno mjerenje arterijskog tlaka

U odnosu na vrijednosti AT-a izmjerene u liječničkoj ordinaciji, mjerenje izvan kliničkog okruženja omogućuje višestruka mjerenja tijekom dužeg razdoblja, izbjegavanje „utjecaja bijele kute“ (porast AT-a u ordinacijskim ili bolničkim uvjetima neovisno o srednjim dnevnim vrijednostima AT-a) i bolja predviđanja progresije oštećenja organa i rizika od KV događaja. AT izvan ordinacije može mjeriti sam pacijent ili njegova obitelj kod kuće (kućno mjerenje AT-a) ili se može mjeriti automatski tijekom 24 sata (kontinuirano 24-satno automatsko

mjerenje AT-a). Kućno mjerenje AT-a poboljšava bolesnikovu adherenciju i može pomoći u postizanju bolje kontrole tlaka (10, 52). Ljekarnici mogu pomoći u ovom procesu edukacijom pacijenta o ispravnom mjerenju AT-a kod kuće (53). AT preporučuje se mjeriti ujutro i navečer tijekom 7 dana, izvršiti dva mjerenja s razmaku od jedne minute te upisati prosječnu vrijednost u dnevnik mjerenja AT-a. Kad se uspostavi kontrola AT-a dostatno je provoditi tjedno mjerenje jednom u tri mjeseca (52). Dnevnik mjerenja vrijedan je izvor podataka. Kućno mjerenje AT-a potiče se u slučaju sumnje na „hipertenziju bijelog ogrtača“ i u slučaju sumnje na maskiranu hipertenziju. Hipertenzija bijelog ogrtača je definirana povišenim vrijednostima AT-a izmjerenim u liječničkoj ordinaciji, a normalnim vrijednostima AT-a izmjerenim izvan kliničkog okruženja. Maskirana hipertenzija definirana je povišenim kontinuirano ili kućno izmjerenim vrijednostima AT-a, a normalnim vrijednostima ordinacijskog AT-a. Kod sumnje na posturalnu, post-prandijalnu ili lijekovima induciranu hipotenziju, kod sumnje na preeklampsiju ili povišen krvni tlak u trudnica te kod sumnje na rezistenciju na farmakoterapiju hipertenzije također se preporučuje poticanje kućnog mjerenja AT-a (10).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

AH vodeći je faktor rizika razvoja cerebrovaskularnih i KV bolesti te važan činitelj razvoja bubrežne bolesti. Unatoč vrlo dobrim lijekovima, većina pacijenata ne postiže odgovarajuće vrijednosti AT-a. Glavni uzroci ovakvog stanja su: pomanjkanje adherencije, klinička inercija i nedostupnost zdravstvene zaštite. Javni ljekarnici su zbog svojih specifičnih znanja i vještina te dostupnosti za komunikaciju tijekom cijelog dana bez prethodne najave u idealnom položaju da prepoznaju pomanjkanje adherencije, savjetuju pacijenta i interveniraju. Ljekarničke intervencije provedene samostalno ili u suradnji s liječnicima ili medicinskim sestrama, mogu doprinijeti poboljšanju adherencije i posljedično mogu utjecati na vrijednosti SAT-a i DAT-a.

Ovim istraživanjem želi se utvrditi stupanj adherencije pacijenata na terapiji antihipertenzivnim lijekovima te utjecaj intervencije javnog ljekarnika na nju. Cilj je također analizirati kako stupanj adherencije utječe na kontrolu AT-a.

3. ISPITANICI I METODE

Ovo intervencijsko istraživanje se provelo u Ljekarnama Zagrebačke županije, u podružnici Velika Gorica III, Zvonimirova 5. U istraživanje je pri preuzimanju antihipertenzivnih lijekova uključeno 200 pacijenata koji su pristali sudjelovati u istraživanju, ispunjavajući informirani pristanak. Pacijenti mlađi od 18 godina te pacijenti koji primjenjuju antihipertenzivne lijekove kraće od 6 mjeseci isključeni su iz istraživanja.

U svrhu prikupljanja podataka korištene su dvije ankete. Prva anketa sadržavala je osamnaest pitanja, osam kojima se želi utvrditi stupanj adherencije primjenom MMAS-8 i još deset pitanja koja daju informacije o spolu, dobi, stručnoj spremi, broju antihipertenzivnih lijekova i duljini njihove primjene, komorbiditetima, ukupnom broju primjenjivanih lijekova, njihovoj vrsti, te o pušačkom statusu, vrijednosti ITM i vrijednosti AT-a izmjerenog u ljekarni prilikom ispunjavanja anketnog upitnika. MMAS-8 sadržava pitanja koja su formulirana tako da se izbjegne sklonost automatskog ponavljanja istog odgovora. Mogući odgovori na pitanja od 1 do 7 su DA/NE, a u 8. pitanju treba izabrati jedan od ponuđenih odgovora na ljestvici. Svaki odgovor NE boduje se s jednim bodom, a svaki odgovor DA s nula bodova. Bodovanje je obrnuto za 5. pitanje. Ukupni zbroj bodova može biti od 0 do 8, pri čemu rezultat manji od 6 bodova smatramo niskom adherencijom, 6 i 7 bodova umjerenom, a rezultat od 8 bodova visokom adherencije. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine - kontrolnu i interventnu, u svakoj po 100 ispitanika. Pacijenti koji su željeli individualno ljekarničko savjetovanje uključeni su u interventnu skupinu (IS) te je njima pružena ljekarnička intervencija. Ljekarnička intervencija je uključivala edukaciju pacijenta o liječenju AH, identifikaciju i rješavanje terapijskih problema, savjetovanje pacijenta o mjerenju AT-a kod kuće i edukaciju pacijenta o promjeni životnih navika te je provedena u izdvojenom prostoru ljekarne i zahtijevala je dodatno vrijeme ljekarnika i pacijenta. Kontrolna skupina (KS) dobila je uobičajenu ljekarničku skrb. Dva mjeseca nakon popunjavanja prvog anketnog upitnika svim pacijentima ponovno se mjeri stupanj adherencije i AT, a za dokumentiranje rezultata koristi se druga anketa. Za mjerenje AT primjenjivao se tlakomjer OMRON i-Q142 (HEM - 1040 - E) koji je u skladu s preporukama neovisnih međunarodnih društava te je njegova točnost redovito provjeravana kalibriranjem u tehničkom laboratoriju. Uređaj se nalazi na popisu www.dableducational.org. Mjerenje se izvršilo pacijentima koji barem 30 minuta prije mjerenja AT-a nisu konzumirali kofein, alkohol ili duhanske proizvode. Prije početka mjerenja pacijent je trebao sjediti 3-5 minuta u mirnoj prostoriji. Pri prvom mjerenju AT-a u razmaku od 1-2 minute izvršila su se mjerenja na obje

ruke te ako postoji razlika AT-a, kao relevantna vrijednost uzela se ona viša i ubuduće će se tlak mjerio na toj ruci. Pacijent je trebao sjesti u udoban položaj, noge mirno položiti dodirujući punim stopalima pod i ne prekrižiti natkoljenice ili gležnjeve. Ruka je morala biti postavljena u razini srca i opuštena. Rukav odjeće ne povlači se prema gore jer nagužvan rukav na nadlaktici dodatno pritišće krvne žile, ometa pravilno postavljanje orukvice i ispravno očitanje rezultata. Koristila se orukvica standardne veličine. Pri svakom mjerenju, AT se mjeri dva puta s razmakom od jedne minute. Ako je razlika između dvaju mjerenja bila veća od 5 mmHg, učini se i treće mjerenje te se uzima aritmetička sredina izmjerenih vrijednosti. Pri rješavanju terapijskih problema, za provjeru interakcija koristila se baza podataka Lexicomp® Drug Interactions Online, koja razvrstava interakcije u 5 kategorija (A, B, C, D, X). U obradu nisu uzeti lijekovi za lokalnu primjenu. U obradu podataka su uzete samo klinički značajne interakcije stupnja značajnosti C, D, X. Stupanj kliničke značajnosti C označava potrebu praćenja pacijenta tijekom liječenja, kako bi se na vrijeme uočili mogući negativni učinci. D kategorija podrazumijeva provjeru da li je korist istovremene uporabe veća od rizika, a X stupanj, preporuku izbjegavanja kombinacije jer je uglavnom rizik povezan s istovremenom uporabom ovih lijekova veći od koristi.

