

# Kvaliteta propisivanja i racionalnost izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu

---

**Marić Bajs, Maja**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:507583>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Marić Bajs**

**Kvaliteta propisivanja i racionalnost  
izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih  
lijekova u Gradu Zagrebu**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Marić Bajs**

**Kvaliteta propisivanja i racionalnost  
izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih  
lijekova u Gradu Zagrebu**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2018.**

Doktorska disertacija izrađena je u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ u Službi za javno zdravstvo. Podršku u oblikovanju dokumenta i jezičnu podršku pružio je dr. sc. Krunoslav Peter, dipl. oec., viši stručni savjetnik iz Službe za znanost i nastavu.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Danijela Štimac Grbić, dr. med.

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Danijeli Štimac Grbić na prenesenom znanstvenom i stručnom znanju.

*Davidu i Lari  
životnoj mijeni*

# SADRŽAJ

## Popis oznaka i kratica

1. Uvod.....	1
1.1. Uvod i svrha istraživanja.....	2
1.2. Demografska obilježja stanovnika Grada Zagreba .....	3
1.2.1. Problem starenja stanovništva.....	4
1.2.2. Očekivano trajanje života pri rođenju .....	5
1.3. Bolesti srca i krvnih žila kao uzroci pobola i smrtnosti .....	5
1.4. Metode praćenja potrošnje lijekova .....	9
1.4.1. Razvoj metoda i indikatora .....	9
1.4.2. Racionalnost i kvaliteta potrošnje lijekova .....	11
1.4.3. Zakonski okvir praćenja potrošnje lijekova u Hrvatskoj.....	12
1.5. Istraživanja potrošnje lijekova (Hrvatska, Europa, svijet) .....	13
2. Hipoteza .....	17
3. Ciljevi rada .....	19
3.1. Opći cilj .....	20
3.2. Specifični ciljevi.....	20
4. Materijali i metode .....	21
5. Rezultati .....	25
5.1. Raspodjela izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih lijekova (ATK skupine C) po podskupinama.....	26
5.1.1. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana brojem DDD/1000/dan .....	26
5.1.2. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana troškom u kunama .....	31

5.1.3. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana troškom u kunama po dnevno definiranoj dozi .....	36
5.2. Trend izvanbolničke potrošnje najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova .....	39
5.3. Indikatori racionalnosti propisivanja kardiovaskularnih lijekova .....	49
5.4. Morbiditet zagrebačke populacije od kardiovaskularnih bolesti.....	52
5.5. Mortalitet zagrebačke populacije od kardiovaskularnih bolesti.....	56
6. Rasprava .....	62
6.1. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama .....	63
6.1.1. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana brojem DDD/1000/dan .....	64
6.1.2. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana troškom u kunama .....	65
6.1.3. Usporedba izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazane troškom u kunama i brojem DDD/1000/dan .....	67
6.2. Trend izvanbolničke potrošnje najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova .....	70
6.3. Ocjena kvalitete propisivanja kardiovaskularnih lijekova .....	78
6.3.1. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C01.....	78
6.3.2. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C02.....	81
6.3.3. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C03.....	83
6.3.4. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C07.....	85
6.3.5. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C08.....	87
6.3.6. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C09.....	91
6.3.7. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C10.....	96
6.4. Ocjena racionalnosti propisivanja kardiovaskularnih lijekova .....	99
7. Zaključak.....	102
8. Sažetak .....	106
9. Summary .....	109
10. Popis literature.....	111

11. Kratka biografija .....	135
-----------------------------	-----

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ACE	ACE-inhibitori, inhibitori konvertaze angiotenzina I
ACTION	A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine study
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
AM	amlodipin
AMI	amiodaron
AS	aritmetička sredina, prosjek (engl. <i>average</i> )
ASCOT	Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
AT	atenolol
ATK	Anatomsko-terapijsko-kemijski sustav klasifikacije lijekova
ATK/DDD	sustav klasifikacije temeljen na Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova i indikatoru definiranoj dnevnoj dozi lijeka
ATRS	atorvastatin
BIS	bisoprolol
BPLTT	Blood Pressure Lowering Treatment Trial
C	zbirna skupina kardiovaskularnih lijekova
C01	skupina lijekova s djelovanjem na srce
C01A	skupina kardiotonika
C01B	skupina antiaritmika
C01C	skupina lijekova koji djeluju na stimulaciju rada srca
C01D	skupina vazodilatatori (lijekovi za liječenje angine pektoris)
C01E	skupina ostalih lijekova s djelovanjem na srce
C02	skupina lijekova s djelovanjem na povišeni krvni tlak (antihipertenzivi)
C03	skupina diuretika
C04	skupina perifernih vazodilatatora
C04	skupina lijekova sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje
C06	skupina koja je ATK klasifikacijom isključena (opsolentna)



C07	skupina blokatora betaadrenergičkih receptora
C08	skupina inhibitora kalcija (blokatori kalcijevih kanala)
C09	skupina lijekova koji djeluju na renin - angiotenzinski sustav
C09A	skupina inhibitora konvertaze angiotenzina I
C09B	skupina kombinacija ACE-inhibitora i ostalih lijekova
C09C	skupina antagonista angiotenzina II
C09D	skupina kombinacija antagonista angiotenzina II i ostalih lijekova
C10	skupina lijekova koji umanjuju razinu masnoća u krvi (hipolipemici)
CAMELOT	Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis
CIHI	Croatian Insurance Health Organisation
cost per capita	trošak za lijekove po glavi stanovnika
cost/DDD	trošak po dnevno definiranoj dozi
CZ	cilazapril
CZ + HKTZ	kombinacija cilazaprila s hidroklorotiazidom
DDD	definirana dnevna doza lijeka
DDD/1000/dan	broj dnevno definiranih doza na 1000 stanovnika na dan
DU90%	Drug utilization 90%
DXZ	doksazosin
EPhMRA	European Pharmaceutical Market Research Association
ESH/ESC	European Society of Hypertension / European Society of Cardiology
EU	Europska Unija (engl. <i>European Union</i> )
EURO-MED-STAT	radna skupina za europska medicinsko statistička istraživanja
FLU	fluvastatin
FP7	Seventh Framework Programme
FS	furosemid
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HKTZ + AD	kombinacija hidroklorotiazida s amiloridom
HMG-KoA	hidroksimetilglutaril koenzim A (reduktaza), enzim u biosintezi kolesterola
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

I10-I13	skupina hipertenzivnih bolesti srca
I20-I25	skupina ishemičnih bolesti srca
I50	bolest insuficijencije srca
I60-I69	skupina cerebrovaskularnih bolesti
I70	asteroskleroza
IND	indapamid
INN	internacionalni nezaštićeni naziv lijeka
ISMN	izosorbidmonitrat
kn	kuna, službena valuta Republike Hrvatske
KTD	klortalidon
LAC	lacidipin
LDL	LDL-kolesterol, lipoproteini niske gustoće (engl. <i>low density lipoproteins</i> )
LMHS	Leadership and Management of Health Services
LP	lizinopril
LP + HKTZ	kombinacija lizinopрила s hidroklorotiazidom
LS	losartan
LS + HKTZ	kombinacija losartana s hidroklorotiazidom
MAX	maksimalna vrijednost (engl. <i>maximum value</i> )
MD	metildigoksin
MIN	minimalna vrijednost (engl. <i>minimum value</i> )
MKB-10	Deseta revizija Međunarodne klasifikacije bolesti
mmHg	milimetri žive, mjerna jedinica za tlak
mmol/L	milimol po litri, mjerna jedinica za molarnu koncentraciju
NEB	nebivolol
NIF	nifedipin
NO	kemijska formula dušikovog oksida
NYHA/WHO	New York Heart Association/ World Health Organisation Classification
OECD	The Organisation for Economic Co-operation and Development
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

PRF	propafenon
PRISMA	Prospective, Randomized Trial on Intensive Self-Monitoring Blood Glucose Management Added Value in Non-Insulin Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients study
PROTEKT	Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium
QALY	Quality Adjusted Life Years
„R“	oznaka za lijekove koji se propisuju na recept
R	omjer (engl. <i>ratio</i> )
RH	Republika Hrvatska
RP	ramipril
RP + HKTZ	kombinacija ramiprila s hidroklorotiazidom
„RS“	oznaka za lijekove koji se propisuju na recept uz preporuku specijaliste
SD	standardna devijacija (engl. <i>standard deviation</i> )
SIM	simvastatin
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organisation</i> )
TRA	trandolapril
VR	verapamil
vs	u odnosu na (lat. <i>versus</i> )
VS	valsartan
WP2	Second Work Package

# 1. Uvod

# 1. Uvod

## 1.1. Uvod i svrha istraživanja

Potrošnja lijekova u svijetu u stalnom je porastu (1). Troškovi za lijekove najbrže su rastući sektor potrošnje sredstava unutar zdravstvenih sustava (2). Istraživanja literature iz područja potrošnje lijekova ukazuju na dominantan udio potrošnje upravo kardiovaskularnih lijekova kako u Hrvatskoj tako i na europskoj i svjetskoj razini (3, 4).

Bolesti srca i krvnih žila značajan su javnozdravstveni problem i opterećenje zdravstvenog sustava kao uzroci smrtnosti, pobola i nesposobnosti za rad. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu, od kojih godišnje umire oko 17 milijuna ljudi, a od toga pet milijuna u Europi (5, 6). U Gradu Zagrebu u 2012. godini 47% vodećih uzroka smrti bile su bolesti srca i krvnih žila s 3.998 umrlih osoba i stopom od 51,3 umrlih na 10.000 stanovnika. Na razini sekundarne zdravstvene zaštite bolesti cirkulacijskog sustava uzrok su 12,2% odnosno 11.073 hospitalizacija u bolnicama Grada Zagreba. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti s udjelom od 12,3% i 303.288 dijagnoza bolesti srca i krvnih žila zauzimaju drugo mjesto razloga posjeta liječniku obiteljske medicine nakon bolesti dišnog sustava (7).

Nasuprot tome životni vijek ljudi sve je duži. U razdoblju od 2001. do 2012. godine očekivano trajanje života za stanovnika Grada Zagreba produžilo se za 3,2 godine te je u 2012. godini iznosilo 78,8 godina što je još uvijek kraće od očekivanog trajanja života stanovnika Europske Unije (EU) s dostignutih 80,5 godina 2012. godine (8).

Procjenjuje se da su 86% smrti i 77% bolesti u Europskoj regiji uzrokovane kroničnim nezaraznim bolestima. U sljedećoj dekadi broj smrti uzrokovan kroničnim nezaraznim bolestima porasti će za 17% kontinuirano podižući svjetske zdravstvene troškove (9). U znanstvenoj literaturi brojna su istraživanja praćenja potrošnje lijekova. Zbog potrebe standardizacije i usporedivosti s drugim sredinama još 70-ih godina 20. stoljeća započeo je razvoj primjerenih metoda praćenja potrošnje lijekova.

Uz kontinuirani porast udjela starog stanovništva i apsolutnog broja osoba starije životne dobi, uz porast očekivanih godina života pri rođenju, kontinuirano dominantnog udjela kardiovaskularnih bolesti u morbiditetu i mortalitetu populacije te prvom mjestu po potrošnji lijekova upravo za kardiovaskularne bolesti, racionalna potrošnja uz uvijek ograničena sredstva i resurse zdravstvenog sustava nužna je i neophodna. Kvalitetna primjena lijekova, opravdana i odgovarajuća primjena u skladu sa recentnim znanstvenim dostignućima i nacionalnim smjericama odgovarajućih društava utječe ne samo na ishod liječenja nego i na financijske aspekte potrošnje lijekova.

Uz tendenciju nastavka gore navedenih aspekata i neodrživosti visokih troškova ekonomična, racionalna upotreba lijekova neophodna je da bi se limitiralo daljnji porast potrošnje. Istraživanja koja osvjetljavaju navedenu problematiku dobrodošla su i na nacionalnoj i na regionalnoj razini.

## 1.2. Demografska obilježja stanovnika Grada Zagreba

Zdravlje pojedinca može se postići zajedničkim naporima pojedinaca, skupina i cjelokupne zajednice koja živi u jednom gradu. Na zdravlje i kvalitetu života stanovnika utječe materijalni status (gospodarske prilike, zaposlenost, prihodi, uvjeti stanovanja), osobni životni stil (odgovornost za vlastito zdravlje, prehrana, rekreacija), zdravstvena zaštita, socijalno okruženje (politika, kultura, demografija), prirodno okruženje (klima, voda, zrak), inicijative lokalne zajednice, tjelesna aktivnost, zdravi okoliš, edukacija i preventiva (10). Zdravlje nije samo predmet sustava zdravstva već više sustava unutar jednog društva. Još davne 1948. godine prigodom osnivanja SZO u Ženevi s dr. Andrijom Štamparom – pionikom javnog zdravstva na čelu, zdravlje je definirano kao stanje potpunog tjelesnog, duševnog i društvenog blagostanja, a ne samo odsutnosti bolesti i iznemoglosti (11).

Grad Zagreb smatra se političkim, kulturnim, prometnim, gospodarskim, znanstvenim i zdravstvenim središtem Republike Hrvatske (RH). Glavni je grad Republike Hrvatske, a površinom od 641.355 km<sup>2</sup> i brojem stanovnika najveći grad. U administrativno-političkom smislu Grad Zagreb ima i status 21. županije RH. 43% svih zdravstvenih resursa Republike Hrvatske smješteno je u Zagrebu (7).

U Hrvatskoj je prirodno kretanje stanovništva od 2001. godine kontinuirano negativno (broj umrlih veći je od broja živorođenih). U razdoblju od 2001. do 2012. godine u Hrvatskoj je

umrlo ukupno 114.808 stanovnika više nego što je rođeno. U promatranom periodu godišnje se broj stanovnika prosječno smanjuje za 9.567 stanovnika. Stopa umrlih u Hrvatskoj varira od 11,2 na 1.000 stanovnika 2001. godine do 12,1 na 1.000 stanovnika 2012. godine (12).

Za razliku od negativnog demografskog trenda, odnosno smanjenja broja stanovnika u Republici Hrvatskoj u odnosu na 2001. godinu, Zagreb raste te je prema popisu stanovništva iz 2001. godine, u Zagrebu živjelo 779.145, a 2011. godine 790.017 stanovnika (13, 14). Stanovništvo grada Zagreba kontinuirano raste još od prvog popisa iz 1857. godine kada je zabilježeno 16.657 stanovnika (15). Na ukupno kretanje stanovništva utjecalo je dugogodišnje smanjivanje broja rođenih, porast smrtnosti i negativni migracijski trendovi u prošlih 20 godina. Trend negativnog prirodnog priraštaja u gradu Zagrebu, zaustavljen je u 2008. godini. U 2012. godini u Zagrebu je rođeno 8.394 djece, dok je iste godine umrlo 8.380 osoba (8). Za razliku od većina drugih županija u Republici Hrvatskoj, Grad Zagreb od 2008. bilježi pozitivno prirodno kretanje. Prirodni prirast u 2012. godini iznosio je 0,1 na 1.000 stanovnika. U razdoblju od 10 godina, uslijed negativnog demografskog trenda i smanjenja broja stanovnika u Republici Hrvatskoj, u Gradu Zagrebu broj stanovnika porastao je za 10.872 stanovnika.

Analiza spolne strukturi stanovništva u Gradu Zagrebu ukazuje na veći udio žena (53,3%; 415.153) naspram muškaraca (46,7%; 363.992) kako 2001. godine tako i 2011. godine (53,2% žena; 420.678 i (46,8% muškaraca; 369.339) (13, 14).

### 1.2.1. Problem starenja stanovništva

Analizirajući dobnu strukturu stanovništva Grada Zagreba zamjećuje se „starenje“ stanovništva. Pojam starenja stanovništva u demografskim analizama odnosi se na porast prosječne dobi stanovništva neke regije, države ili grada. Prosječna starost Zagrepčana 2012. godine iznosila je 41,6 godina. Broj osoba starijih od 65 godina kontinuirano raste s 21.811 (popis stanovništva 1953. godine) na 30.830 (1961. godine), 63.393 (1971. godine), 85.270 (1981.godine), 87.598 (1991. godine) te 115.980 (2001. godine) (16). Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije već se 1991. godine sa 11,3% starijih od 65 godina stanovništvo Grada Zagreba ubrajalo u „vrlo staro“ stanovništvo. Prema popisu iz 2001. godine zabilježen je udio od 14,9% stanovnika starijih od 65 godina što ukazuje da se taj trend nastavlja. Istovremeno dolazi do smanjenja udjela stanovništva mlađeg od 14 godina sa 18,3%

1991. godine na 15,8% 2001. godine (15). 2011. godine udio osoba starijih od 65 godina još je veći, 17,3% te posljedično udio stanovništva mlađeg od 14 godina manji (14,7%) (14).