Svi prikupljeni podaci iz anketa uneseni su u Microsoft Office Excel 2013 program.

Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95%, tj. testovi su smatrani značajnim ako je $P < 0,05$. U obradi je korišten računalni program SPSS v 20.0 (SPSS Inc, Chicago, SAD). Za testiranje razlika između kontrolne i interventne skupine korišteni su Studentov-t test za neovisne uzorke, Hi-kvadrat test za kategorijske varijable te ANOVA test.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitanika

U ovom istraživanju sudjelovalo je 200 pacijenata, 100 u KS (Ž = 53, M = 47) i 100 u IS (Ž = 51, M = 49). Starosna dob ispitanika bila je u rasponu od 29 do 93 godina (srednja vrijednost 63,75 ± 11,38). Tablica 4. prikazuje sociodemografska i klinička obilježja ispitanika kontrolne i interventne skupine na početku istraživanja.

Tablica 4. Sociodemografska i klinička obilježja ispitanika na početku istraživanja

OBILJEŽJE	UKUPNO N = 200	KS N = 100	IS N = 100	P*
SOCIODEMOGRAFSKA OBILJEŽJA				
Dob (godine)	63,75 ± 11,38	64,53 ± 11,64	62,98 ± 11,12	0,337
Spol (Ž) N (%)	104 (52,0)	53 (53,0)	51 (51,0)	0,777
ITM (kg/m^2)	29,03 ± 3,86	28,85 ± 4,09	29,22 ± 3,61	0,494
Stupanj obrazovanja NSS N (%) SSS N (%) VŠS/VSS N (%)	 8 (4,0) 143 (71,5) 49 (24,5)	 4 (4,0) 78 (78,0) 18 (18,0)	 4 (4,0) 65 (65,0) 31 (31,0)	 0,099
KLINIČKA OBILJEŽJA				
Broj propisanih antihipertenziva	1,92 ± 0,91	2,09 ± 0,95	1,74 ± 0,84	0,006
Broj propisanih lijekova ukupno	4,38 ± 2,25	4,32 ± 2,11	4,43 ± 2,39	0,731
Broj komorbiditeta	1,86 ± 1,28	1,67 ± 1,07	2,05 ± 1,45	0,037
SAT (mmHg)	143,76 ± 16,25	139,87 ± 15,18	147,65 ± 16,43	0,001
DAT (mmHg)	86,23 ± 10,27	84,78 ± 10,37	87,69 ± 10,02	0,045
Kontroliran AT N (%)	63 (31,5)	40 (40,0)	23 (23,0)	0,010
Pušenje N (%)	50 (25,0)	21 (21,0)	29 (29,0)	0,191

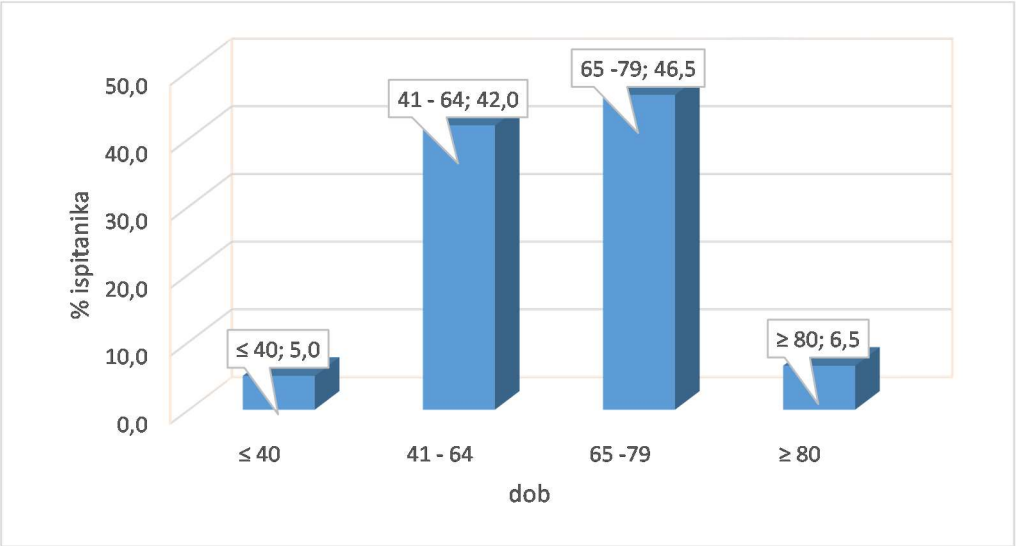
KS – kontrolna skupina; IS – interventna skupina; Ž – žene; M – muškarci; ITM – indeks tjelesne mase; NSS – niža stručna sprema; SSS – srednja stručna sprema; VŠS/VSS – viša i visoka stručna sprema: SAT – sistolički arterijski tlak; DAT – dijastolički arterijski tlak; Kontroliran AT = SAT< 140 mmHg, DAT< 90 mmHg

Rezultati izraženi kao srednja vrijednost ± SD ili N (%)

*Razlike između dviju skupina određene su Studentovim-t testom za neovisne uzorke i Hi-kvadrat testom za kategorijske varijable

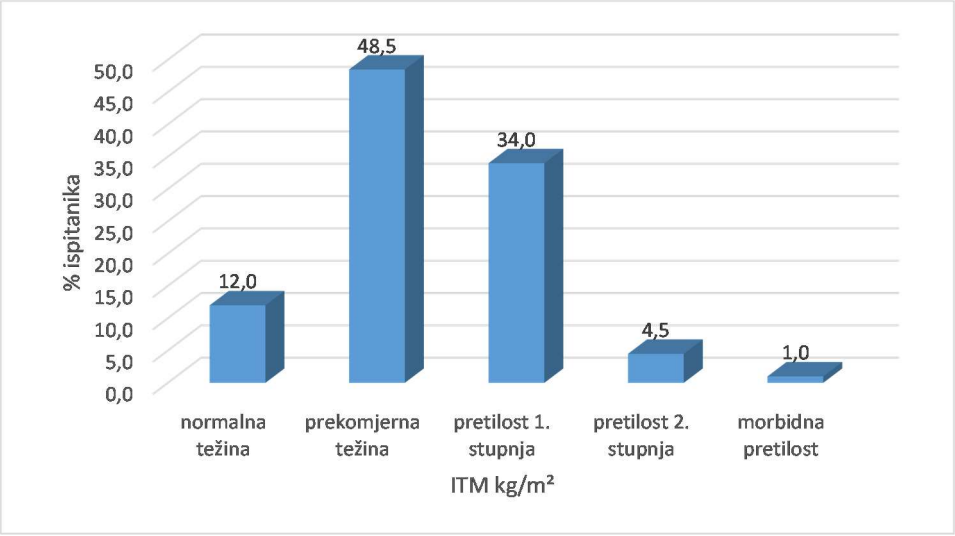
Između prosjeka godina Ž i M pronađena je statistički značajna razlika (t-test, P = 0.049) te su Ž u prosjeku bile nešto starije (65,28 ± 10,09 godina) od M (62,09 ± 12,48).

Na slici 3. prikazana je raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama te je u dobnoj skupini ≤ 40 godina bilo 5,0% ispitanika, u skupini od 41 do 64 godine 42,0% ispitanika, u skupini od 65 do 79 godina 46,5% ispitanika, a starijih od 80 godina bilo je 6,5%. Statistički značajna razlika zastupljenosti određene dobne skupine unutar KS i IS nije utvrđena (Hi-kvadrat test, P = 0,874).



Slika 3. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama

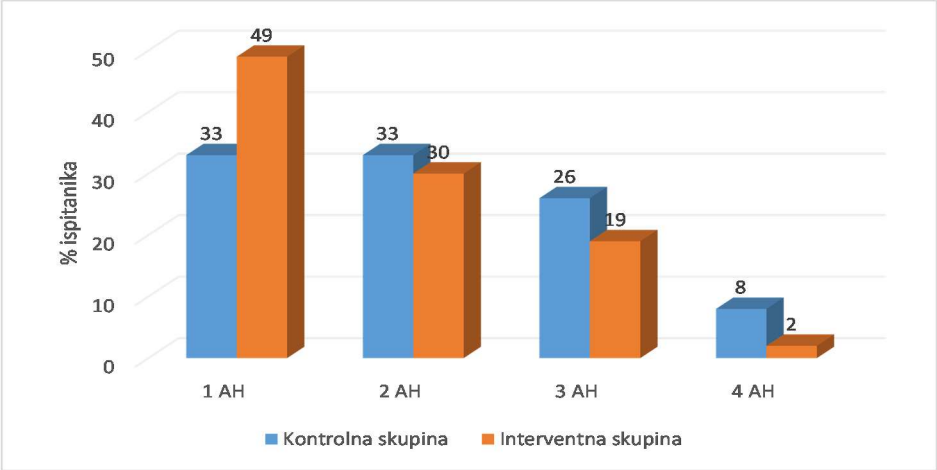
Na slici 4. je prikazana raspodjela ispitanika prema ITM. 12,0% svih ispitanika imalo je normalnu težinu (ITM - 18.5-24.9 kg/m^2). Prekomjerna težina (ITM - 25-29.90 kg/m^2) zabilježena je kod 48,5% ispitanika, pretilost 1. stupnja (ITM - 30-34.9 kg/m^2) kod 34,0%, pretilost 2. stupnja (ITM - 35-39.9 kg/m^2) kod 4,5%, a morbidna pretilost (ITM > 40 kg/m^2) kod 1% ispitanika. Unutar promatranih skupina nije utvrđena statistički značajna razlika po ITM (t-test, P = 0,494).



Slika 4. Raspodjela ispitanika prema ITM (kg/m^2)

25% svih ispitanika su pušači, bez statistički značajne razlike u zastupljenosti među promatranim skupinama (Hi-kvadrat test, P = 0,191).

Slika 5. prikazuje statistički značajnu razliku raspodjele ispitanika prema broju propisanih antihipertenzivnih lijekova unutar promatranih skupina. 33% ispitanika u KS i 49% ispitanika u IS imalo je propisan 1 antihipertenziv. 33% ispitanika u KS i 30% ispitanika u IS imalo je propisano 2 antihipertenziva. 26% ispitanika u KS i 19% ispitanika u IS imalo je propisano 3 antihipertenziva, a 8% ispitanika u KS i 2% ispitanika u IS imalo je propisano 4 antihipertenziva.



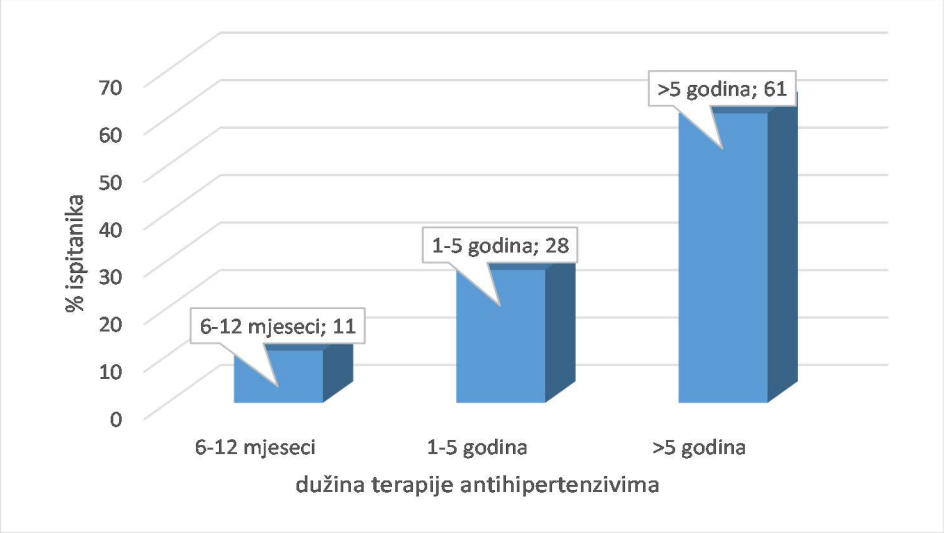
Slika 5. Raspodjela ispitanika prema broju propisanih antihipertenziva po skupinama

Tablica 5. prikazuje učestalost fiksnih kombinacija antihipertenziva u propisanom antihipertenzivnom liječenju. Fiksna kombinacija antihipertenziva bila je propisana kod 37 (45,1%) ispitanika kojima je bio propisan 1 antihipertenzivni lijek, kod 35 (55,6%) ispitanika kojima su bila propisana 2 antihipertenzivna lijeka, kod 25 (55,6%) ispitanika kojima su bila propisana 3 antihipertenzivna lijeka te kod 7 (70%) ispitanika kojima su bila propisana 4 antihipertenzivna lijeka.

Tablica 5. Učestalost fiksnih kombinacija antihipertenziva u propisanom antihipertenzivnom liječenju

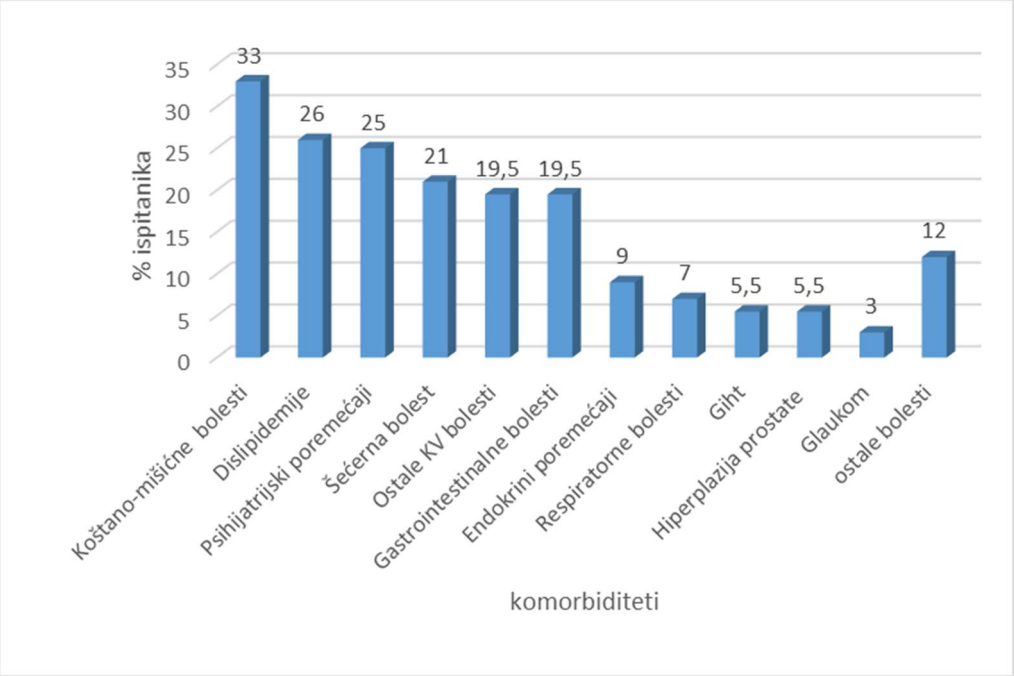
Broj propisanih antihipertenziva	Fiksne kombinacije antihipertenziva N (%)	Monoterapija N (%)
1 antihipertenziv N = 82	37 (45,1)	45 (54,9)
2 antihipertenziv N = 63	35 (55,6)	28 (44,4)
3 antihipertenziv N = 45	25 (55,6)	20 (44,4)
4 antihipertenziv N = 10	7 (70,0)	3 (30,0)

Na slici 6. prikazana je dužina terapije antihipertenzivnim lijekovima. 61% ispitanika koristi antihipertenzive duže od 5 godina, 28% ispitanika koristi antihipertenzive duže od godinu dana, a kraće od pet godina, a 11% ispitanika koristi antihipertenzive duže od šest mjeseci, a kraće od godinu dana. Statistički značajna razlika u dužini primjene antihipertenziva između KS i IS nije pronađena (Hi-kvadrat test, P = 0,881).