### 1.2.2. Očekivano trajanje života pri rođenju

Očekivano trajanje života Zagrepčana 2012. godine iznosilo je 78,8 godina, što je za 3,2 godine dulje nego u 2001. godini kada je iznosilo 75,6 godina (7, 17). Očekivano trajanje života 2012. godine za muškarce iznosilo je 75,6 godina i u odnosu na 2001. godinu produljilo se za 3,6 godina. Očekivano trajanje života 2012. godine za žene je iznosilo 81,6 godina te se također u razdoblju od 2001. do 2012. godine produljilo, iako za nešto manje (2,8 godina). Očekivano trajanje života kod žena Grada Zagreba u odnosu na muškarce dulje je u svim dobnim skupinama, ne samo pri rođenju.

Očekivano trajanje života za oba spola u Zagrebu dulje je u odnosu na stanovništvo ostalog dijela Hrvatske (77,39 godina u 2012. godini) kao i pojedinih zemalja Europske regije 2012. godine (Češka 78,24 godina, Mađarska 75,33 godina) (18). Nažalost očekivano trajanje života Zagrepčana kraće je nego u susjednoj Austriji (81,19 godina) kao i prosjeka 28 članica Europske unije (80,51 godina) (19).

Problem izmijenjene strukture stanovništva koja prati sliku zapadnih, razvijenih zemalja odražava se i na obilježja pobola i smrtnosti zagrebačke populacije.

### 1.3. Bolesti srca i krvnih žila kao uzroci pobola i smrtnosti

Kardiovaskularne bolesti kao vodeći uzrok smrti u suvremenom svijetu, sa značajnim udjelom u prijevremenom umiranju, morbiditetu i dizabilitetu stanovništva, važan su javnozdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Na razini Europe odgovorne su za 4,3 milijuna smrti godišnje, odnosno 48% svih smrti (54% smrti u žena i 43% smrti u muškaraca), a u zemljama Europske Unije odgovorne su za 42% smrti (20, 21). Kardiovaskularne bolesti su i vodeći uzrok smrti u dobi do 65 godina na razini Europe (31% smrti u muškaraca i 29% smrti u žena do 65 godine), dok su u zemljama EU na drugom mjestu s udjelom od 24%, iza novotvorina s udjelom od 35% (22).



U Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ temeljem Godišnjeg provedbenog plana statističkih aktivnosti Republike Hrvatske kojega donosi Hrvatski Sabor za svaku narednu godinu provode se analize razloga korištenja primarne zdravstvene zaštite i morbiditeta Zagrebačke populacije. Podaci o utvrđenim bolestima i stanjima ukazuju na najčešću medicinsku problematiku zbog koje korisnici dolaze u ordinacije obiteljske medicine. Evidentira se svaki posjet liječniku koji uključuje i akutnu i kroničnu bolest tijekom godine. Prema pravilima bilježi se svaka epizoda akutne bolesti, a kronična bolest ili stanje jednom godišnje uz navođenje šifre prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10). 2012. godine u djelatnosti obiteljske medicine utvrđeno je ukupno 2.465.726 bolesti i stanja. Na prvom mjestu nalaze se bolesti dišnog sustava s ukupno 367.856 slučajeva i učešćem od 14,9%. Na drugom mjestu su bolesti srca i krvnih žila s 303.288 slučajeva i učešćem od 12,3% te na trećem bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva s 282.061 utvrđenih bolesti i stanja te učešćem od 11,4% (7).

Analizom navedene baze podataka tijekom promatranog perioda ovog istraživanja, od 2001. do 2012. godine kardiovaskularne bolesti kontinuirano su zauzimale drugo mjesto razloga posjete liječniku obiteljske medicine nakon bolesti dišnog sustava (8, 15, 16).

Analizirajući sekundarnu bolničku zdravstvenu zaštitu kao indikator opterećenja zdravstvenog sustava izdvajaju se vodeći uzroci hospitalizacija u zagrebačkim bolnicama. U Gradu Zagrebu u 2012. godini zabilježeno je 10.143 hospitalizacije osoba s prebivalištem u Gradu Zagrebu oboljelih od kardiovaskularnih bolesti. Dominantni udio od 25% (2.568 hospitalizacija) odnosio se na skupinu ishemičnih bolesti srca I20-I25, zatim slijede cerebrovaskularne bolesti I60-I69 s udjelom od 17% i 1.700 hospitalizacija, hipertenzivne bolesti srca I10-I13 (6%, 597 hospitalizacija), insuficijencija srca I50 (5%, 534 hospitalizacije) i ateroskleroza I70 (3%, 327 hospitalizacija) (7).

Sveučilišni udžbenici socijalne medicine i javnog zdravstva, zdravstveno statistički ljetopisi gradova, županija i Republike Hrvatske, gradske slike zdravlja i publikacije koje analiziraju zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvenu djelatnost također gradova, županija i/ili države od izabраних zdravstveno statističkih pokazatelja navode uz pokazatelje: očekivano trajanje života pri rođenju, očekivano trajanje života sa 65 godina, mortalitet dojenčadi obavezno i pokazatelj mortalitet od kardiovaskularnih bolesti. Time se ukazuje važnost i breme kojim kardiovaskularne bolesti opterećuju sustave povezane s zdravljem i pojedinca i zajednice. Sukladno navedenom i ovo istraživanje uključuje prikaz mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti za svaku godinu promatranog razdoblja.

Tijekom 2012. godine u Gradu Zagrebu umrlo je 8.329 osoba. Među njima bilo je 48,9% muškaraca i 51,1% žena. Stopa smrtnosti iznosila je 1.054,3 umrlih na 100.000 stanovnika. Vodeće skupine uzroka smrti u 2012. godini bile su kardiovaskularne bolesti i uzrok su smrti skoro polovice stanovnika Grada Zagreba (3.827 umrlih ili 45,95%). Unutar ove skupine najbrojnije su bile ishemijske bolesti srca (1.593 umrlih osoba s učešćem u ukupnoj smrtnosti od 19,1% i stopom od 201,6 umrlih na 100.000 stanovnika) i cerebrovaskularne bolesti (966 umrlih osoba s učešćem u ukupnoj smrtnosti od 11,6% i stopom od 122,3 umrlih na 100.000 stanovnika). Gotovo 60% svih uzroka smrti odnosi se na deset dijagnostičkih entiteta od kojih su čak pet iz skupine kardiovaskularnih bolesti. Na prvom mjestu su ishemijske bolesti srca I20-I25, na drugom cerebrovaskularne bolesti I60-I69, na petom insuficijencija srca I50, na šestom hipertenzivne bolesti I10-I13 te na osmom ateroskleroza I70 (7).

Godine 2012. kao uzrok smrti muškaraca na prvom su mjestu su bile ishemijske bolesti srca sa 764 umrla, učešćem od 18,8% u ukupnom broju umrlih muškaraca i stopom od 206,9 umrlih na 100.000 muškaraca. Slijedile su cerebrovaskularne bolesti s 449 umrla, učešćem od 11,0% u ukupnom broju umrlih muškaraca i stopom od 121,6 umrlih na 100.000 muškaraca. Na trećem mjestu su bile zloćudna novotvorina traheje, bronha i pluća, zatim zloćudna novotvorina debelog crijeva i insuficijencija srca. Među prvih pet uzroka smrti kod muškaraca nalazile su se isključivo bolesti iz skupina kardiovaskularnih bolesti i novotvorina.

Kod žena 2012. godine na prvome mjestu su kao uzroci smrti, isto kao i kod muškaraca, bile ishemijske bolesti srca s 829 umrle žene, učešćem od 19,5% u ukupnom broju umrlih žena i stopom od 197,1 umrlih na 100.000 žena. Slijedile su cerebrovaskularne bolesti s 517 umrlih žena, učešćem od 12,2% u ukupnom broju umrlih žena i stopom od 122,9 umrlih na 100.000 žena. Na trećem mjestu su bile insuficijencija srca, zatim zloćudna novotvorina dojke i hipertenzivne bolesti. Među prvih pet uzroka smrti kod žena nalazile su se također kao i kod muškaraca isključivo bolesti iz skupina kardiovaskularnih bolesti i novotvorina (7).

Jedan od značajnijih podataka vitalne statistike na nacionalnoj razini podatak je o smrtnosti. Prema kriterijima SZO podaci o smrtnosti su kvalitetni ako uzrok umiranja od simptoma i nedovoljno definiranih stanja u ukupnoj smrtnosti ne prelazi 5%. Republika Hrvatska bilježi samo 1% udjela ove skupine u ukupnoj smrtnosti te shodno tome spada među zemlje s vrlo kvalitetnim podacima, uključujući i Grad Zagreb sa svega 0,8% simptoma i nedovoljno definiranih stanja zabilježenih kao uzroka smrti. Indikator dobno standardizirana stopa smrtnosti računa se u odnosu na starije europsko stanovništvo metodom direktne standardizacije i izražava na 100.000 stanovnika kako bi bila usporediva s dobno

standardiziranom stopom smrtnosti Hrvatske i drugih zemalja prema podacima programa „Zdravlje za sve“ SZO.

Analizirajući dobno standardizirane stope smrtnost u Gradu Zagrebu na vodećem mjestu nalaze se kardiovaskularne bolesti (I00-I99) čija dobno standardizirana stopa smrtnosti za dobnu skupinu 0 do 64 godine života iznosi 52,7, a za sve dobne skupine 298,1. Unutar ove skupine bolesti najčešće su ishemična bolest srca (I20-I25) sa dobno standardiziranom stopom smrtnosti za dobnu skupinu 0 do 64 godine života iznosi 21,7, a za sve dobne skupine 124,7 te cerebrovaskularne bolesti (I60-I69) čija dobno standardizirana stopa smrtnosti za dobnu skupinu 0 do 64 godine života iznosi 13,2, a za sve dobne skupine 74,5. Uspoređujući podatke Grada Zagreba s Hrvatskom i prosjekom zemalja Europske unije u 2012. godini, standardizirane stope smrtnosti više su u Gradu Zagrebu za sve skupine kardiovaskularnih bolesti nego u zemljama Europske unije, ali niže nego u Hrvatskoj (8).

S obzirom da kardiovaskularne bolesti kao vodeći uzrok umiranja i bolničkog liječenja kako u Zagrebu tako i na nacionalnoj razini predstavljaju prioritetni zdravstveni problem, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske donijelo je još u rujnu 2001. godine Nacionalni program prevencije kardiovaskularnih bolesti. Iako je jača poveznica ovog istraživanja sa sekundarnom prevencijom i liječenjem već nastalih kardiovaskularnih bolesti i stanja, važan naglasak prvenstveno s javnozdravstvenog značaja treba staviti na važnost primarne prevencije. Liječnici obiteljske medicine u primarnoj prevenciji predstavljaju prvu liniju obrane i glavne nositelje aktivnosti suočeni sa brojnim poteškoćama, od izloženosti pritiscima i zahtjevima pacijenata također samih izloženih velikom utjecaju farmaceutske industrije, preko slabe educiranosti pacijenata drugim kanalima (obrazovanje, mediji) pa do slabe potpore ugovaratelja zdravstvene zaštite i vrednovanja preventivnog rada (23, 24). Iako u Europskoj uniji opadaju stope smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, raste broj muškaraca i žena koji žive s tim bolestima što je povezano s dužim očekivanim trajanjem života i boljim preživljenjem ljudi s bolestima srca i krvnih žila (21).

## 1.4. Metode praćenja potrošnje lijekova

### 1.4.1. Razvoj metoda i indikatora

Potrošnju lijekova SZO definirala je kao promociju, distribuciju, propisivanje i primjenu lijekova u društvu s medicinskim, socijalnim i ekonomskim posljedicama (25). Nesigurnost oko razine potrošnje lijekova i troškova koji se izdvajaju za medicinske proizvode činili su procjenu njihovog utjecaja na javnozdravstvene analize i rezultirajuće odluke otežanom. Teškoće usporedbe medicinskih preparata diljem Europe i svijeta, zbog varijacija u dostupnosti te također zbog varijacija u veličini pakiranja, jačini pojedinačnih tableta (sadržaja djelatne tvari u svakoj pojedinoj tableti i često samom proizvođaču) dodatno su otežavale procijene. Novija povijest praćenja potrošnje lijekova seže u 70-te godine prošlog stoljeća kada su na temelju već postojeće klasifikacije lijekova Europske udruge za istraživanje tržišta lijekova (European Pharmaceutical Market Research Association – EPhMRA), norveški istraživači razvili Anatomsko-terapijsko-kemijski sustav klasifikacije lijekova (ATK sustav) (26).

ATK sustav klasificira lijekove u skupine, prema organu ili sustavu organa na kojemu se izražava kemijsko, farmakološko ili terapijsko djelovanje lijeka. Skupine lijekova su prema ATK sustavu razvrstane na pet razina. Na prvoj razini svi lijekovi razvrstani su u 14 glavnih anatomskih skupina. Druga razina obuhvaća glavnu terapijsku skupinu, treća razina terapijska podskupina, četvrta razina kemijsko-terapijsku podskupinu te peta razina internacionalni nezaštićeni naziv (INN) – generički naziv lijeka (27). Da bi se upotreba lijekova mogla pratiti i mjeriti uz postojanje odgovarajućeg klasifikacijskog sustava neophodna je i odgovarajuća mjerna jedinica. Nasuprot tradicionalnih mjernih jedinica razvija se tehnička jedinica, nazvana Definirana dnevna doza (DDD), kao indikator praćenja potrošnje lijekova. Definirana dnevna doza je prosječna dnevna doza lijeka pri primjeni za glavnu indikaciju, kod odrasle osobe. DDD je neovisna o cijeni i pakovanju lijeka i pogodna za praćenje trendova i usporedbe potrošnje lijekova među različitim populacijskim skupinama i u različitim sredinama (28).

Sve širom upotrebom novouvedene metodologije Regionalni ured za Europu SZO osvijestio je potrebu formiranja središnjeg tijela odgovornog za koordinaciju korištenjem metodologije. 1982. godine u okviru Odjela za farmakoepidemiologiju Norveškog instituta za javno zdravstvo SZO utemeljuje Suradni centar SZO za metodologiju statistike lijekova. Glavni zadaci centra

su razvoj i održavanje ATK/DDD sustava, klasifikacija novouvedenih lijekova prema ATK sustavu i uspostava DDD za novouvedene lijekove s potrebitom godišnjom revizijom dotadašnjih klasifikacija. 1996. godine središnji ured SZO preporučio je ATK/DDD sustav kao međunarodni zlatni standard pri praćenju potrošnje lijekova s glavnim ciljem unaprjeđenja upotrebe lijekova. Ipak ATK/DDD sustav sam po sebi nije prikladan za donošenje odluka o naknadama i cijena lijekova na nacionalnoj razini ili donošenja odluka o zamjenskoj terapiji (26). Za potrebe usporedivosti navedenog sustava u različitim sredinama definira se i Standardna stopa za praćenje izvanbolničke potrošnje lijekova (broj DDD na 1000 stanovnika po danu), te standardna stopa za praćenje bolničke potrošnje lijekova (broj DDD na 1000 bolnooskrbnih dana).

Cilj stručnjaka, 2003. godine osnovane EURO-MED-STAT grupe, bio je razviti indikatore koji će uz praćenje pojedinačnih cijena, cjelokupnog troška i proširenost upotrebe medicinskih produkata i lijekova u Europskoj uniji omogućiti njihovu usporedivost (29). Uz broj propisanih recepata kao primarni i pomalo opsolentni te definiranu dnevnu dozu kao osnovni indikator praćenja potrošnje lijekova formirani su i sljedeći indikatori: broj DDD/1000/dan, trošak za lijekove/ukupni trošak u zdravstvu, trošak za lijekove po glavi stanovnika (*cost per capita*), trošak po DDD (*cost/DDD*) te odnos troška za generičke i nove lijekove (30).

Uz iskazivanje potrošnje u brojnim pojedinačnim istraživanjima različitim indikatorima, jezična barijera sve većeg broja novouvedenih nacionalnih baza podataka, činila je komparaciju dodatno otežanom (31). U sklopu europskog projekta FP7, WP2 Okvira za farmakoepidemiološka istraživanja, radna skupina PROTEKT (Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium) izradila je 2013. godine proširenu studiju („master document“) s popisom dostupnih baza podataka o potrošnji lijekova za sve članice Europske unije uključujući i Hrvatsku. Pritom je uz dostupne pristupnice na web stranice nacionalnih agencija ili institucija nosilaca navedenih baza naznačen oblik praćenja potrošnje lijekova, mogućnost javne dostupnosti podataka, nedostaci navedenih načina izvještavanja i stupnja pokrivenosti populacije u mogućim usporednim analizama (32). Pojedine države (Finska, Norveška) već duži niz godina sustavno javno obnavljaju adekvatne Baze potrošnje lijekova dostupne za analizu i referiranje u farmako-epidemiološkim istraživanjima (33, 34). Osim analize trenutnog stanja, pogodne su i za projiciranje budućih troškova dostupnim matematičkim modelima (35). Ipak broj takvih detaljnih dugogodišnjih nacionalnih ili regionalnih baza ograničen je na manji broj, dok su nešto dostupniji zbirni podaci

za skupine i eventualno podskupine lijekova. Uvažavajući navedeno za komparativnu analizu za potrebe ovog istraživanja navođene su reference prvenstveno skandinavskih zemalja.

#### 1.4.2. Racionalnost i kvaliteta potrošnje lijekova

Primjenom lijekova primarno očekujemo njihovu terapijsku korist za bolesnika iako je njihov javnozdravstveni utjecaj daleko širi očitujući se od posljedičnih neželjenih reakcija i ljudske pogreške povezane s primjenom lijeka (liječnike neodgovarajuće indikacije i bolesnikove neodgovarajuće primjene) do ekonomskog utjecaja na zdravstveni sustav i toksičkog utjecaja na okoliš. Shodno navedenom racionalna upotreba lijekova definirana od SZO 1985. godine kao primjena odgovarajućeg lijeka bolesnika prema njegovim kliničkim potrebama, u dozi koja je usklađena s njegovim individualnim potrebama, dovoljno dugo, uz najnižu cijenu i za bolesnika i za društvo, neophodna je. Neracionalna primjena lijekova problem je svjetskih razmjera.

SZO procjenjuje da se više od polovice svih lijekova propisuje, izdaje ili prodaje neprimjereno te da ih polovica svih bolesnika ne uspijeva pravilno konzumirati. Pretjerana, nedovoljna ili neodgovarajuća primjena lijekova rezultira nepotrebnim trošenjem sredstava i širenjem zdravstveno opasnih obrazaca ponašanja. Primjeri neracionalnog korištenja lijekova uključuju: korištenje previše lijekova po bolesniku (*poly-pharmacy*), neprimjerenu upotrebu u neadekvatnim dozama ili oblicima primjene, nepridržavanje propisivanja lijekova u skladu s kliničkim smjernicama, neprimjerenu samo upotrebu lijekova i nepridržavanje režima doziranja lijekova (25). S toga je kvalitetna i racionalna primjena lijekova neophodna na individualnoj razini, a racionalna potrošnja lijekova i procjena racionalnosti te potrošnje na populacijskoj razini imperativ je odgovornog zdravstvenog sustava i javnozdravstvenih profesionalaca.

Uz ATK/DDD metodologiju SZO-e od 1998. godine primjenjuje se i Drug utilization 90% metoda (DU90% metoda) u analizi praćenja potrošnje lijekova. DU90% metodom izdvajaju se lijekovi koji čine 90% potrošnje prema broju DDD/1000 stanovnika/dan te se uspoređuje podudarnost s preporukama nacionalnih smjernica. Metoda omogućuje procjenu kvalitete propisivanja lijekova na populacijskoj razini. DU90% metoda na vrlo jednostavan i jasan način osvjetljava potencijalne probleme potrošnje pojedinih lijekova i skupina lijekova. Osim što je indikator kvalitete potrošnje lijekova ujedno je i alarm i pogonska sila za uvođenje promjena koji mogu utjecati na daljnju potrošnju (36, 37). Pri analizi nužno je referirati se na ATK/DDD

sustav promatrane godine s obzirom da se radi o dinamičnom sustavu koji se mijenja uvođenjem novih lijekova, promjenom ATK klasifikacije već postojećih lijekova ili promjenom dnevno definiranih doza (38, 39). Jedan od nedostatak sustava je što DDD nije primjenjiva za djecu kod kojih je doziranje ovisno o tjelesnoj masi. Usporedivost međunarodnih istraživanja otežava i postojanje nacionalnih verzija DDD-a i klasifikacija lijekova iako Suradni centar za metodologiju statistike lijekova SZO-e izdaje preporuke i godišnje liste DDD-a i klasifikacija lijekova (27, 40).

### 1.4.3. Zakonski okvir praćenja potrošnje lijekova u Hrvatskoj

U Hrvatskoj svake godine Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) donosi Odkuku o utvrđivanju Liste lijekova koja se objavljuje u Narodnim novinama, službenom listu RH. Donošenjem nove Liste lijekova prestaje važiti prethodno donesena. Lista lijekova je popis svih lijekova dostupnih osiguranim osobama RH neophodnih za njihovo liječenje u djelatnostima na primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj razini te na razini zdravstvenih zavoda (41). Popis sadrži: ATK šifru lijeka, nezaštićeno ime (generičko ime) lijeka, DDD i jedinicu mjere, cijenu u kunama za DDD, način primjene, naziv proizvođača, zaštićeno ime lijeka, oblik lijeka, cijenu u kunama za jedinicu oblika lijeka (komad), cijenu u kunama za originalno pakiranje.

2001. godine HZZO prvi puta donosi Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko s nizom izmjena 2004., 2006. te 2008. godine (42, 43). Pravilnicima su regulirane visine cijena sukladno definiranim prosjecima usporednih cijena lijekova na veliko u Italiji, Francuskoj, Sloveniji, Španjolskoj i Češkoj te priloženim farmakoekonomskim studijama. Postavljenim pravilima utjecalo se na visine cijena lijekova sukladno održivosti izdataka nacionalnog zdravstvenog sustava i ograničio tržišni profit farmaceutske tvrtke rastućom potrošnjom lijekova iznad održivosti nadležnog resora.

U ožujku 2006. godine HZZO po prvi puta donosi Odluku o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova (44). Time se izdvajaju lijekovi koji se primjenjuju na razini bolničke i specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite u bolničkim zdravstvenim ustanovama. Od studenog 2006. godine uvode se Osnovna i Dopunska lista lijekova (45, 46). Od 2007. godine nadalje donose se i po nekoliko Odluka o izmjenama i dopunama Osnovne liste lijekova, Dopunske liste lijekova i popisa posebno skupih lijekova (47, 48, 49). Donošenjem nove Osnovne i Dopunske lista lijekova prestaju važiti stare kao i sve dotada donesene izmjene i dopune.

Osnovna lista lijekova sadrži sljedeće podatke: šifru ATK klasifikacije lijekova SZO, uobičajeno nezaštićeno ime (generičko ime) lijeka (INN), DDD i jedinicu mjere, cijenu lijeka u kunama za DDD, način primjene lijeka, naziv proizvođača, zaštićeno ime lijeka, oblik, jačinu i količinu prema pakiranju lijeka, cijenu u kunama za jedinicu oblika lijeka (komad), cijenu u kunama za originalno pakiranje i oznaku „R“ s odgovarajućom slovnom oznakom za lijekove koje izabrani doktori primarne zdravstvene zaštite imaju pravo propisivati na recept, a oznaku „RS“ s odgovarajućom slovnom oznakom za lijekove koje izabrani doktori primarne zdravstvene zaštite imaju pravo propisivati na recept uz preporuku specijaliste. Slovna oznaka uz oznake „R“ i „RS“ označava medicinske indikacije osnovom kojih osigurana osoba ima pravo na korištenje pojedinog lijeka iz Osnovne liste lijekova na teret sredstava obveznog zdravstvenog osiguranja, te pravila njihovog propisivanja.

Osnovna lista lijekova HZZO-a u skladu s Zakonom o obveznom zdravstvenom osiguranju sadržava medikoekonomski najsvrsishodnije lijekove za liječenje svih bolesti koji se osiguranim osobama HZZO u cijelosti osiguravaju u okviru prava na zdravstvenu zaštitu iz obveznog zdravstvenog osiguranja (45). Dopunska lista lijekova sadrži lijekove s višom razinom cijene u odnosu na cijene lijekova na Osnovnoj listi. Osigurana osoba pri HZZO-u u okviru prava na zdravstvenu zaštitu iz obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo i na lijekove utvrđene Dopunskom listom lijekova. HZZO osiguranoj osobi troškove lijekova s Dopunske liste lijekova priznaje samo u visini cijene ekvivalentnog lijeka utvrđenog Osnovnom listom lijekova (46).

## 1.5. Istraživanja potrošnje lijekova (Hrvatska, Europa, svijet)

Troškovi za lijekove najbrže su rastući sektor potrošnje sredstava unutar zdravstvenih sustava. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) temeljem važećeg Zakona o lijekovima i Pravilnika o vrsti podataka i načinu izrade Izvješća o prometu gotovih lijekova (Narodne novine, br. 29/05.) od 2005. godine izrađuje Izvješća o prometu gotovih lijekova u Republici Hrvatskoj (50). Izvješća se izrađuju samo po glavnim skupinama ATK klasifikacije. Sporadična istraživanja detaljnije analiziraju (podskupine) potrošnju kardiovaskularnih lijekova u pojedinim vremenskim razdobljima na županijskoj razini. Analize na razini svakog pojedinačnog kardiovaskularnog lijeka izrazito su rijetka i ograničena na pojedinačne godine.



Prema Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u Hrvatskoj u 2012. godini ukupna potrošnja (bolnička i izvanbolnička) lijekova iznosila 926,3 DDD/1000/dan od čega 346,6 DDD/1000/dan čine pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav. Po broju DDD/1000/dan najzastupljenija je podskupina C09 – pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav s 106,6 DDD/1000/dan dok su po potrošnji u kunama na drugom mjestu iza citostatika. Kao pojedinačni lijek na najveću potrošnju ima acetilsalicilna kiselina (53,5 DDD/1000/dan) te od kardiovaskularnih lijekova ramipril (52,2 DDD/1000/dan), a potrošnji u kunama atorvastatin (50).

Udio kardiovaskularnih lijekova u ukupnoj izvanbolničkoj potrošnji lijekova u Gradu Zagrebu od 2005. godine bilježi rast (51). 2005. godine više od 50% potrošnje kardiovaskularnih lijekova činile su podskupine lijekova s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav (104.2 DDD/1000/dan) i blokatori kalcijjskih kanala (80.5 DDD/1000/dan). Iste godine potrošnja statina porasla je za 78% (1). 2001. godine potrošnja hipolipemika iznosila je 33,0 DDD/1000/dan te 2006. godine 72.4 DDD/1000/dan (52). Istraživanje iz 2008. godine pokazuje kako 76% ukupne potrošnje skupine C prema pokazatelju DDD/1000/dan u Gradu Zagrebu zastupaju skupine C09, C10 i C08 (52). 2012. godine izvanbolnička potrošnja kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu iznosila je 332 DDD/1000/dan (50).

Istraživanja iz regije ukazuju na sličnu distribuciju izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih lijekova (53). Od 2004. do 2008.godine u Sarajevu najpropisivaniji lijekovi bili su ACE-inhibitori. Istraživanje je potvrdilo kako preporučene smjernice za liječenje hipertenzije nisu u potpunosti implementirane u praksi (54).

Istraživanja potrošnja lijekova zemalja na području Europe pokazuju velike raspone koji se kroz desetogodišnje razdoblje dodatno produbljuju. Prosječna potrošnja skupine lijekova korištenih za liječenje hipertenzije (C02, C03, C07, C08 i C09) 22 europske zemlje članice OECD-a (The Organisation for Economic Co-operation and Development) raste s 183 na 339 DDD/1000/dan od 2000. do 2011. godine. Prema izvoru, 2000. godine najniže vrijednosti bilježi Luksemburg (56 DDD/1000/dan) i Estonija (90 DDD/1000/dan), a najviše Njemačka (249 DDD/1000/dan) i Mađarska (259 DDD/1000/dan). 2011. godine potrošnja je značajno viša, od najnižih vrijednosti zabilježenih također u Luksemburgu (226 DDD/1000/dan), ali i Portugalu (244 DDD/1000/dan) do strmoglavo visokih ponovno zabilježenih u Mađarskoj (540 DDD/1000/dan) i Njemačkoj (555 DDD/1000/dan) (55). Porast potrošnje hipolipemika još je veći, potrošnja se 2011. godine praktički utrostručila, s prosječnih 29 na 91 DDD/1000/dan. Epidemiološku pozadinu takvog obrasca potrošnje čine, i porast probira s posljedičnim sve

većim brojem novo dijagnosticiranih osoba, i intenzivniji pristup liječenju debljine. Australija (137 DDD/1000/dan), Velika Britanija (130 DDD/1000/dan) i Slovačka (130 DDD/1000/dan) imale su najvišu potrošnju 2011. godine, s razinama i 40% više od prosjeka zemalja OECD-a. Njemačka koja prednjači sa potrošnjom antihipertenziva izdvaja se među niže potrošače hipolipemika (68 DDD/1000/dan) potpuno suprotno Australiji kao najvećem potrošaču hipolipemika, a daleko ispodprosječnim potrošačem antihipertenziva (239 DDD/1000/dan) (55). Navedene razlike među zemljama mogu djelomično odražavati razlike u prevalenciji razine kolesterola populacije, ali dodatan utjecaj imaju i razlike nacionalnih kliničkih smjernica za kontrolu kolesterola.

U Kanadi Jackevicius i sur. porast potrošnje kardiovaskularnih lijekova od 200% od 1996. do 2006. godine tumače demografski promjenama stanovništva, velikom prevalencijom rizičnih faktora za razvoj bolesti u populaciji i inflacijom u dvotrećinskom omjeru, a trećinu omjera uvođenjem novih klasa lijekova (statini, blokatori angiotenzinskih receptora i ACE-inhibitori) s zaštićenim originalnim imenima (2). 2002. godine na Listu lijekova HZZO-a simvastatinu se pridružuje i atrovastatin te se potrošnja statina do 2005. godine udvostručava. Postepeno se potrošnja financijski modificira istjecanjem patentnih zaštita i uvođenjem srodnih generika i u Hrvatskoj. Recentna istraživanja ukazuju na prednosti statina i u primarnoj prevenciji što će svakako pridonijeti nastavku rasta potrošnje navedene skupine lijekova (56). Rast farmaceutske potrošnje u mnogim se zemljama OECD-a u posljednjih nekoliko godina ipak usporava. Međutim, za određene kategorije lijekova, količina potrošnje i dalje će se povećati, dijelom potaknuta rastućom potražnjom za liječenjem bolesti povezanim sa starenjem populacije i kroničnim bolestima (57).

Osim istraživanja same potrošnje temeljem kojih se i kreiraju ili redefiniiraju smjernice propisivanja lijekova, novija istraživanja stavljaju naglasak na utjecaj intervencijske implementacije multifaktorskih smjernica na mijenjanje obrasca propisivanja lijekova. Takvi manevri ne rezultiraju uvijek i u kratkom vremenskom intervalu značajnim promjenama (58). Edukacijske intervencije odavno se koriste kao sredstvo utjecaja na modificiranje stavova propisivanja lijekova. Pri tome se koriste različite tehnike za promicanje odgovarajućih propisivačkih navika, smanjenja troškova i optimizacije skrbi za pacijente. Ho i Venci istraživali su utjecaj takvih edukacijskih intervencija proslijeđenih liječnicima putem elektronske pošte. Iako je heterogenost među analiziranim člancima ograničavala donošenje jedinstvenog zaključka pokazan je potencijal evociranja značajnih promjena u obrascu propisivanja postignut edukacijom navedenim kanalom (59).

U razdoblju od 2001. do 2005. godine u Hrvatskoj je uveden niz propisa kojima se pokušalo utjecati i zakonski regulirati rastuća potrošnja lijekova (godine 2001. donesen je Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko, a 2003. godine – Dopunsko zdravstveno osiguranje) (60). S ciljem sagledavanja sveobuhvatnije slike obrasca potrošnje kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu ovo znanstveno istraživanje je prošireno na dvanaestogodišnje razdoblje, zaključno s 2012. godinom.

Istraživanja potrošnje lijekova temeljem ATK/DDD metode na području javnog zdravstva i farmakoepidemiologije nisu dovoljno zastupljena niti se rutinski primjenjuju u Hrvatskoj pri ocijeni kvalitete izvanbolničke potrošnje lijekova unutar pojedinih podskupina ATK sustava.

Jedna od doprinosti ovakvog dugogodišnjeg istraživanja, upravo je cjelovita slika niza sveobuhvatnih pokazatelja potrošnje kardiovaskularnih lijekova, primjenjivog i ponovljivog u narednom periodu, s ciljem omogućenja donošenja racionalnih zaključaka o potrošnji lijekova, kako kardiovaskularnih tako i drugih potrebitih skupina i posljedično donošenja pravilnih odluka u farmakoekonomske i javnozdravstvene svrhe.

## 2. Hipoteza

## 2. Hipoteza

Kvaliteta i racionalnost propisivanja kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu u razdoblju od 2001. do 2012. godine se povećavaju.

### 3. Ciljevi rada

## 3. Ciljevi rada

### 3.1. Opći cilj

Analizirati izvanbolničku potrošnju kardiovaskularnih lijekova u definiranom razdoblju.

### 3.2. Specifični ciljevi

1. Utvrditi raspodjelu izvanbolničke potrošnje lijekova po podskupinama treće glavne ATK skupine C u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine.
2. Utvrditi trend promjene potrošnje najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova kroz definirano razdoblje.
3. Procijeniti kvalitetu i racionalnost propisivanja kardiovaskularnih lijekova primjenom „Drug utilisation 90%“ (DU90%) metode i metodom podudarnosti s relevantnim stručnim smjericama.