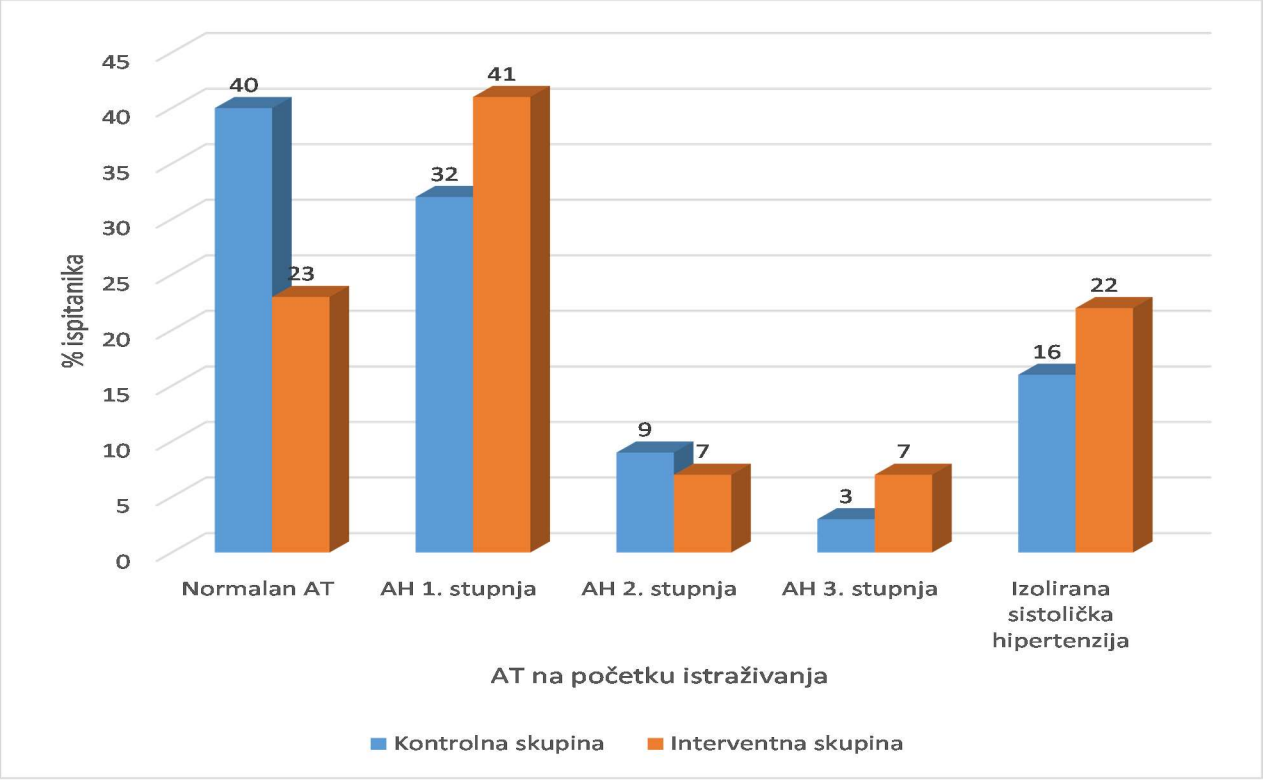
Slika 6. Dužina terapije antihipertenzivnim lijekovima

Učestalost pojedinih komorbiditeta u promatranim skupinama prikazana je na (slici 7.).



Slika 7. Učestalost komorbiditeta

Vrijednosti SAT-a i DAT-a na početku istraživanja statistički značajno odstupaju među uspoređivanim skupinama te su vrijednosti AT-a u IS nešto više. Slika 8. prikazuje klasifikaciju AT-a u promatranim skupinama. Normalan i visoko normalan AT (SAT < 140 mmHg i/ili DAT < 90 mmHg) izmjeren je kod 40% ispitanika u KS i 23% ispitanika u IS. Hipertenzija 1. stupnja (SAT 140 - 159 mmHg i/ili DAT 90 - 99 mmHg) zabilježena je kod 32% ispitanika u KS i 41% ispitanika u IS. Hipertenzija 2. stupnja (SAT 160 - 179 mmHg i/ili DAT 100 - 109 mmHg) zabilježena je kod 9% ispitanika u KS i 7% ispitanika u IS. Hipertenzija 3. stupnja (SAT ≥ 180 mmHg i/ili DAT ≥ 110 mmHg) zabilježena je kod 3% ispitanika u KS i 7% ispitanika u IS, a izolirana sistolička hipertenzija (SAT ≥ 140 i DAT < 90) zabilježena je kod 16% ispitanika u KS i 22% ispitanika u IS.



AT – arterijski tlak; AH – arterijska hipertenzija

Slika 8. Klasifikacija arterijskog tlaka po skupinama na početku istraživanja

4.2. Terapijski problemi

35 (17,5%) pacijenata prestalo je uzimati antihipertenziv ili je smanjilo dozu zbog nuspojava.

Identificirano je 288 klinički značajnih interakcija antihipertenzivnih lijekova, od toga 272 (94,4%) C stupnja i 16 (5,6%) D stupnja. Interakcije X stupnja nisu utvrđene (tablica 6.). Potencijalne klinički značajne interakcije antihipertenziva zabilježene su kod 118 (59,0%) ispitanika (KS = 58, IS = 60).

Tablica 6. Klinički značajne interakcije antihipertenziva

INTERAKCIJE (broj)	288	Broj ispitanika N (%)
C, N (%)	272 (94,4)	116 (58,0)
D, N (%)	16 (5,6)	16 (8,0)
X, N (%)	0	0

C - potrebno je pratiti bolesnika tijekom liječenja; D - razmisliti o prilagodbi terapije; X - izbjegavati kombinaciju

Između srednje vrijednosti broja interakcija po ispitaniku unutar KS (1,94 ± 0,19) i IS (1,82 ± 0,18) nije pronađena statistički značajna razlika (t-test, P = 0,765).

Tablica 7. prikazuje broj klinički značajnih interakcija antihipertenziva po pacijentu kod kojih su identificirane. 40,6% pacijenata ima jednu klinički značajnu interakciju antihipertenziva, 26,3% pacijenata ima dvije, 13,6% ima tri, 5,9% ima četiri, a 13,6% pacijenta ima ≥ 5 klinički značajnih interakcija.

Tablica 7. Broj klinički značajnih interakcija antihipertenziva po pacijentu

Broj klinički značajnih interakcija antihipertenziva	Pacijenti s klinički značajnom interakcijom antihipertenziva N = 118
1	48 (40,6%)
2	31 (26,3%)
3	16 (13,6%)
4	7 (5,9%)
≥ 5	16 (13,6%)

Klinički značajne interakcije pojedinih antihipertenziva prikazuje (tablica 8.).

Tablica 8. Klinički značajne interakcije pojedinih antihipertenziva

Antihipertenzivi	C	D	X
Diuretici	117	3	0
Beta blokatori	55	0	0
Blokatori kalcijevih kanala	12	3	0
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima	61	9	0
Antagonisti angiotenzina II	16	0	0
Ostali antihipertenzivi	11	1	0

Tablica 9. i slika 9. prikazuju stupanj adherencije pacijenata prema antihipertenzivnoj terapiji na početku istraživanja. 50% svih ispitanika na početku istraživanja pokazalo je visoki stupanj adherencije. Umjerena adherencija utvrđena je kod 22%, a niska kod 28% ispitanika. Statistički značajne razlike u stupnju adherencije nisu pronađene među uspoređivanim skupinama.

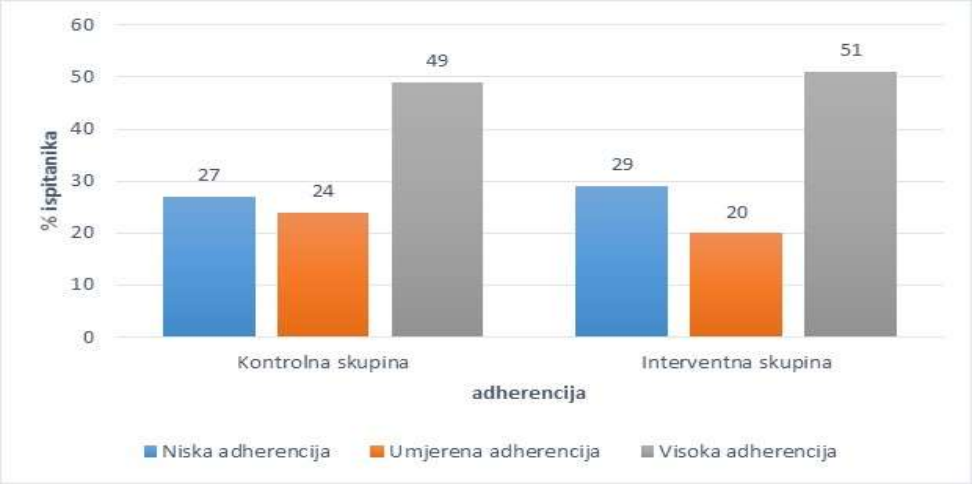
Tablica 9. Adherencija na početku istraživanja

Adherencija na početku istraživanja	UKUPNO N = 200	KS N = 100	IS N = 100	P*
Niska (< 6) N (%)	56 (28,0)	27 (27,0)	29 (29,0)	0,789
Umjerena (6 - <8) N (%)	44 (22,0)	24 (24,0)	20 (20,0)	
Visoka (= 8) N (%)	100 (50,0)	49 (49,0)	51 (51,0)	
Bodovi MMAS-8	6,91 ± 1,36	6,86 ± 1,46	6,96 ± 1,26	0,596

KS - kontrolna skupina; IS – interventna skupina; MMAS-8 – Morisky-eva skala za mjerenje adherencije

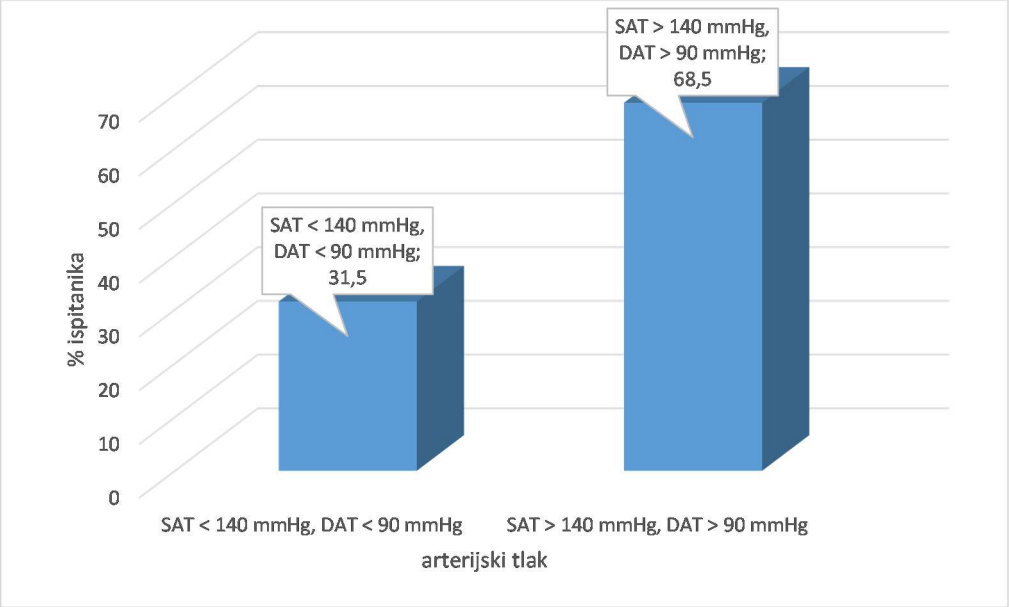
Rezultati izraženi kao srednja vrijednost ± SD ili N (%)

*Razlike između dviju skupina određene su Studentovim-t testom za neovisne uzorke i Hi-kvadrat testom za kategorijske varijable



Slika 9. Adherencija na početku istraživanja

Na slici 10. prikazana je kontrola AT-a svih promatranih ispitanika na početu istraživanja. 31,5% svih pacijenata na terapiji antihipertenzivima postiže ciljne vrijednosti AT-a (SAT < 140 mmHg i DAT < 90 mmHg).



Slika 10. Arterijski tlak na početku istraživanja

U tablici 10. prikazana je korelacija stupnja adherencije prema antihipertenzivnim lijekovima i kontrole AT-a na početku istraživanja te je uočena statistički značajna razlika (Hi-kvadrat test, P = 0,061). Pacijenti s višim stupnjem adherencije imali su bolje kontroliran AT.

Tablica 10. Korelacija stupnja adherencije prema antihipertenzivnim lijekovima i kontrole arterijskog tlaka na početku istraživanja

ADHERENCIJA na početku istraživanja				
ARTERIJSKI TLAK (AT)	NISKA(< 6) (N=56)	UMJERENA (6 - <8) (N=44)	VISOKA (= 8) (N=100)	P*
Kontroliran AT N= 63 (31,5%)	11 (19,6%)	14 (31,8%)	38 (38%)	0,020
Nekontroliran AT N= 137 (68,5%)	45 (80,4%)	30 (68,2%)	62 (62%)	

Kontroliran AT = sistolički arterijski tlak < 140 mmHg; dijastolički arterijski tlak < 90 mmHg

* Razlike između skupina određene su Hi-kvadrat testom

82% ispitanika u IS koristi pripravke za samoliječenje. Primjena bezreceptnih NSAR-a zabilježena je kod 31% ispitanika u IS.

4.3. Utjecaj ljekarničke intervencije

Tablica 11. prikazuje promjenu stupnja adherencije pacijenata prema antihipertenzivnim lijekovima unutar KS (na početku istraživanja i dva mjeseca kasnije).

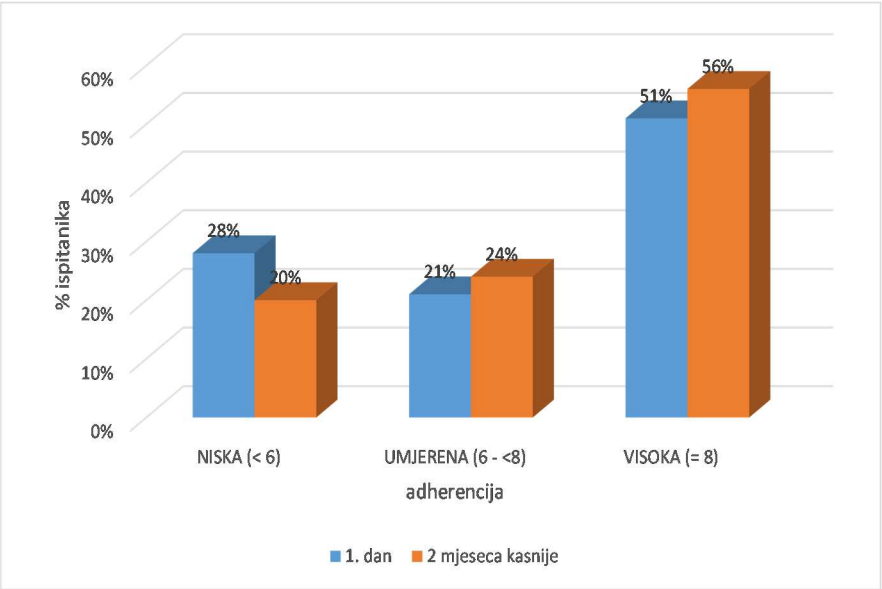
Tablica 11. Promjena stupnja adherencije kontrolne skupine

KONTROLNA SKUPINA		
STUPANJ ADHERENCIJE	**1.dan**	**2 mjeseca kasnije**
NISKA(< 6)	28%	27%
UMJERENA (6 - <8)	23%	23%
VISOKA (= 8)	49%	50%

Tablica 12. i slika 11. prikazuju promjenu stupnja adherencije u IS.