## 4. Materijali i metode



## 4. Materijali i metode

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ započeo je praćenje izvanbolničke potrošnje lijekova s režimom izdavanja na recept 2001. godine. U istraživanju koje se provelo unutar Službe za javno zdravstvo nisu sudjelovali ispitanici niti su se koristili osobni podaci osoba. Ovo istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“.

Istraživanje je retrospektivno i obuhvaća razdoblje od 2001. do 2012. godine. U istraživanju se primjenjuju isključivo javnozdravstvene, farmakoepidemiološke metode temeljene na podacima prikupljenim iz ljekarni Grada Zagrebu o broju pakovanja i nabavnoj cijeni registriranih lijekova u Republici Hrvatskoj. Analiziraju se podaci glavne ATK skupine C – priprepci s učinkom na kardiovaskularni sustav.

Iz podataka o ukupnom broju, obliku i jačini izdanih pakovanja lijekova računat je broj definiranih dnevnih doza pri čemu je broj DDD jednak umnošku DDD jednog pakovanja lijeka i ukupnog broja pakovanja.

Kao standardna stopa za praćenje izvanbolničke potrošnje lijekova koristiti će se indikator broj DDD/1000/dan (broj dnevno definiranih doza na 1000 stanovnika na dan). Broj DDD/1000/dan računa se prema formuli:

$$\text{DDD/1000/dan} = \frac{\text{broj DDD}}{\text{broj stanovnika} \times \text{promatrano vremensko razdoblje}} \times 1000$$

Broj stanovnika Grada Zagreba 2001. godine prema popisu Državnog zavoda za statistiku iznosio je 779.145 te prema popisu iz 2011. godine 790.017 stanovnika (13, 14). Promatrano vremensko razdoblje je jedna godina (365 dana).

Definirana dnevna doza je prosječna dnevna doza lijeka pri primjeni za glavnu indikaciju, kod odrasle osobe, neovisna o cijeni i pakovanju lijeka te stoga pogodna za praćenje trendova i usporedbe potrošnje lijekova među različitim populacijskim skupinama i u različitim sredinama (28).

Potrošnja je računata za sve lijekove po internacionalnom nezaštićenom imenu ATK klasifikacije (INN) koji su bili u prometu u određenoj promatranoj godini istraživanja (analiza Liste lijekova HZZO-a), zbirno za 10 podskupina unutar skupine C kao i samu glavnu skupinu. Prema ATK klasifikaciji podskupine treće glavne ATK skupine C su: C01 Lijekovi s djelovanjem na srce (C01A Kardiotonici, C01B Antiaritmiци, C01C Lijekovi koji djeluju na stimulaciju rada srca, C01D Vazodilatatori – lijekovi za liječenje angine pektorіs i C01E Ostali lijekovi s djelovanjem na srce), C02 Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak – antihipertenzii, C03 Diuretici, C05 Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje, C07 Blokatori betaadrenergičkih receptora, C08 Inhibitori kalcija, C09 Lijekovi koji djeluju na renin – angiotenzinski sustav (C09A Inhibitori konvertaze angiotenzina I – ACE-inhibitori, C09B ACE-inhibitori, kombinacije, C09C Antagonisti angiotenzina II i C09D Antagonisti angiotenzina II, kombinacije) i C10 Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi – hipolipemici. Skupine C04 Periferni vazodilatatori i C06 isključene su iz analize. Periferni vazodilatatori prema farmakoterapijskim priručnicima imaju nesigurno i nedokazano djelovanje te se lijekovi niti ne nalaze na Listi lijekova HZZO-a koji se izdaju na recept dok ATK klasifikacija nema podskupine C06.

Potrošnja kardiovaskularnih lijekova analizirana je i iskazana kroz tri glavna indikatora potrošnje lijekova: brojem DDD, odnosno brojem DDD/1000/dan, troškovima po DDD iskazanim u kunama prema veleprodajnim cijenama važećim za promatranu godinu istraživanja.

Kvaliteta propisivanja kardiovaskularnih lijekova ocijenjena je „Drug utilization 90%“ (DU90%) metodom te adherencijom DU90% segmenta sa smjernicama za propisivanje kardiovaskularnih lijekova (61). Lijekovi unutar glavne ATK skupine C, na sekundarnoj razini, rangirani su prema potrošnji iskazanoj brojem DDD-a. Primjenom DU90% metode izdvajaju se lijekovi koji prema broju DDD-a čine 90% potrošnje (62). Lijekovi unutar DU90% segmenta uspoređuju se s preporukama nacionalnih smjernica te se temeljem podudarnosti utvrđuje indeks adherencije (63). Unutar skupine 90% najpropisivanijih lijekova ne bi se trebali nalaziti lijekovi koji nisu preporučeni nacionalnim smjernicama. Od smjernica analizirati će se sve dostupne i relevantne smjernice objavljene u stručnoj i znanstvenoj literaturi u promatranom razdoblju (64-75). U slučajevima nedostatka nacionalnih smjernica nadležnih društava koristiti će se adekvatne smjernice europskih ili svjetskih društava. Također će se koristiti nacionalni Farmakoterapijski priručnici s izdanjima iz analiziranog razdoblja (76, 77), te za adekvatne dostupne Baze podataka potrošnje lijekova prvenstveno skandinavskih zemalja (Finska,

Norveška) (34, 78-81). Praćenje uvođenja novih i smjena starih lijekova identificirati će se analizom Lista lijekova HZZO-a (sve objavljene Odluke o utvrđivanju Liste lijekova te Odluke o utvrđivanju Osnovne i Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za sve godine promatranog razdoblja) (41, 45-49, 82-101).

Racionalnost propisivanja kardiovaskularnih lijekova ocijenjena je indikatorima: troškom po definiranoj dnevnoj dozi izraženom u kunama (cost/ddd) unutar DU90% segmenta, troškom po definiranoj dnevnoj dozi izraženom u kunama (cost/ddd) izvan DU90% segmenta (preostalih 10% lijekova) i ukupnim troškom po definiranoj dnevnoj dozi izraženom u kunama (cost/ddd) za sve godine promatranog razdoblja.

DU90% metoda na vrlo jednostavan i jasan način osvjetljava potencijalne probleme potrošnje pojedinih lijekova i skupina lijekova. Osim što je indikator kvalitete potrošnje lijekova ujedno je i alarm i pogonska sila za uvođenje promjena koji mogu utjecati na daljnju potrošnju (38,39). Pri analizi nužno je referirati se na ATK/DDD sustav promatrane godine s obzirom da se radi o dinamičnom sustavu koji se mijenja uvođenjem novih lijekova, promjenom ATK klasifikacije već postojećih lijekova ili promjenom dnevno definiranih doza (40). Jedan od nedostatak sustava je što DDD nije primjenjiva za djecu kod kojih je doziranje ovisno o tjelesnoj masi. Usporedivost međunarodnih istraživanja otežava i postojanje nacionalnih verzija DDD-a i klasifikacija lijekova iako Suradni centar za metodologiju statistike lijekova SZO-e izdaje preporuke i godišnje liste DDD-a i klasifikacija lijekova (27, 28).

Za istraživanje trendova opterećenja zdravstvenog sustava na primarnoj i sekundarnoj razini zdravstvene zaštite stanovništva Grada Zagreba bremenom kardiovaskularnih bolesti kao sekundarni izvor podataka koristile su se podaci Baza hospitaliziranih bolesnika i Baza primarne zdravstvene zaštite Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“. Navedeni podaci prikupljaju se u sklopu zdravstveno-statističkih istraživanja prema Godišnjem provedbenom planu statističkih aktivnosti Republike Hrvatske (15). Kao indirektni pokazatelj u procijeni kvalitete potrošnje kardiovaskularnih lijekova korišteni su i podaci registra umrlih osoba Odjela za mortalitetnu statistiku Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (podaci o vodećim uzrocima smrti prema skupinama bolesti).

## 5. Rezultati

## 5. Rezultati

### 5.1. Raspodjela izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih lijekova (ATK skupine C) po podskupinama

Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova po podskupinama glavne ATK skupine C u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine definirana kao prvi specifični cilj iskazana je indikatorima: brojem DDD/1000/dan, troškom u kunama, ukupnim brojem DDD te troškom u kunama po DDD.

#### 5.1.1. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana brojem DDD/1000/dan

Ukupnu potrošnju kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu u periodu od 2001. do 2012. godine sa smanjenjem od 16,92% prikazana je u Tablici 1. Najveće smanjenje potrošnje bilježi se kod lijekova s djelovanjem na srce (za 70,16%) te zatim kod diureika (za 64,27%), antihipertenziva (za 59,91%), blokatora kalcijevih kanala (za 25,97%), a najmanje smanjenje potrošnje kod blokatora betaadrenergičkih receptora (za 14,10%). Najveći porast potrošnje bilježe hipolipemici (za 51,66% najmanji porast potrošnje reninangiotenzinski lijekovi (za 6,67%).

U Tablici 2 prikazani su prosječni udjeli podskupina u ukupnoj potrošnji tijekom dvanaestogodišnjeg perioda. Najveći udio bilježe reninangiotenzinski lijekovi, a najmanji antihipertenzivi (isključujući lijekove sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje). Najveću oscilaciju potrošnje ostvarili su hipolipemici, a najmanju antihipertenzivi.

Promjene trenda potrošnje svih podskupina kardiovaskularnih lijekova grafički su prikazane na Grafikonu 1 uz izdvojeni linearni prikaz glavnih podskupina na Grafikonu 2, 3 i 4.

Tablica 1. Izvanbolnička potrošnja skupina lijekova unutar glavne ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, na sekundarnoj razini ATK sustava, iskazana brojem DDD/1000/dan, u gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine

ATK - šifra	C01	C02	C03	C05	C07	C08	C09	C10	Ukupno skupina C
2001.	56,00	13,17	59,25	0,00	33,82	82,64	112,02	34,58	391,48
2002.	48,58	11,66	48,60	0,00	34,65	78,81	103,43	32,90	358,63
2003.	41,86	11,00	47,40	0,00	35,70	90,73	109,69	49,99	386,37
2004.	39,47	9,98	57,46	0,00	37,20	84,28	106,55	61,32	396,19
2005.	31,91	9,21	40,27	0,00	31,39	80,53	109,83	63,96	367,12
2006.	30,24	8,88	40,16	0,02	32,65	85,16	128,01	73,16	398,29
2007.	27,50	7,75	38,48	0,02	32,15	86,95	138,21	79,26	410,94
2008.	28,64	7,23	39,35	0,54	35,53	95,42	154,09	95,49	456,47
2009.	25,86	6,25	35,60	0,48	32,97	84,67	145,31	93,79	425,05
2010.	22,33	5,47	32,88	0,34	31,24	77,55	138,60	93,62	402,11
2011.	17,36	17,36	21,49	0,24	29,01	64,20	123,14	75,58	336,33
2012.	16,71	5,28	21,17	0,21	29,05	61,18	120,03	71,54	325,26

### Legenda

- C01 Lijekovi s djelovanjem na srce
- C02 Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak – antihipertenzivi
- C03 Diuretici
- C05 Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje
- C07 Blokatori betaadrenergičkih receptora
- C08 Inhibitori kalcija – blokatori kalcijevih kanala
- C09 Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav
- C10 Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi – hipolipemici

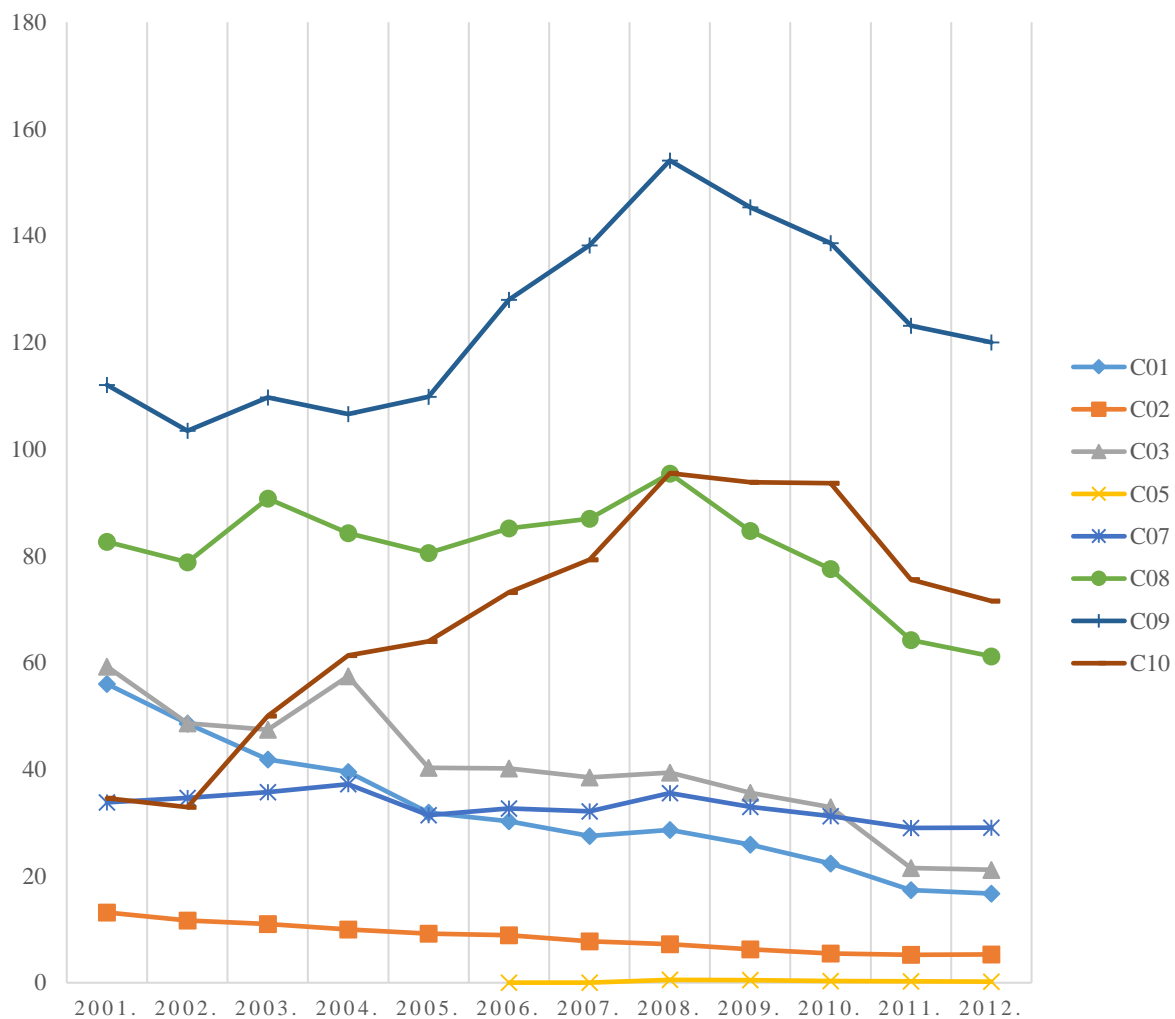
Tablica 2. Udio u ukupnoj prosječnoj izvanbolničkoj potrošnji podskupina lijekova ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine

ATK – šifra	C01	C02	C03	C05	C07	C08	C09	C10	Ukupno skupina C
Udio (%)	8,30	2,17	10,36	0,07	8,49	20,89	31,99	17,73	100,00
AS	32,21	8,43	40,18	0,26	32,95	81,01	124,08	68,77	387,85
SD	11,61	2,55	11,45	0,19	2,46	9,46	16,03	20,47	35,21
MIN	16,71	5,23	21,17	0,02	29,01	61,18	103,43	32,90	325,26
MAX	56,00	13,17	59,25	0,54	37,20	95,42	154,09	95,49	456,47

### Legenda

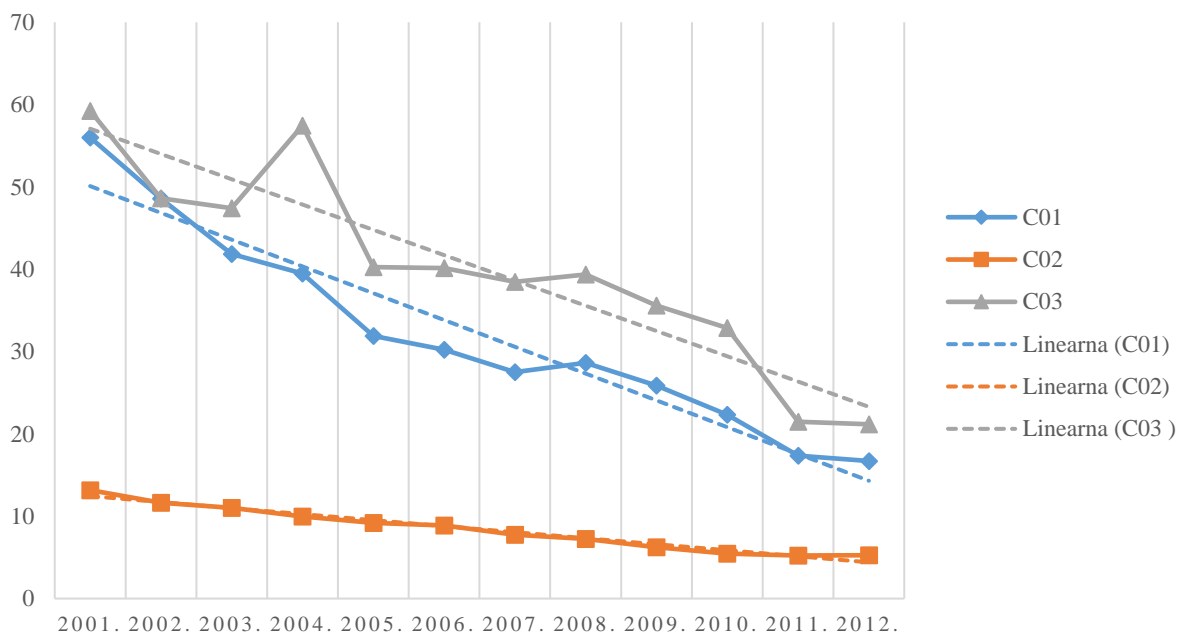
AS	aritmetička sredina (prosjeak)
SD	standardna devijacija
MIN	minimalna vrijednost
MAX	maksimalna vrijednost