Tablica 12. Promjena stupnja adherencije interventne skupine

INTERVENTNA SKUPINA		
STUPANJ ADHERENCIJE	**1.dan**	**2 mjeseca kasnije**
NISKA(< 6)	28%	20%
UMJERENA (6 - <8)	21%	24%
VISOKA (= 8)	51%	56%

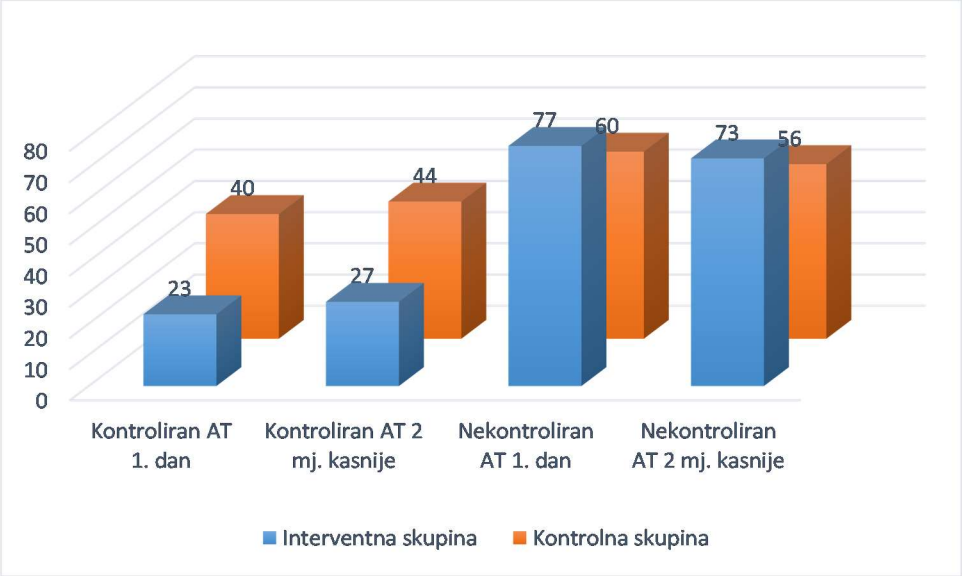


Slika 11. Promjena stupnja adherencije interventne skupine

Uvodi se nova varijabla koja je gledala da li je došlo do pozitivne ili negativne promjene stupnja adherencije unutar promatranih skupina. Uočeno je statistički značajno poboljšanje stupnja adherencije unutar IS (Hi-kvadrat test, P = 0,003). Dva mjeseca nakon intervencije javnog

ljekarnika unutar IS bilježi se 8% manje ispitanika s niskim stupnjem adherencije i 3% više ispitanika s umjerenim stupnjem odnosno 5% više ispitanika s visokim stupnjem adherencije prema antihipertenzivima.

Na kraju istraživanja bilježi se viši postotak pacijenata s ostvarenim ciljnim vrijednostima AT-a u obje skupine (kod 35,5% svih pacijenata izmjerene su ciljne vrijednosti AT-a) (slika 12.).



Slika 12. Promjene arterijskog tlaka tijekom istraživanja

Napravljena je nova varijabla razlike broja bodova Morisky-eve skale za mjerenje adherencije između kraja i početka istraživanja te je korištena za praćenje promjene stupnja adherencije po dobi, spolu i stupnju obrazovanja. Statistički značajne razlike u distribuciji kategorija adherencije nisu pronađene između osoba mlađih i starijih od 65 godina (ANOVA test, P = 0,535), kao ni između Ž i M (t-test, P = 0,525). Statistički značajna razlika u stupnju adherencije uočena je prema stupnju obrazovanja (ANOVA test, P = 0,006) te su ispitanici s višom/visokom stručnom spremom pokazali viši stupanj adherencije u odnosu na ispitanike srednje stručne spreme.

5. RASPRAVA

AH vodeća je kronična nezarazna bolest i najčešći uzrok smrti diljem svijeta. Budući da visoka adherencija predstavlja jedan od temeljnih preduvjeta za njezino uspješno liječenje cilj ovog istraživanja bio je utvrditi stupanj adherencije pacijenata na terapiji antihipertenzivnim lijekovima te utvrditi mogućnosti utjecaja intervencije javnog ljekarnika na nju.

U istraživanju je sudjelovalo 200 pacijenata, 100 u KS (Ž = 53, M = 47) i 100 u IS (Ž = 51, M = 49). Pacijenti, koji su željeli i mogli izdvojiti dodatno vrijeme za ljekarničko savjetovanje (intervenciju), uključeni su u IS, stoga randomizacija nije bila moguća. Kako bi se utvrdio utjecaj ljekarničke intervencije formirana je KS kojoj je pružena uobičajena ljekarnička skrb. Među ispitanicima je zabilježen nešto veći broj Ž nego M, ali bez statističke značajne razlike u zastupljenosti (Hi-kvadrat test, P = 0,777). Istraživanje *Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj* pokazalo je da je prevalencija AH u Republici Hrvatskoj češća u Ž (39,7%) nego u M (35,2%) (1). Trend značajnijeg porasta učestalosti AH u Ž bilježi se i u Sjedinjenim Američkim Državama, u zemlji s najnižom prevalencijom AH u svijetu prema recentnim metaanalizama epidemioloških istraživanja (2).

Starosna dob ispitanika bila je u rasponu od 29 do 93 godine (srednja vrijednost 63,75 ± 11,38). Statistički značajna razlika prosječne dobi između KS i IS nije utvrđena (t-test, P = 0,337). U dobnoj skupini ≤ 40 godina bilo je 5,0% ispitanika, u skupini od 41 do 64 godine 42,0% ispitanika, u skupini od 65 do 79 godina 46,5% ispitanika, a starijih od 80 godina bilo je 6,5%. Prevalencija AH raste s dobi u oba spola kako u našoj tako i u većini drugih populacija (2).

Samo 12,0% svih ispitanika imalo je normalnu tjelesnu masu (ITM od 18.5 do 24.9 kg/m^2). Srednja vrijednost ITM (kg/m^2) svih ispitanika iznosila je 29,03 ± 3,86. Unutar promatranih skupina nije utvrđena statistički značajna razlika po ITM (t-test, P = 0,494). Prema istraživanju *Framingham Heart Study* porast tjelesne mase za 5% dovodi do povećanja rizika od AH tijekom 4 godine za 20 – 30% (25). 25% svih ispitanika ovog istraživanja su pušači, bez statistički značajne razlike u zastupljenosti među promatranim skupinama (Hi-kvadrat test P = 0,191). Zanemarivanje zdravog životnog stila, osobito pušenje, debljina i prehrana s visokim unosom soli doprinose slaboj regulaciji AT-a (1). Evidentirane osobitosti ispitanika ukazuju na potrebu savjetovanja pacijenata o promjeni životnih navika.

Monoterapija u liječenju AH pomaže svega 20 – 30% pacijenata da postignu ciljne vrijednosti tlaka (10). Pacijenti u ovom istraživanju u prosjeku su primjenjivali 1,92 ± 0,91 antihipertenziv (KS = 2,09 ± 0,95, IS = 1,74 ± 0,84, t-test, P = 0,006). Na početku istraživanja uz propisanu

antihipertenzivnu terapiju samo 31,5% svih pacijenata postiglo je ciljne vrijednosti tlaka (SAT < 140 mmHg i DAT < 90 mmHg), 40% u KS i 23% u IS, (Hi-kvadrat test P = 0,010). U IS bilježi se statistički značajno manji broj propisanih antihipertenziva te niži postotak pacijenata s dobro reguliranim AT. Postotak dobro reguliranih hipertoničara u Hrvatskoj je nizak unatoč činjenici da dobra kontrola AH smanjuje rizik od komplikacija i smrtnosti. Prema istraživanju Vitezića i sur. kontrolu hipertenzije u Republici Hrvatskoj postiže svega 23% pacijenata (1). Prosječan broj komorbiditeta po ispitaniku ovog istraživanja iznosio je 1,86 ± 1,28 (KS = 1,67 ± 1,07, a u IS statistički značajno više 2,05 ± 1,45) (t-test, P = 0,037). Koštano-mišićne bolesti zabilježene su kod 33% ispitanika, dislipidemije kod 26%, psihijatrijski poremećaji kod 25%, šećerna bolest kod 21%, a ostale KVB i gastrointestinalni poremećaji kod 19,5% ispitanika. Povećan broj komorbiditeta uzrokuje i ukupno veći broj lijekova u terapiji što je u prosjeku iznosilo 4,38 ± 2,25, bez statistički značajne razlike između KS i IS (t-test, P = 0,731). Istodobna primjena tri ili više lijekova (polifarmacija) i kompliciranе sheme liječenja smanjuju vjerojatnost da će pacijent provoditi liječenje u skladu sa savjetima i preporukama liječnika (12).

Vrijednosti SAT-a i DAT-a ispitanika na početku istraživanja statistički značajno odstupaju među uspoređivanim skupinama te su vrijednosti AT-a u IS nešto više (IS - SAT = 147,65 ± 16,43 mmHg, DAT = 87,69 ± 10,02 mmHg), (KS - SAT = 139,87 ± 15,18 mmHg, DAT = 84,78 ± 10,37 mmHg). Izostanak postizanja ciljnih vrijednosti AT-a unatoč propisanoj antihipertenzivnoj terapiji potencijalni je uzrok odluke ispitanika u IS da izdvoje dodatno vrijeme za ljekarničko savjetovanje.

Pomanjkanje adherencije pacijenata na terapiji antihipertenzivnim lijekovima predstavlja globalni problem koji za posljedicu ima nereguliran AT i povećan rizik od KV i cerebrovaskularnih incidenata (6). Talijansko kohortno istraživanje s preko 445 000 ispitanika pokazalo je da je loša adherencija često prisutna kod hipertenzivnih pacijenata. Prema navedenom istraživanju, 6 mjeseci nakon uvođenja antihipertenziva čak 1/3 pacijenata više ne uzima novopropisani lijek, a godinu dana kasnije isti problem se uočava kod čak 50 % pacijenata. Na dnevnoj bazi čak 10 % pacijenata zaboravi uzeti antihipertenziv (10). Na početku ovog istraživanja problemi s adherencijom utvrđeni su kod polovice ispitanika. 50% svih ispitanika pokazalo je visoki stupanj adherencije. Umjerena adherencija utvrđena je kod 22%, a niska kod 28% ispitanika. Statistički značajne razlike u stupnju adherencije prema antihipertenzivnim lijekovima nisu pronađene među uspoređivanim skupinama (Hi-kvadrat test, P =0,789). Za mjerenje stupnja adherencije prema antihipertenzivnoj terapiji korištena je

Morisky-eva skala za mjerenje adherencije te je srednja vrijednost bodova MMAS-8-a iznosila 6,91 ± 1,36.

Neželjeni štetni učinci lijeka poput nuspojava i interakcija uzrok su dodatnih poteškoća u motivaciji pacijenta za odgovarajuću adherenciju (12, 16). U ovom istraživanju 35 (17,5%) pacijenata navodi da je prestalo uzimati antihipertenziv ili je smanjilo dozu zbog nuspojava. Identificirano je 288 klinički značajnih interakcija antihipertenzivnih lijekova, od toga 272 (94,4%) C stupnja i 16 (5,6%) D stupnja. Interakcije X stupnja nisu utvrđene. Klinički značajne interakcije povećavaju opasnost nastajanja nuspojava i smanjuju vjerojatnost terapijskog uspjeha. Ljekarnička intervencija u ovom istraživanju uključivala je identifikaciju i rješavanje terapijskih problema uzimajući u obzir i dodatke prehrani te bezreceptne lijekove koje su pacijenti primjenjivali. Dob, spol, obrazovanje i znanje pacijenta te stavovi o liječenju mogu utjecati na stupanj adherencije (17, 18). U ovom istraživanju utvrđena je i promjenu stupnja adherencije po spolu, dobi i stupnju obrazovanja. Statistički značajne razlike u distribuciji kategorija adherencije nisu pronađene između osoba mlađih i starijih od 65 godina (ANOVA test, P = 0,535), kao ni između Ž i M (t-test, P = 0,525). Statistički značajna razlika u stupnju adherencije uočena je prema stupnju obrazovanja (ANOVA test, P = 0,006) te su ispitanici s višom/visokom stručnom spremom pokazali viši stupanj adherencije u odnosu na ispitanike srednje stručne spreme. Ljekarnička intervencija u ovom istraživanju uključivala je i edukaciju o hipertenziji i posljedicama neliječenja jer svjesnost o zdravstvenim rizicima bolesti može potaknuti adherenciju. Trajanje liječenja također utječe na adherenciju. Stupanj adherencije viši je u liječenju akutnih stanja u usporedbi s kroničnim stanjima (16). 61% ispitanika ovog istraživanja koristi antihipertenzive duže od 5 godina, 28% ispitanika koristi antihipertenzive duže od godinu dana, a kraće od pet godina, a 11% ispitanika koristi antihipertenzive duže od šest mjeseci, a kraće od godinu dana. Statistički značajna razlika u dužini primjene antihipertenziva između KS i IS nije pronađena (Hi-kvadrat test, P = 0,881).

Cilj ovog istraživanja također je bio analizirati kako stupanj adherencije utječe na kontrolu AT-a. Izmjerene vrijednosti AT-a i stupnja adherencije na početku istraživanja govore da pacijenti s višim stupnjem adherencije imaju bolje reguliran AT. Tako 38% pacijenata s visokim stupnjem adherencije postiže ciljne vrijednosti AT-a. Niži stupanj adherencije veže se uz niži postotak pacijenata s reguliranim AT. 31,8% pacijenata s umjerenim stupnjem adherencije i 19,6% pacijenata s niskim stupnjem adherencije ima kontroliran AT. Za pravilno liječenje AH te procjenu terapijskog uspjeha nužno je pravilno mjerenje AT-a. Uz liječnike i medicinske sestre i ljekarnici sudjeluju u osiguravanju ispravnosti opreme za mjerenje, u pripremi ispitanika

i pravilnom provođenju mjerenja AT-a. Ispitanicima u IS dane su upute o ispravnom mjerenju AT-a kod kuće.

Fikri-Benbrahim i suradnici istraživali su utjecaj ljekarničke intervencije na stupanj adherencije pacijenata koji primjenjuju antihipertenzivne lijekove. Ovo šestomjesečno istraživanje uključivalo je trinaest španjolskih javnih ljekarni i 176 pacijenata koji su bili podijeljeni u dvije skupine - kontrolnu i interventnu. Ljekarnička intervencija pružena je IS te je uključivala edukaciju o hipertenziji i posljedicama neliječenja. Pacijenti unutar IS dobili su i tlakomjer za kućnu uporabu te upute o pravilnom mjerenju AT-a. KS dobila je uobičajenu ljekarničku skrb. Za procjenu adherencije korištena je metoda brojanja tableta. Rezultati ovog istraživanja pokazali su statistički značajno povećanje stupnja adherencije IS na kraju istraživanja (P = 0.011) u odnosu na KS unutar koje nije došlo do promjene adherencije s obzirom na početak istraživanja (53).

Na kraju ovog istraživanja uočeno je statistički značajno poboljšanje stupnja adherencije unutar IS (Hi-kvadrat test, P = 0,003) u odnosu na KS. U IS prisutno je 8% manje ispitanika s niskim stupnjem adherencije te 3% više ispitanika s umjerenim stupnjem odnosno 5% više ispitanika s visokim stupnjem adherencije prema antihipertenzivima.

Javni ljekarnici, visokoeducirani stručnjaci i najpristupačniji djelatnici primarne zdravstvene zaštite u idealnoj su poziciji da potiču adherenciju i doprinesu ostvarenju terapijskog cilja (10, 11, 23, 24). Metaanaliza 37 kontroliranih kliničkih istraživanja pokazala je da multidisciplinarni pristup koji uključuje uz liječnika, medicinsku sestru i/ili javnog ili bolničkog ljekarnika može dovesti do sniženja SAT-a za 10 mmHg i do poboljšanja kontrole AT za 22% (10).

Na kraju ovog istraživanja bilježi se viši postotak pacijenata s ostvarenim ciljnim vrijednostima AT-a u obje skupine (kod 35,5% isvih ispitanika). Za dijagnostičku procjenu AT-a preporučuje se mjerenje u trajanju najmanje četiri, a idealno sedam uzastopnih dana, ujutro i navečer što u ovom istraživanju nije provedeno (52).

Neadherentnost je opasna i skupa poput mnogih bolesti. Njezine posljedice su pogoršanje bolesti, 30% više prijema u bolnicu, rastući financijski troškovi i letalni ishodi. Ljekarnici su kompetentni da osim opskrbe pučanstva lijekovima i medicinskim proizvodima pruže različite složenije ljekarničke usluge poput intervencije u ovom istraživanju. Međutim, u ovom trenutku navedene aktivnosti nisu prepoznate niti vrednovane od strane Hrvatskog zavoda za

zdravstveno osiguranje. Na vlasničkim i upravljačkim strukturama ljekarni ostaje da prepoznaju njihov benefit i potencijal.