Grafikon 1. Izvanbolnička potrošnja skupina lijekova unutar glavne ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, na sekundarnoj razini ATK sustava, iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine

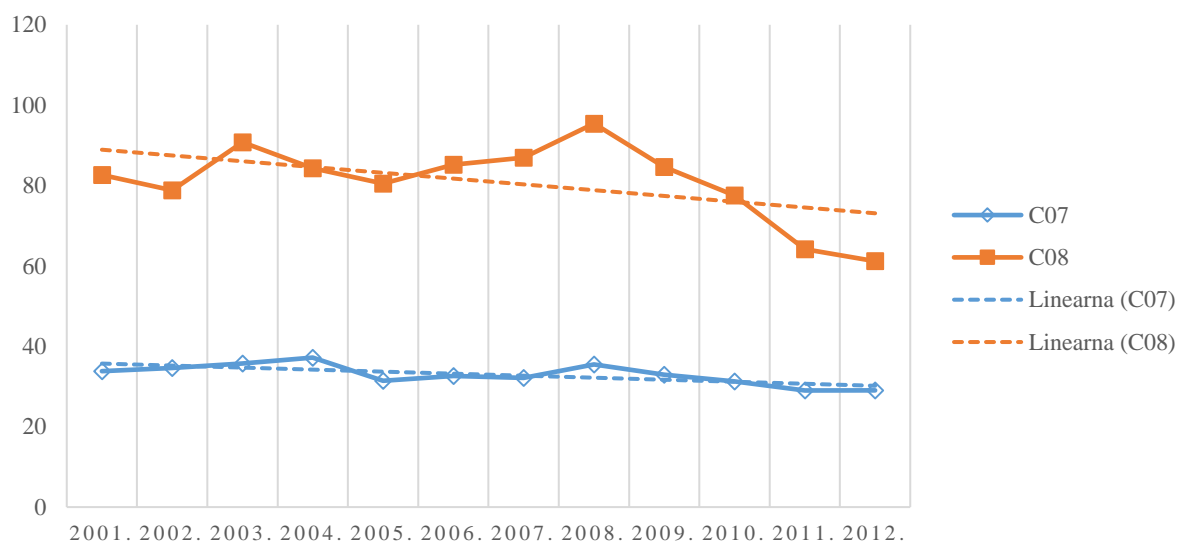




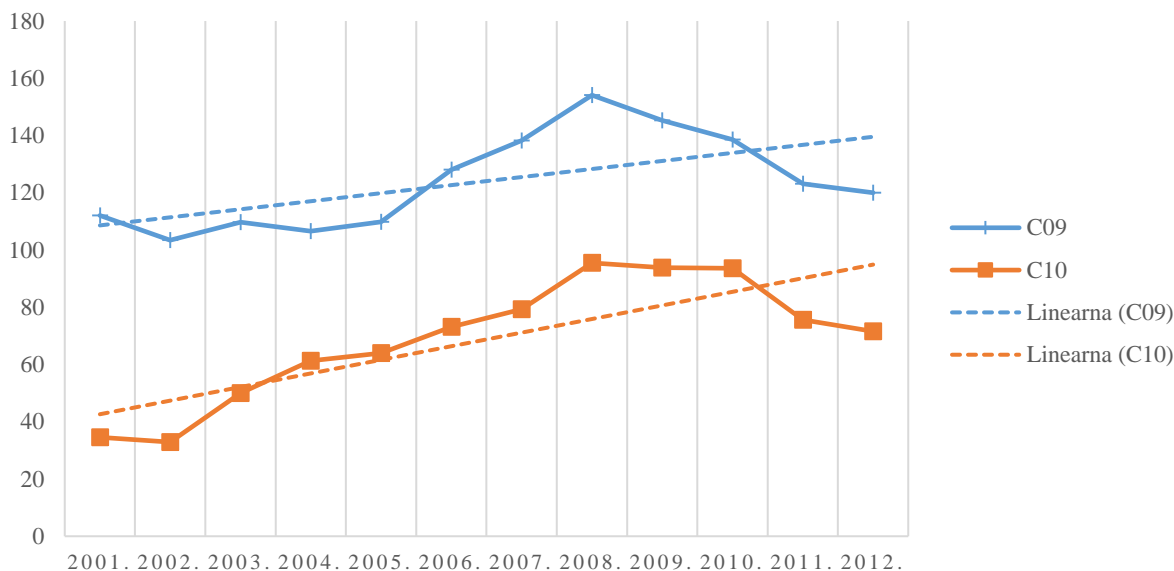
Grafikon 2. Trend izvanbolničke potrošnje skupine lijekova s djelovanjem na srce (C01), antihipertenziva (C02) i diuretika (C03) iskazane brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine



Grafikon 3. Trend izvanbolničke potrošnje lijekova skupine blokatora betaadrenergičkih receptora (C07) i blokatora kalcijevih kanala (C08) iskazane brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine



Grafikon 4. Trend izvanbolničke potrošnje skupine lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (C09) i skupine hipolipemika (C10) iskazane brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine



### 5.1.2. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana troškom u kunama

Ukupni trošak za kardiovaskularne lijekove u Gradu Zagrebu u periodu od 2001. do 2012. godine sa smanjenjem za 30,28% prikazan je u Tablici 3. 2012. godine za kardiovaskularne lijekove izdvajalo se 14.524.980 kn manje nego 2012. godine. Smanjenje troška bilježi se kod svih skupina osim betablokatora čiji trošak raste za 11,81% (444.854 kn više). Najveće smanjenje troška bilježi se kod lijekova s djelovanjem na srce za 78,24% (4.759.770 kn manje), antihipertenziva za 51,42% (1.899.842 kn), blokatora kalcijevih kanala za 43,30% (3.535.109 kn), diureika za 30,27% (538.742 kn), hipolipemika za 29,45% (3.442.643 kn) i reninangiotenzinskih lijekova za 28,52% (4.665.031 kn).

Tablica 4 prikazuje prosječne udjele podskupina u ukupnoj potrošnji tijekom dvanaestogodišnjeg perioda. Najveći udio bilježe reninangiotenzinski lijekovi, a najmanji diuretici (isključujući lijekove sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje). Najveće oscilacije troška bilježe se također kod reninangiotenzinskih lijekova, a najmanje kod diuretika.

Promjene trenda financijskog troška svih podskupina kardiovaskularnih lijekova prikazane su na Grafikonu 5 uz izdvojeni linearni prikaz glavnih podskupina na Grafikonu 6, 7 i 8.

Tablica 3. Izvanbolnička potrošnja skupina lijekova unutar glavne ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, na sekundarnoj razini ATK sustava, iskazana u kunama, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine

ATK – šifra	C01	C02	C03	C05	C07	C08	C09	C10	Ukupno skupina C
2001.	6.083.782	3.694.664	1.779.976	299.176	3.320.817	8.164.618	16.356.480	11.688.294	47.963.076
2002.	5.020.396	3.220.606	1.565.985	232.229	3.474.135	8.164.618	15.595.493	10.446.447	47.957.197
2003.	4.203.220	3.031.789	1.642.862	30.623	3.961.969	10.152.148	17.552.672	14.946.323	55.490.982
2004.	3.363.134	2.300.432	1.267.535	30.496	3.916.699	8.448.084	16.144.007	13.010.435	48.480.822
2005.	3.102.418	2.606.992	1.879.031	23.944	5.114.863	10.432.620	20.844.182	15.477.779	59.481.829
2006.	2.918.851	2.459.679	2.010.491	28.746	6.111.113	10.643.652	21.656.091	15.435.831	61.264.447
2007.	2.665.219	2.195.602	1.891.382	35.512	6.114.243	9.895.712	19.115.558	12.224.697	54.137.926
2008.	2.645.942	2.101.255	1.836.628	1.002.485	6.066.341	9.427.032	19.675.818	12.888.521	56.004.278
2009.	2.263.816	1.740.196	1.553.847	957.262	5.545.341	7.227.663	16.478.056	11.997.657	48.057.925
2010.	1.849.392	1.611.627	1.427.382	777.729	4.801.198	6.173.050	14.543.681	11.395.177	42.710.035
2011.	1.364.899	1.710.943	1.232.131	579.840	3.754.670	4.922.060	12.249.089	8.810.025	34.876.048
2012.	1.324.012	1.794.822	1.241.234	514.880	3.765.671	4.629.509	11.691.449	8.245.651	33.438.096

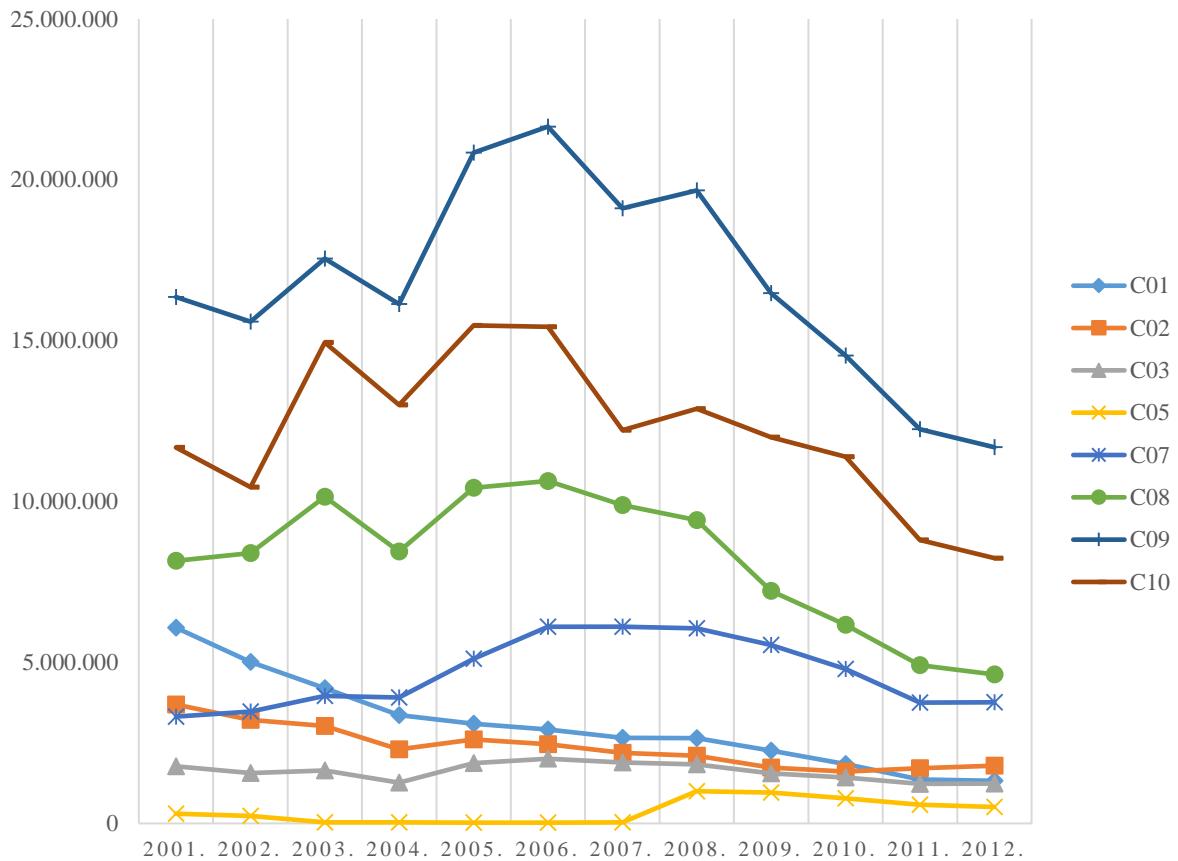
Tablica 4. Udio u ukupnoj prosječnoj izvanbolničkoj potrošnji podskupina lijekova ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, iskazana u kunama, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine

ATK – šifra	C01	C02	C03	C05	C07	C08	C09	C10	Ukupno skupina C
Udio (%)	6,24	4,83	3,28	0,77	9,48	16,70	34,23	24,85	100,0
AS	3.067.090	2.372.384	1.610.707	376.077	4.662.255	8.209.838	16.825.215	12.213.903	49.155.222
SD	1.375.990	634.088	262.642	362.660	1.043.545	1.995.779	3.002.896	2.255.367	8.476.092
MIN	1.324.012	1.611.627	1.232.131	23.944	3.320.817	4.629.509	11.691.449	8.245.651	33.438.096
MAX	6.083.782	3.694.664	2.010.491	1.002.485	6.114.243	10.643.652	21.656.091	15.477.779	61.264.447

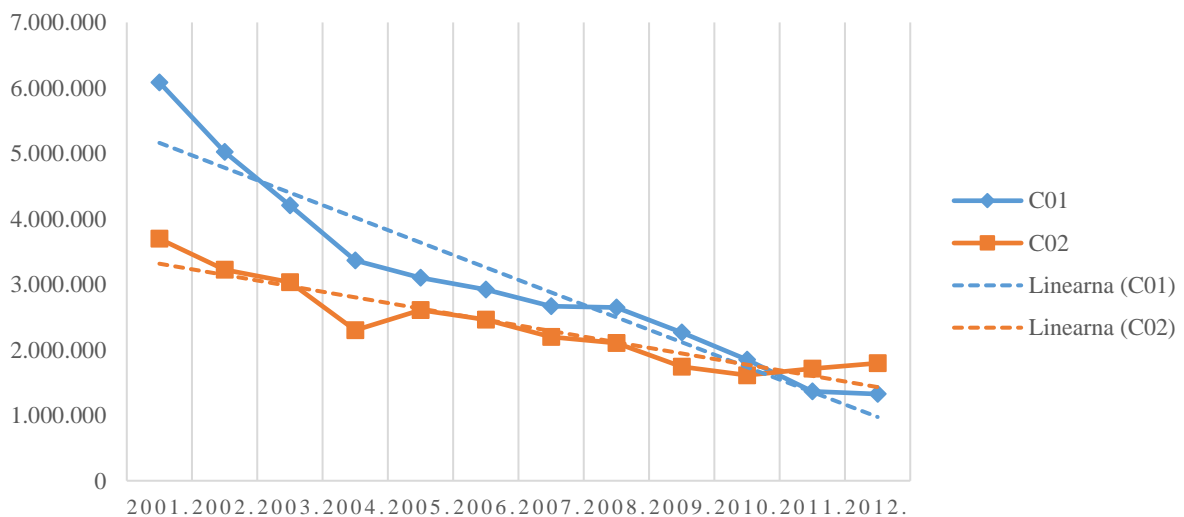
#### Legenda

AS	aritmetička sredina (prosjek)
SD	standardna devijacija
MIN	minimalna vrijednost
MAX	maksimalna vrijednost

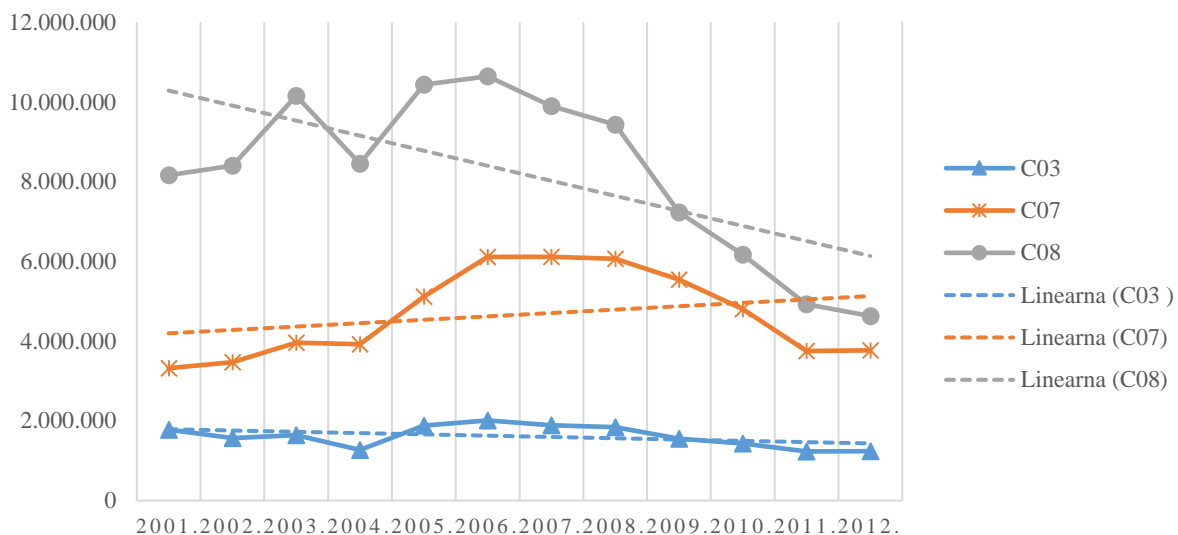
Grafikon 5. Izvanbolnička potrošnja skupina lijekova unutar glavne ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, na sekundarnoj razini ATK sustava, iskazana u kunama, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine



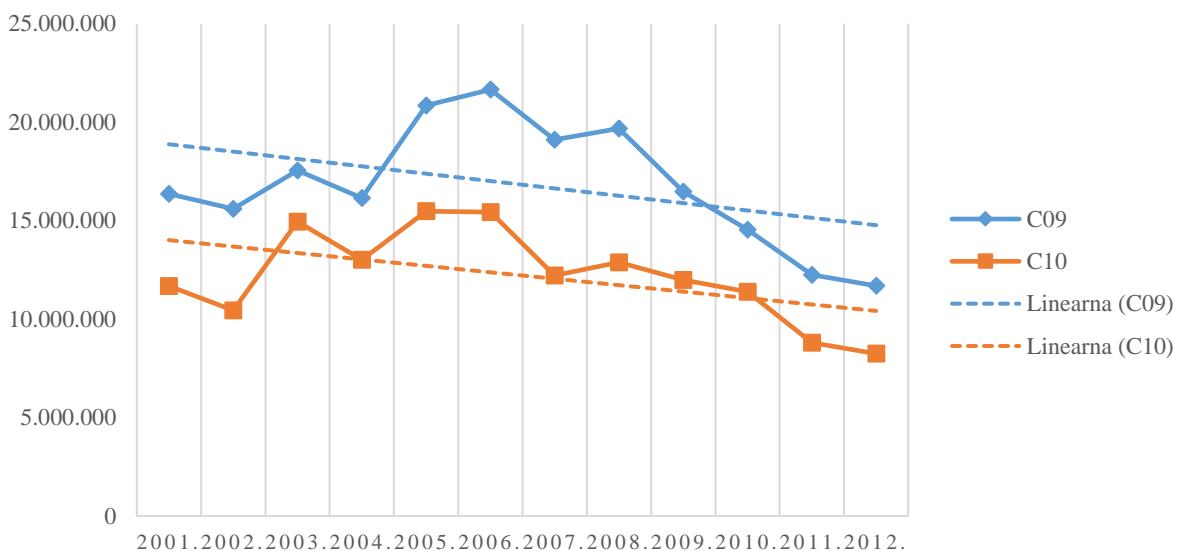
Grafikon 6. Trend izvanbolničke potrošnje skupine lijekova s djelovanjem na srce (C01) i skupine antihipertenziva (C02) iskazane u kunama, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine



Grafikon 7. Trend izvanbolničke potrošnje lijekova skupine diuretika (C03), blokatora betaadrenergičkih receptora (C07) i blokatora kalcijevih kanala (C08) iskazane u kunama, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine



Grafikon 8. Trend izvanbolničke potrošnje skupine lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (C09) i skupine hipolipemika (C10) iskazane u kunama, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine



### 5.1.3. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana troškom u kunama po dnevno definiranoj dozi

Potrošnja kardiovaskularnih lijekova iskazana ukupnim brojem dnevno definiranih doza distribuiranih po podskupinama prikazana je u Tablici 5 dok je u Tablici 6 prikazan izračun trošaka u kunama za jednu DDD za svaku podskupinu tijekom dvanaestogodišnjeg razdoblja. Ukupan izdatak po DDD smanjuje se za 29,64%. Najveće smanjenje izdataka po DDD, trostruko, bilježi se kod skupine hipolipemika (za 71,36%), zatim kod reninangiotenzinskih lijekova za 43,97%, kod lijekova s djelovanjem na srce za 39,57% i najmanje smanjenje kod blokatora kalcijevih kanala za 35,66%. Najveći porast izdataka u kunama po DDD bilježi se kod skupine diuretika (za 64,24%), manji kod skupine betablokatora (za 10,91%) te najmanji porast izdatka po DDD kod skupine antihipertenziva (za svega 1,76%).

Tablica 5. Izvanbolnička potrošnja skupina lijekova unutar glavne ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, na sekundarnoj razini ATK sustava, iskazana brojem DDD, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine

ATK šifra –	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
C01	3.298.121	2.901.425	2.500.178	2.104.601	2.268.349	2.150.227	1.955.331	2.036.077	1.838.104	1.587.670	1.233.487	1.187.755
C02	786.640	696.068	657.113	531.881	654.943	631.227	550.961	514.318	444.459	389.082	372.069	375.516
C03	3.544.473	2.902.422	2.830.978	3.063.870	2.862.866	2.855.341	2.735.763	2.797.423	2.530.947	2.337.403	1.527.600	1.504.903
C07	2.020.028	2.069.345	2.132.055	1.801.600	2.231.725	2.321.451	2.286.088	2.525.855	2.343.874	2.221.290	2.062.199	2.065.375
C08	4.935.805	4.706.380	5.418.402	4.490.425	5.725.646	6.054.246	6.182.202	6.784.242	6.019.596	5.513.342	4.564.088	4.349.650
C09	6.689.759	6.177.274	6.550.596	5.681.558	7.808.888	9.101.437	9.869.102	10.955.069	10.330.964	9.854.274	8.754.817	8.533.728
C10	2.065.083	1.964.951	2.985.491	3.269.968	4.547.208	5.201.588	5.635.177	6.789.179	6.667.927	6.655.969	5.373.794	5.086.502
Ukupno	23.339.907	21.417.865	23.074.812	20.943.903	26.101.128	28.316.870	29.216.343	32.453.389	30.219.619	28.588.428	23.912.061	23.124.826



Tablica 6. Trošak u kunama po DDD podskupina lijekova ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2012. godine

ATK – šifra	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
C01	1,84	1,73	1,68	1,60	1,37	1,36	1,36	1,30	1,23	1,16	1,11	1,11
C02	4,70	4,63	4,61	4,33	3,98	3,90	3,99	4,09	3,92	4,14	4,60	4,78
C03	0,50	0,54	0,58	0,41	0,66	0,70	0,69	0,66	0,61	0,61	0,81	0,82
C07	1,64	1,68	1,86	2,17	2,29	2,63	2,67	2,40	2,37	2,16	1,82	1,82
C08	1,65	1,79	1,87	1,88	1,82	1,76	1,60	1,39	1,20	1,12	1,08	1,06
C09	2,45	2,52	2,68	2,84	2,67	2,38	1,94	1,80	1,60	1,48	1,40	1,37
C10	5,66	5,32	5,01	3,98	3,40	2,97	2,17	1,90	1,80	1,71	1,64	1,62
Ukupno	2,05	2,24	2,40	2,31	2,28	2,16	1,85	1,73	1,59	1,49	1,46	1,45

## 5.2. Trend izvanbolničke potrošnje najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova

Tablice 7, 8 i 9 prikazuju popis lijekova ATK skupine C koji su izdvojeni unutar DU90% segmenta i udio njihove potrošnje u ukupnoj potrošnji skupine. Broj lijekova unutar DU90% segmenta koji su se izdavali na recept u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine značajno se povećao s 14 na 22. U promatranom razdoblju unutar segmenta smjenjivalo se ukupno 29 kardiovaskularnih lijekova. Detaljan prikaz smjene lijekova unutar segmenta kao i Lista lijekova kroz sve promatrane godine biti će prikazan i analiziran u poglavlju diskusija. Četiri lijeka 2012. godine se više ne nalaze unutar segmenta (cilazapril, nifedipin, doksazosin i metildigoksin) dok unutar segmenta ulazi 12 novih lijekova (atorvastatin, ramipril s hidroklorotiazidom, lacidipin, bisoprolol, losartan, losartan s hidroklorotiazidom, indapamid, nebivolol, trandolapril, amiodaron i klortalidon).

Najveće promjene i brojčane i strukturalne dogodile su se unutar C09 skupine. Povećava se broj lijekova unutar segmenta sa 4 na 7 2012. godine. Potrošnja ACE-inhibitora lizinopрила, najpropisivanijeg lijeka 2001. godine s udjelom od 15,36% značajno je pala na 4,40% udjela dok je potrošnja ramipрила porasla s 2,82% udjela na 12,52% postavši tako najpropisivaniji renin-angiotenzinski lijek, odnosno treći kardiovaskularni lijek po učestalosti propisivanja 2012. godine. Na četvrtom mjestu nalazi se lizinopril s hidroklorotiazidom s neznatnim povećanjem s 5,92% 2001.godine na 6,08% udjela 2012. godine. Renin angiotenzinski lijekovi sa 7 predstavnika i 33,41% udjela dominiraju segmentom čineći trećinu potrošnje svih kardiovaskularnih lijekova.

Skupine C10, C07 i C03 do 2012. godine povećale su se za po dva lijeka unutar DU90% segmenta. Najpropisivaniji kardiovaskularni lijek 2012. godine s udjelom od 14,13% u ukupnoj potrošnji postaje hipolipemik atorvastatin koji 2001. godine nije ni prisutan unutar DU90% segmenta. Udio potrošnje simvastatina smanjuje se sa 6,50% na 5,66% dok fluvastatin ulazi unutar segmenta s 1,09%. Atenolol kao najpropisivaniji i jedini predstavnik blokatora betaadrenergičkih receptora s 8,13% udjela 2001. godine pada na 2,33% 2012. godine. Unutar segmenta nalaze se bisoprolol s 3,60% i nebivolol s 1,58% 2012. godine. Diuretik furosemid 2001. godine zauzima visoko treće mjesto s 11,05% udjela dok 2012. godine pada na 3,01%. Kao novi diuretici unutar segmenta pojavljuju se indapamid s 2,05% te klortalidon 0,74% kao posljednji lijek unutar DU90% segment 2012.godine.

Skupine C08 i C01 brojčano su nepromijenjene sa tri predstavnika unutar segmenta dok antihipertenziv doksazosin kao jedini predstavnik skupine C02 više nije prisutan 2012. godine. Drugi najpropisivanji kardiovaskularni lijek 2012. godine bio je blokator kalcijevih kanala amlodipin s 13,04% udjela.

## Legenda

C01	ISMN	izosorbidmonitrat	C02	DXZ	doksazosin
	PRF	propafenon			
	MD	metildigoksin	C07	AT	atenolol
	AMI	amiodaron		BIS	bisoprolol
				NEB	nebivolol
C03	FS	furosemid			
	IND	indapamid	C09	LP	lizinopril
	KTD	klortalidon		CZ	cilazapril
	HKTZ + AD	hidroklorotiazid + amilorid		RP	ramipril
				TRA	trandolapril
C08	AM	amlodipin		LS	losartan
	NIF	nifedipin		VS	valsartan
	VR	verapamil		LP + HKTZ	lizinopril + hidroklorotiazid
				CZ + HKTZ	cilazapril + hidroklorotiazid
C10	SIM	simvastatin		RP + HKTZ	ramipril + hidroklorotiazid
	ATRS	atorvastatin		LS + HKTZ	losartan + hidroklorotiazid
	FLU	fluvastatin			

## Naputak

Izvanbolnička potrošnja – lijekovi koji se izdaju na recept i nalaze se na Listi lijekova HZZO-a u pojedinoj godini, prema generičkom imenu lijeka. Potrošnja je iskazana brojem DDD/1000/dan.

Tablica 7. Lijekovi izdvojeni unutar DU90% segmenta i udio njihove potrošnje unutar skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, od 2001. do 2004. godine

Red. br.	2001.			2002.			2003.			2004.		
	INN*		(%)*	INN		(%)	INN		(%)	INN		(%)
1.	LP	C09	15,36	LP	C09	12,90	AM	C08	12,07	AM	C08	12,55
2.	AM	C08	11,33	AM	C08	11,20	LP	C09	10,30	SIM	C10	9,97
3.	FS	C03	11,05	FS	C03	8,35	SIM	C10	8,18	FS	C03	9,76
4.	AT	C07	8,13	AT	C07	7,48	FS	C03	7,25	LP	C09	7,70
5.	ISMN	C01	7,48	ISMN	C01	6,68	AT	C07	6,64	LP + HKTZ	C09	5,83
6.	SIM	C10	6,50	SIM	C10	6,45	LP + HKTZ	C09	5,90	AT	C07	5,65
7.	LP + HKTZ	C09	5,92	LP + HKTZ	C09	5,58	ISMN	C01	4,87	ATRS	C10	4,71
8.	VR	C08	5,06	VR	C08	4,78	ATRS	C10	3,85	ISMN	C01	4,68
9.	CZ	C09	4,03	CZ	C09	3,77	VR	C08	3,79	LAC	C08	3,71
10.	NIF	C08	4,00	DXZ	C02	3,14	LAC	C08	3,41	RP	C09	3,57
11.	DXZ	C02	3,49	RP	C09	3,02	CZ	C09	3,03	VR	C08	3,26
12.	PRF	C01	3,04	NIF	C08	2,85	RP	C09	2,98	CZ	C09	2,55
13.	RP	C09	2,82	PRF	C01	2,71	DXZ	C02	2,74	DXZ	C02	2,38
14.	MD	C01	2,62	KTD	C03	2,40	PRF	C01	2,30	PRF	C01	2,02
15.				LAC	C08	2,31	NIF	C08	2,09	KTD	C03	1,65
16.				MD	C01	2,28	KTD	C03	1,99	NIF	C08	1,62
17.				ATRS	C10	1,82	MD	C01	1,82	IND	C03	1,55
18.				AMJ	C01	1,22	CZ + HKTZ	C09	1,27	BIS	C07	1,51
19.				HKTZ + AD	C03	0,88	BIS	C07	1,26	AMJ	C01	1,33
20.							IND	C03	1,24	MD	C01	1,27
21.							AMJ	C01	1,21	LS	C09	1,25
22.							LS	C09	0,92	LS + HKTZ	C09	1,25
23.							LS + HKTZ	C09	0,82			
24.												
Ukupno (%)			89,92	90,31			89,58			89,71		

\*INN-generičko ime lijeka

Tablica 8. Lijekovi izdvojeni unutar DU90% segmenta i udio njihove potrošnje unutar skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, od 2005. do 2008. godine

Red. br.	2005.			2006.			2007.			2008.		
	INN*		(%)*	INN		(%)	INN		(%)	INN		(%)
1.	AM	C08	14,23	AM	C08	14,04	AM	C08	14,04	AM	C08	13,64
2.	SIM	C10	9,46	ATRS	C10	8,53	ATRS	C10	9,23	ATRS	C10	11,04
3.	ATRS	C10	6,89	SIM	C10	8,50	SIM	C10	8,55	RP	C09	8,47
4.	LP	C09	6,61	LP	C09	6,18	RP	C09	7,58	SIM	C10	8,03
5.	FS	C03	6,36	LP + HKTZ	C09	6,03	LP + HKTZ	C09	6,57	LP + HKTZ	C09	6,41
6.	LP + HKTZ	C09	5,82	RP	C09	6,01	LP	C09	5,94	LP	C09	5,43
7.	AT	C07	5,50	FS	C03	5,94	FS	C03	5,69	FS	C03	5,21
8.	RP	C09	4,47	AT	C07	4,78	LAC	C08	4,62	LAC	C08	4,92
9.	ISMN	C01	4,04	LAC	C08	4,27	AT	C07	4,05	AT	C07	3,55
10.	LAC	C08	3,99	ISMN	C01	3,43	ISMN	C01	2,95	RP + HKTZ	C09	3,03
11.	VR	C08	2,47	BIS	C07	2,17	BIS	C07	2,54	BIS	C07	2,79
12.	DXZ	C02	2,35	VR	C08	2,11	RP + HKTZ	C09	2,53	ISMN	C01	2,58
13.	CZ	C09	2,09	RP + HKTZ	C09	2,05	LS + HKTZ	C09	2,12	LS + HKTZ	C09	2,40
14.	PRF	C01	1,83	DXZ	C02	2,02	VR	C08	1,73	LS	C09	1,84
15.	IND	C03	1,80	LS + HKTZ	C09	1,82	LS	C09	1,64	IND	C03	1,66
16.	BIS	C07	1,77	IND	C03	1,75	PRF	C01	1,64	PRF	C01	1,47
17.	LS	C09	1,68	CZ	C09	1,75	IND	C03	1,61	FLU	C10	1,40
18.	CZ + HKTZ	C09	1,65	PRF	C01	1,70	DXZ	C02	1,61	VR	C08	1,27
19.	KTD	C03	1,51	CZ + HKTZ	C09	1,50	CZ	C09	1,45	DXZ	C02	1,23
20.	RP + HKTZ	C09	1,56	VS	C09	1,38	CZ + HKTZ	C09	1,30	CZ	C09	1,14
21.	VS	C09	1,33	KTD	C03	1,32	FLU	C10	1,24	CZ + HKTZ	C09	1,13
22.	MD	C01	1,28	LS	C09	1,17	KTD	C03	1,18	KTD	C03	0,95
23.	NIF	C08	1,15	MD	C01	1,02				AMI	C01	0,81
24.				FLU	C10	1,00						
Ukupno (%)		89,73		90,48			89,83			90,39		

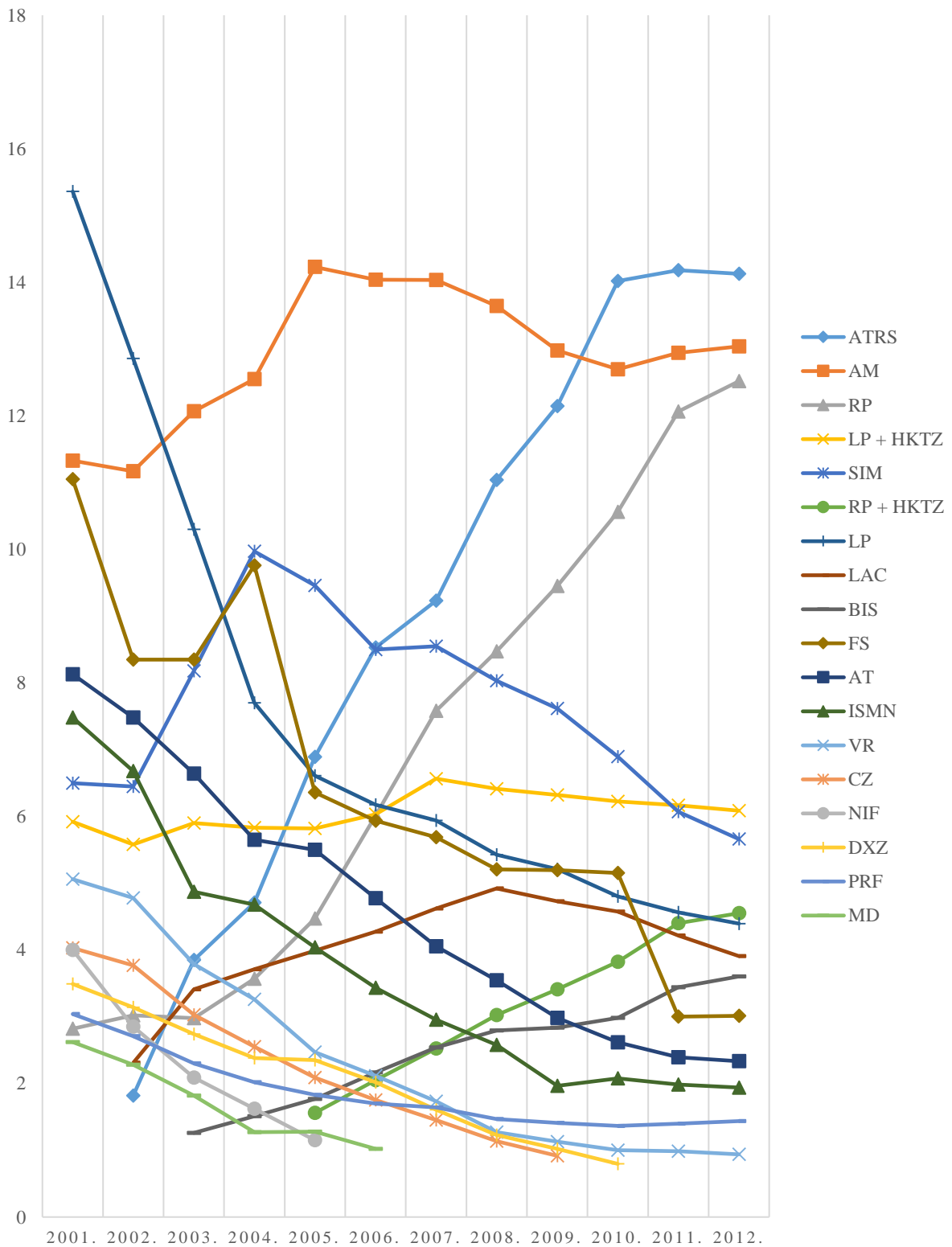
\*INN-generičko ime lijeka

Tablica 9. Lijekovi izdvojeni unutar DU90% segmenta i udio njihove potrošnje unutar skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, od 2009. do 2012. godine

Red. br.	2009.			2010.			2011.			2012.		
	INN*		%*	INN		%	INN		%	INN		%
1.	AM	C08	12,98	ATRS	C10	14,02	ATRS	C10	14,18	ATRS	C10	14,13
2.	ATRS	C10	12,14	AM	C08	12,70	AM	C08	12,94	AM	C08	13,04
3.	RP	C09	9,45	RP	C09	10,56	RP	C09	12,06	RP	C09	12,52
4.	SIM	C10	7,62	SIM	C10	6,90	LP + HKTZ	C09	6,17	LP + HKTZ	C09	6,08
5.	LP + HKTZ	C09	6,32	LP + HKTZ	C09	6,23	SIM	C10	6,07	SIM	C10	5,66
6.	LP	C09	5,21	FS	C03	5,15	LP	C09	4,56	RP + HKTZ	C09	4,55
7.	FS	C03	5,19	LP	C09	4,80	RP + HKTZ	C09	4,40	LP	C09	4,40
8.	LAC	C08	4,73	LAC	C08	4,58	LAC	C08	4,22	LAC	C08	3,91
9.	RP + HKTZ	C09	3,41	RP + HKTZ	C09	3,82	BIS	C07	3,44	BIS	C07	3,60
10.	AT	C07	2,98	BIS	C07	2,98	FS	C03	3,00	FS	C03	3,01
11.	BIS	C07	2,83	AT	C07	2,62	LS + HKTZ	C09	2,69	LS + HKTZ	C09	2,75
12.	LS + HKTZ	C09	2,50	LS + HKTZ	C09	2,58	AT	C07	2,39	AT	C07	2,33
13.	LS	C03	2,48	ISMN	C01	2,08	LS	C09	2,15	LS	C09	2,21
14.	ISMN	C10	1,96	LS	C09	1,99	ISMN	C01	1,99	IND	C03	2,05
15.	IND	C01	1,63	IND	C03	1,52	IND	C03	1,90	ISMN	C01	1,94
16.	FLU	C08	1,44	PRF	C01	1,37	NEB	C07	1,41	NEB	C07	1,58
17.	PRF	C02	1,41	FLU	C10	1,32	PRF	C01	1,40	PRF	C01	1,44
18.	VR	C09	1,13	VR	C08	1,00	FLU	C10	1,15	FLU	C10	1,09
19.	DXZ	C09	1,02	NEB	C07	0,88	VR	C08	0,98	VR	C08	0,94
20.	CZ + HKTZ	C03	0,92	TRA	C09	0,84	TRA	C09	0,87	TRA	C09	0,90
21.	CZ	C09	0,92	DXZ	C02	0,80	AMI	C01	0,83	AMI	C01	0,84
22.	KTD	C01	0,86	KTD	C03	0,80	KTD	C03	0,75	KTD	C03	0,74
23.	TRA	C09	0,79	AMI	C01	0,79						
24.												
Ukupno (%)			89,92	90,31			89,58			89,71		

\*INN-generičko ime lijeka

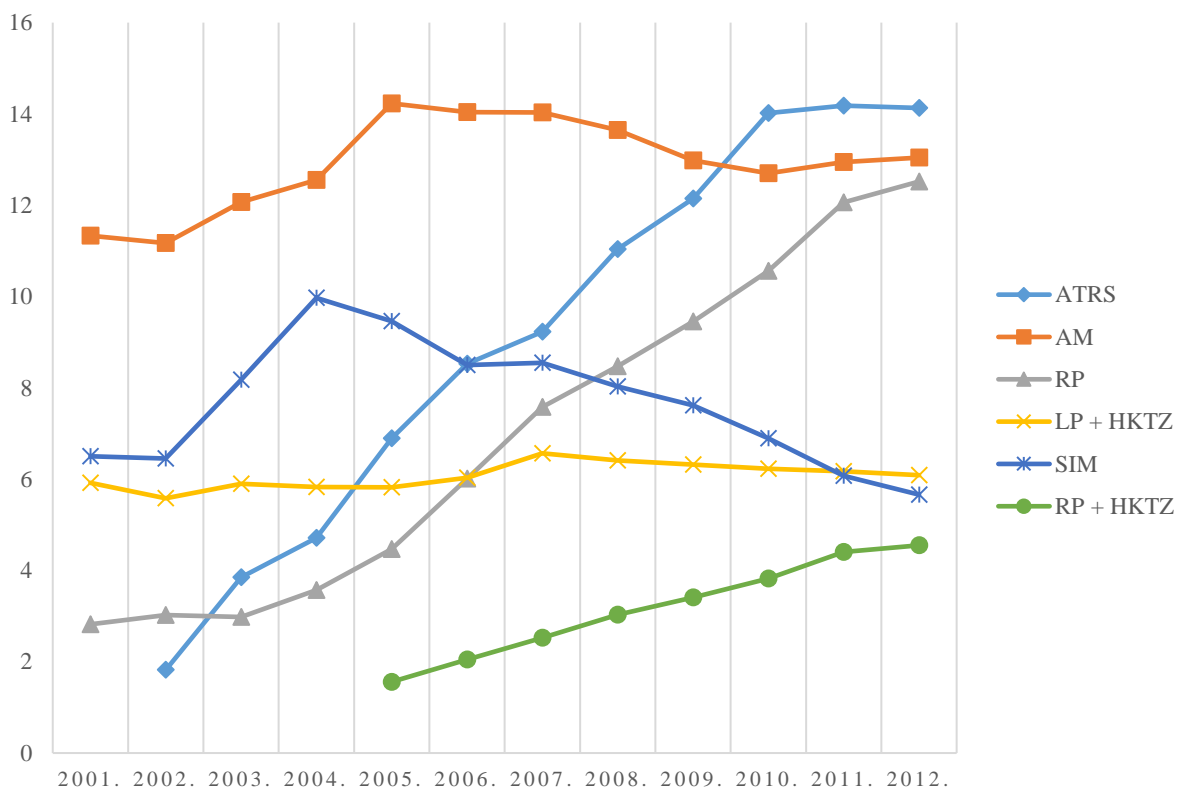
Grafikon 9. Trend potrošnje 18 najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova izdvojenih unutar DU90% segmenta iskazane udjelom njihove potrošnje unutar ATK skupine C, od 2001.-2012. godine



Trend izmjene 18 kardiovaskularnih lijekova, izdvojenih unutar DU90% segmenta po visini udjela njihove potrošnje iskazane brojem DDD/1000/dan unutar ATK skupine C, u razdoblju od 2001. – 2012. godine prikazan je na Grafikonu 9. Limit za prikaz lijekova na grafičkoj shemi je bio udjel od minimalno 1%. Zbog kompliciranog i pomalo nepreglednog grafičkog prikaza shema je razlomljena na tri zasebna prikaza po 6 lijekova s trendom njihove potrošnje zabilježenih kroz 12 godina vidljivih na Grafikonu 10, 11 i 12.

Grafikon 10. pokazuje 6 najpropisivanijih lijekova posljednje godine istraživanja, 2012. godine. Prva tri najzastupljenija lijeka (atorvastatin, amlodipin, ramipril) te kombinacija ramiprila s hidroklorotiazidom koja se pojavljuje tek 2005. godine, pokazuju uzlazni trend u odnosu na 2001. godinu. Simvastatin bilježi porast do 2004. godine te blaži pad prema kraju istraživanja, dok kombinacija lizinopрила s hidroklorotiazidom ostvaruje stabilan linearan tok.

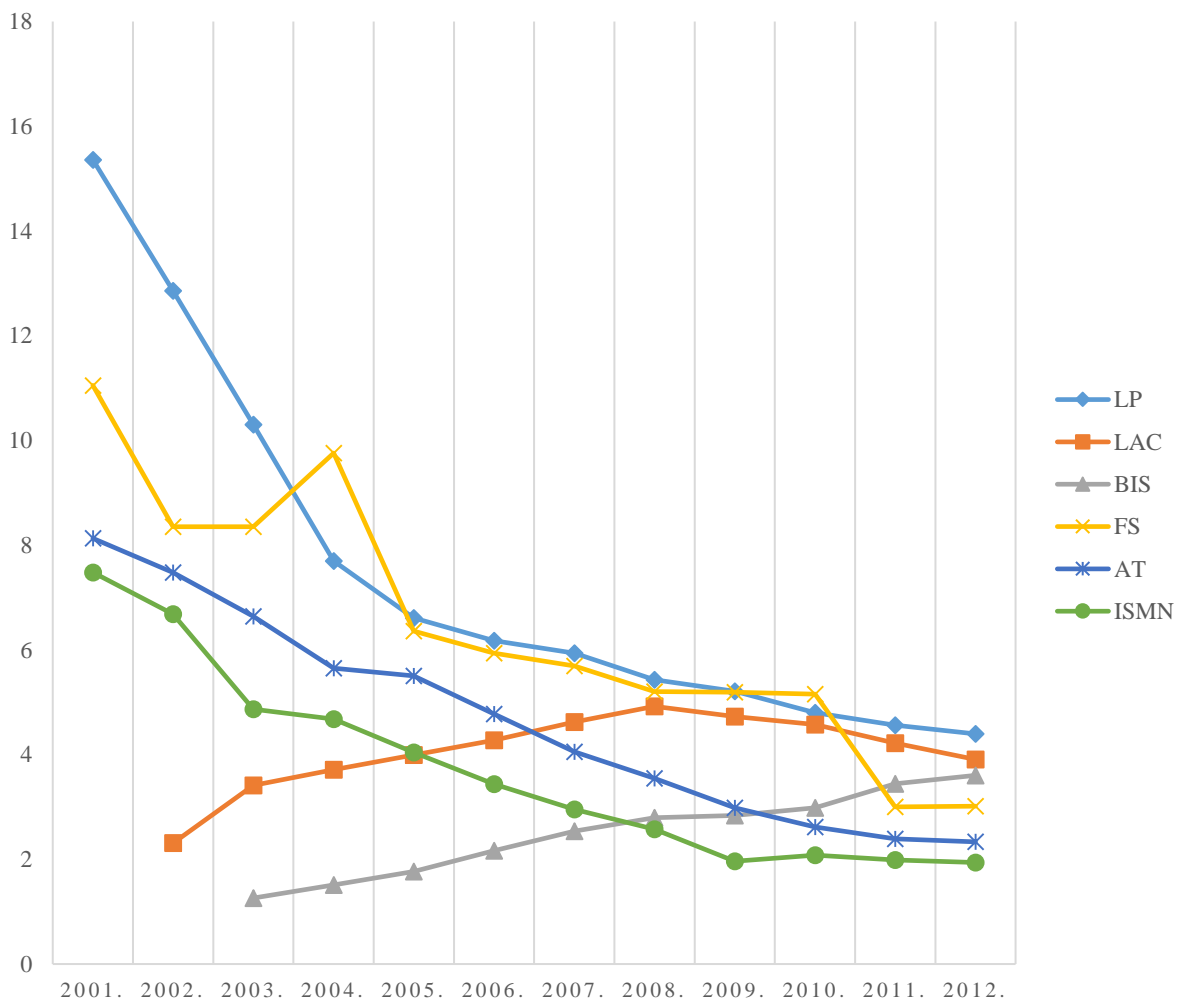
Grafikon 10. Potrošnja atorvastatina, amlodipina, ramiprila, lizinopрила s hidroklorotiazidom, simvastatina i ramiprila s hidroklorotiazidom iskazana udjelom njihove potrošnje unutar ATK skupine C, od 2001. do 2012. godine