6. ZAKLJUČCI

Na početku ovog istraživanja pomanjkanje adherencije prema antihipertenzivnim lijekovima prepoznato je kod polovice svih pacijenata. 50% svih ispitanika pokazalo je visoki stupanj adherencije. Umjerena adherencija utvrđena je kod 22%, a niska kod 28% ispitanika. Statistički značajne razlike u stupnju adherencije nisu pronađene među uspoređivanim skupinama (Hi-kvadrat test, P =0,789).

Srednja vrijednost bodova prema MMAS-8 iznosila je 6,91 ± 1,36.

31,5% svih pacijenata ostvarivalo je ciljne vrijednosti AT-a uz propisanu antihipertenzivnu terapiju na početku istraživanja.

Izmjerene vrijednosti AT-a i stupnja adherencije na početku istraživanja ukazivale su da pacijenti s višim stupnjem adherencije imaju bolje reguliran AT. Tako 38% pacijenata s visokim stupnjem adherencije postiže ciljne vrijednosti tlaka, a niži stupanj adherencije veže se uz niži postotak pacijenata s reguliranim AT. 31,8% pacijenata s umjerenim stupnjem adherencije i 19,6% pacijenata s niskim stupnjem adherencije imalo je kontroliran tlak.

Na kraju provedenog istraživanja utvrđeno je statistički značajno poboljšanje stupnja adherencije unutar IS (Hi-kvadrat test, P = 0,003) u odnosu na KS. U IS, dva mjeseca nakon ljekarničke intervencije, prisutno je 8% manje ispitanika s niskim stupnjem adherencije te 3% više ispitanika s umjerenim stupnjem odnosno 5% više ispitanika s visokim stupnjem adherencije prema antihipertenzivima.

Također, na kraju istraživanja bilježi se viši postotak pacijenata s ostvarenim ciljnim vrijednostima AT-a u obje skupine (kod 35,5% ispitanika).

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da intervencije javnog ljekarnika mogu poboljšati adherenciju i pomoći boljoj kontroli AH.

7. LITERATURA

1. Janjić Zovko N, Rumboldt M. Uzroci loše kontrole hipertenzije u obiteljskoj medicini. Med Fam Croat 2015;23:21-29.
2. Vitezić D. Važnost smjernica i farmakoekonomike u liječenju arterijske hipertenzije. Medix 2013;104/105:245-251.
3. World Health Organisation. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1, datum pristupa: 02.04.2016.
4. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini. Available at: http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/#Tablica_3, datum pristupa: 25.05.2017.
5. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. – podaci o umrlima. Available at: https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2015-tablicni-podaci/, datum pristupa: 05.07.2017.
6. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. Front Pharmacol. 2017;8:100.
7. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T i sur. Interventions for enhancing medication adherence (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2014.
8. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies evidence for action. World Health Organization 2003. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/, datum pristupa: 02.04.2016.
9. Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(6):1238-1247.
10. Mancia G, Fagard R. Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-2219.
11. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. II. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2014, str. 137-140.

12. Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe. Final Report, June 2012. Available at: http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf, datum pristupa:05.07.2017.
13. DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: meta-analysis. Health Psychol. 2004;23(2):207-218.
14. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther. 2001;26(5):331-342.
15. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancet J Clin. 2009;59(1):56-66.
16. Charach A, Fernandez R. Enhancing ADHD Medication Adherence: Challenges and Opportunities. Curr Psychiatry Rep 2013;15(7):371.
17. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving Medication Adherence and Health Outcomes in Older Adults: An Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. Drugs Aging. 2017;34(3):191-201.
18. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(4):e5641.
19. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. BMC Nephrol. 2008;9:2.
20. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. Biomed Res Int. 2015;2015:1–12.
21. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M i sur. Predictive validity of a medication adherence for hypertension control. J Hypertens 2008;10:348–354.
22. Morrissey EC, Durand H, Nieuwlaat R i sur. Effectiveness and content analysis of interventions to enhance medication adherence in hypertension: a systematic review and meta-analysis protocol. BMC Syst Rev. 2016;5:96.
23. Lau R, Stewart K, McNamara KP i sur. Evaluation of a community pharmacy-based intervention for improving patient adherence to antihypertensives: a randomised controlled trial. BMC Health Serv Res. 2010;10:34.
24. Fikri-Benbrahim N, Sabater-Hernández D, Fikri-Benbrahim O, Faus MJ, Martínez-Martínez F, González-Segura Alsina D. Effect of pharmaceutical intervention on medication adherence and blood pressure control in treated hypertensive patients:

Rationale, design and methods of the AFenPA pilot study. Ars Pharm. 2011;52(4):29-38.

25. Vasan RS, Larson MG, Leip GP i sur. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study Lancet 2001;358:1682-1686.
26. Neter JE, Stam BE,Kok FJ,Grobbee DE,Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878-884.
27. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013;346:f1325.
28. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A i sur. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr 1995;61:140-146.
29. Bazzano LA, Green T, Harrison TN, Reynolds K. Dietary Approaches to Prevent Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2013;15(6):694-702.
30. Cabo J, Alonso R, Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. Br J Nutr. 2012;107:S195–200.
31. Kuzmanić D, Laganović M, Željković-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Značenje dijetetskih mjera u prevenciji i liječenju hipertenzije. Medicus 2007:16:167-172.
32. ESC expert consensus document on ß-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J. 2004;25:1341-1362.
33. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(3):378-390.
34. Frishman WH, Saunders E. β-Adrenergic blockers. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13(9):649-653.
35. Mavrić Ž, Zaputović L, Vitezić D. Diuretici. Medicus 2010;19:117-122.
36. Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik. VII. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
37. UpToDate. Major side effects and safety of calcium channel blockers. Available at: https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-and-safety-of-calcium-channel-blockers?source=search_result&search=calcium%20channel%20blockers&selectedTitle=1~150, datum pristupa: 16.05.2017.

38. Zaputović L, Mavrić Ž, Vitezić D. Blokatori kalcijskih kanala. Medicus 2010;19:131-137.
39. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. Eur Heart J 2012;33:2088–2097.
40. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. J Manag Care Pharm. 2007;13:9-20.
41. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013;346:f360.
42. NICE Guidance. Hypertension in adults: diagnosis and management. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-guidance, datum pristupa: 17.05.2017.
43. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Available at: http://csc.cma.org.cn/attachment/2014315/1394884955972.pdf, datum pristupa: 17.05.2017.
44. Mukete BN, Ferdinand KC. Polypharmacy in Older Adults With Hypertension: A Comprehensive Review. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(1):10-18.
45. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Farmakovigilancija. Available at: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/, datum pristupa: 17.06.2017.
46. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Bezreceptni (OTC) lijekovi. Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bezreceptni-OTC-lijekovi/, datum pristupa: 17.06.2017.
47. Jalili J, Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B. Herbal products that may contribute to hypertension. Plast Reconstr Surg. 2013;131(1):168-173.
48. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. GINKGO 40 mg filmom obložene tablete. Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ginkgo-40-mg-filmom-oblozene-tablete/13029/, datum pristupa: 19.06.2017.
49. UpToDate. Lexicomp® Drug Interactions. Available at: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document, datum pristupa: 19.06.2017.

50. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:1061–1075.
51. dabl®Educational Trust Blood Pressure Monitors – Validations, Papers and Reviews. Available at: http://www.dableducational.org/sphygmomanometers.html, datum pristupa: 18.05.2017.
52. O'Brien E, Asmar R, Beilin L i sur. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J Hypertens. 2005;23:697–701.
53. Fikri-Benbrahim N, Faus MJ, Martínez-Martínez F, Sabater-Hernández D. Impact of a community pharmacists' hypertension-care service on medication adherence. Res Social Adm Pharm. 2013;9(6):797-805.

9. POPIS KRATICA

AH – arterijska hipertenzija

AT – arterijski tlak

Ž – žene

M – muškarci

KVB – kardiovaskularne bolesti

KV – kardiovaskularno

ESH – European Society of Hypertension

ESC – European Society of Cardiology

SAT – sistolički arterijski tlak

DAT – dijastolički arterijski tlak

MMAS – Morisky Medication Adherence Scale

ITM – indeks tjelesne mase

PATHS – The Prevention And Treatment of Hypertension Study

DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension

BB – beta blokatori

BKK – blokatori kalcijskih kanala

ACEI – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

ALLHAT – The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

ALTITUDE – Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

JNC – Joint National Commission

NSAR – nesteroidni antireumatici

IS – interventna skupina

KS – kontrolna skupina