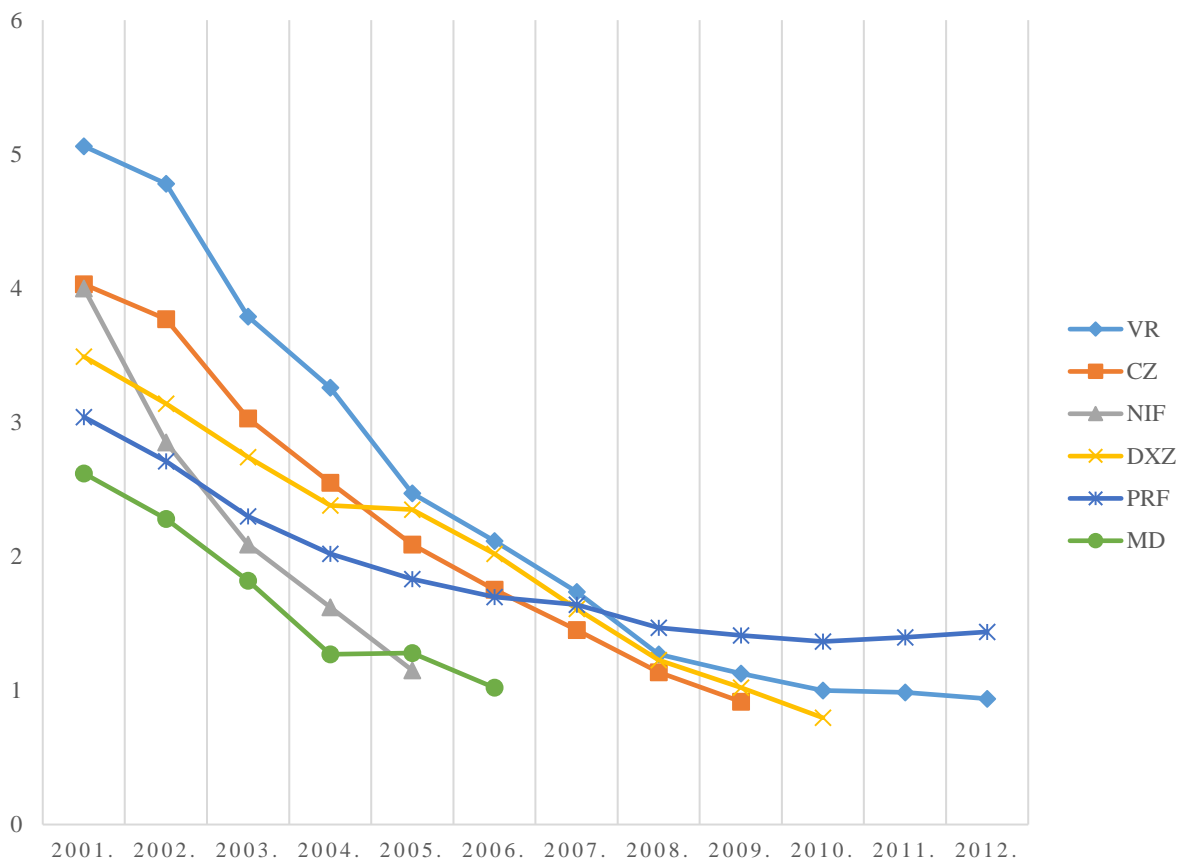
Grafikon 11. prikazuje sljedećih 6 kardiovaskularnih lijekova koji po udjelu ulaze u segment 90% najpropisivanijih izvanbolničkih lijekova 2012. godine. Četiri lijeka lizinopril, furosemid, atenolol i izosorbidmononitrat bilježe pad, od eksponencijalnog pada lizinoprila sa 15,4% na 4,4% do nešto blažeg, ali kontinuiranog pada atenolola i izosorbidmononitrata na svega 2% udjela. Lacidipin koji ulazi 2002. godine unutar DU90% segmenta te bisoprolol 2003. godine bilježe blago uzlazni tok s krajnjim porastom udjela na 4%.

Grafikon 11. Potrošnja lizinoprila, lacidipina, bisoprolola, furosemida, atenolola i izosorbidmonitrata iskazana udjelom njihove potrošnje unutar ATK skupine C, od 2001. do 2012. godine



Grafikon 12 pokazuje izražajne kontinuirane padove udjela lijekova unutar DU90% segmenta od kojih se verapamil i propafenon zadržavaju sve do 2012. godine s udjelom od 1 i 1,5% zauzimajući posljednja dva mjesta DU90% segmenta. Doksazosin je prisutan do 2010., a cilazapril do 2009. godine. Metildigoksin napušta segment 2006., a nifedipin već 2005. godine.

Grafikon 12. Potrošnja verapamila, cilazaprila, nifedipina, doksazosina, propafenona i metildigoksin iskazana udjelom njihove potrošnje unutar ATK skupine C, od 2001. do 2012. godine



Tablica 10. Broj lijekova unutar DU90% segmenta, udio lijekova DU90% segmenta unutar skupine C te ukupni broj lijekova ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, od 2001. do 2012. godine

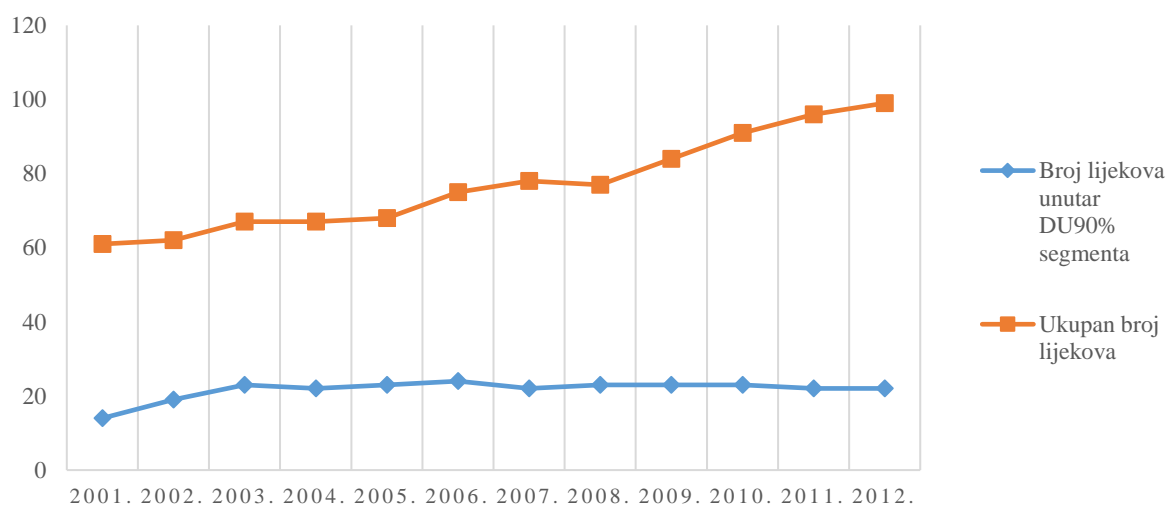
	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
Broj lijekova unutar DU90% segmenta	14	19	23	22	23	24	22	23	23	23	22	22
Osnovna lista lijekova	jedinstvena Lista lijekova					64	65	64	64	70	73	76
Dopunska lista lijekova						11	13	13	20	21	23	23
Ukupni broj lijekova skupine C	61	62	67	67	68	75	78	77	84	91	96	99
Udio (%)	23,0	30,6	34,3	32,8	33,8	32,0	28,2	29,9	27,4	25,3	22,9	22,2

Naputak

Izvanbolnička potrošnja – lijekovi koji se izdaju na recept i nalaze se na Listi lijekova HZZO-a u pojedinoj godini.

Broj lijekova ATK skupine C koji se nalaze unutra DU90% segmenta u razdoblju od 2001. do 2012. godine prikazan je u Tablici 10 te na Grafikonu 13. Do 2006. godine HZZO formira i objavljuje jedinstvenu Listu lijekova dostupnih u Hrvatskoj u okviru zdravstvenog sustava. Od 2006. godine prisutne su dvije odvojene liste, Osnovna i Dopunska lista lijekova. Broj kardiovaskularnih lijekova unutar segmenta u promatranom razdoblju povećava se za 36,4%, a ukupan broj kardiovaskularnih lijekova prisutnih na Listama lijekova za 38,4%.

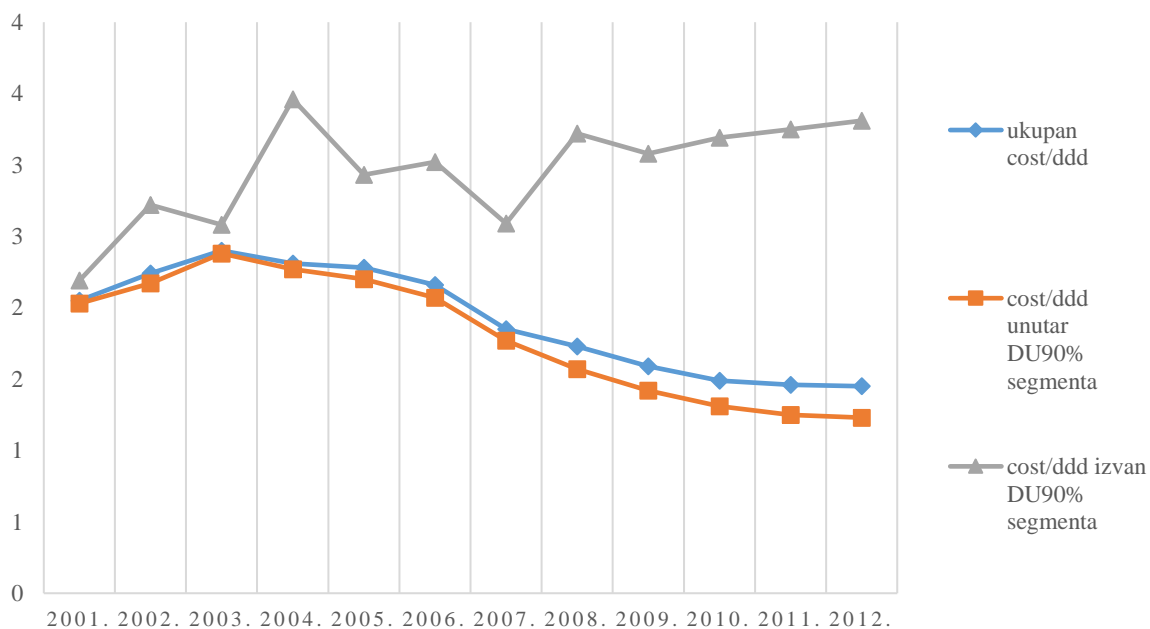
Grafikon 13. Broj lijekova unutar DU90% segmenta ATK skupine C i ukupni broj lijekova ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, od 2001. do 2012. godine



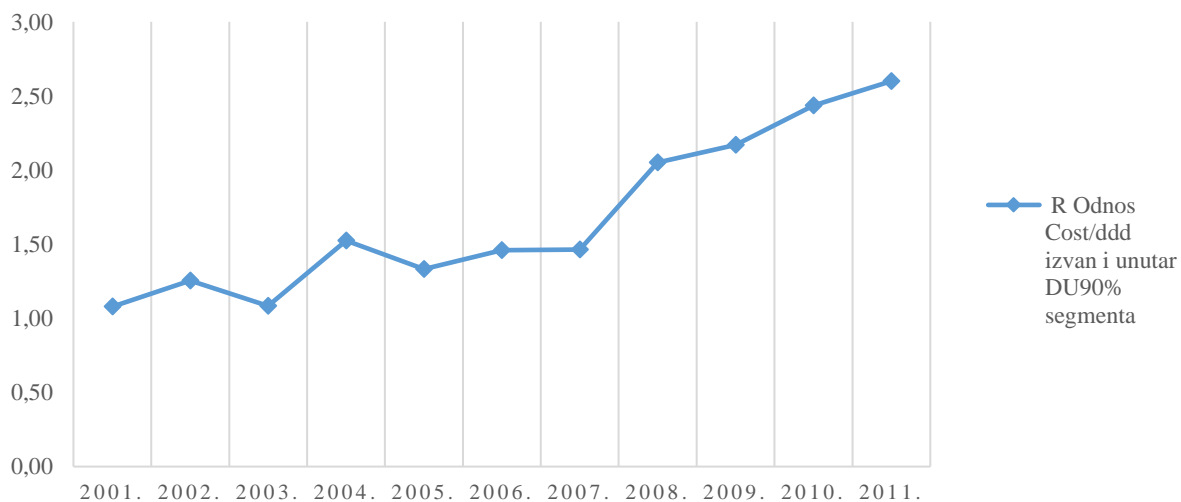
### 5.3. Indikatori racionalnosti propisivanja kardiovaskularnih lijekova

Indikatori racionalnosti propisivanja kardiovaskularnih lijekova tijekom dvanaestogodišnjeg razdoblja prikazani su u Tablici 11 te na Grafikonu 14 i 15. Ukupni trošak po DDD iskazan u kunama kao i trošak po DDD unutar DU90% segmenta se smanjuju dok se trošak po DDD izvan DU90% segmenta te odnos troška izvan i unutar DU90% segmenta za lijekove glavne ATK skupine C povećava.

Grafikon 14. Trošak po definiranoj dnevnoj dozi (cost/ddd) iskazan u kunama unutar DU90% segmenta, izvan DU90% segmenta i ukupni cost/ddd za lijekove glavne ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, od 2001. do 2012. godine



Grafikon 15. Odnos troška po definiranoj dnevnoj dozi cost/ddd iskazan u kunama izvan i unutar DU90% segmenta za lijekove glavne ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, od 2001. do 2012. godine



Tablica 11. Trošak po definiranoj dnevnoj dozi (cost/ddd) iskazan u kunama unutar DU90% segmenta, izvan DU90% segmenta i ukupni cost/ddd za lijekove glavne ATK skupine C – pripravci za kardiovaskularni sustav, od 2001. do 2012. godine

	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
Ukupni <i>cost/ddd</i>	2,05	2,24	2,4	2,31	2,28	2,16	1,85	1,73	1,59	1,49	1,46	1,45
<i>Cost/ddd</i> unutar DU90% segmenta	2,03	2,17	2,38	2,27	2,2	2,07	1,77	1,57	1,42	1,31	1,25	1,23
<i>Cost/ddd</i> izvan DU90% segmenta	2,19	2,72	2,58	3,46	2,93	3,02	2,59	3,22	3,08	3,19	3,25	3,31
R Odnos <i>Cost/ddd</i> izvan i unutar DU90% segmenta	1,08	1,25	1,08	1,52	1,33	1,46	1,46	2,05	2,17	2,44	2,60	2,69

Naputak

Izvanbolnička potrošnja – lijekovi koji se izdaju na recept i nalaze se na Listi lijekova HZZO-a u pojedinoj godini.

## 5.4. Morbiditet zagrebačke populacije od kardiovaskularnih bolesti

Broj oboljelih i liječenih od kardiovaskularnih bolesti i stopa na 100.000 stanovnika, odnosno njihov trend kroz dvanaestogodišnje razdoblje istraživanja prikazani su kao indirektni pokazatelji kvalitete propisivanja kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu u Tablici 12 i 13. U Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ unutar Službe za javno zdravstvo gdje je istraživanje i provedeno, prema Zakonu o službenoj statistici i Godišnjem provedbenom planu statističkih aktivnosti, prikupljaju se i agregiraju u Bazi hospitalizacija podaci o liječenju bolesnika unutar bolničkog sustava. U Gradu Zagrebu u razdoblju od 2001. do 2012. godine broj osoba oboljelih od kardiovaskularnih bolesti i liječenih u bolnicama Grada Zagreba pokazuje trend kontinuiranog smanjenja uz blaže oscilacije u pojedinim promatranim godinama. Najviše stope hospitalizacija bile su na početku istraživanja, 2001. godine, s ponovnim porastom 2006. i 2009. godine. Najniži broj hospitalizacija realiziran je 2004. i 2005. godine s manje od 10.000 hospitaliziranih. Ukupan broj hospitalizacija od 2001. do 2012. godine smanjen je za 15,99%.

Smanjenje svih analiziranih skupina bolesti grafički prikazuje Grafikon 16. Najviše se smanjuje broj hospitalizacija za skupinu cerebrovaskularnih bolesti (I60-I69) za 37,91% zatim 32,58% kod ateroskleroze (I70), 27,50% kod ishemičnih bolesti srca (I20-I25) i 23,26% kod hipertenzivnih bolesti srca (I10-I13) (102). Najmanje smanjenje broja hospitaliziranih osoba od 4,13% zabilježeno je kod insuficijencije srca (I50). S druge strane najveći udio hospitalizacija od kardiovaskularnih bolesti odnosio se na ishemične bolesti srca (27,3%) koje zajedno sa cerebrovaskularnim bolestima čine polovicu svih hospitaliziranih bolesnika. Iskazane stope hospitalizacija pogodne su za usporedbu sa ostalim europskim zemljama što će biti prikazano u poglavlju diskusija.

Tablica 12. Broj oboljelih\* od kardiovaskularnih bolesti liječeni u bolnicama Grada Zagreba od 2001. do 2012. godine

Dijagnoza - MKB-10	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
	Broj											
Hipertenzivne bolesti srca I10 – I13	778	628	851	713	587	604	521	746	876	571	615	597
Ishemične bolesti srca I20 – I25	3.542	3.172	3.331	2.649	2.466	2.767	2.676	2.742	3.120	3.151	3.175	2.568
Cerebrovaskularne bolesti I60 – I69	2.738	2.476	2.144	1.942	2.176	2.343	2.012	2.140	2.231	2.117	1.740	1.700
Insuficijencija srca I50	557	510	491	495	411	496	462	550	561	495	540	534
Ateroskleroza I70	485	441	397	350	345	456	459	369	323	356	390	327
Ostale bolesti cirkulacijskog sustava	3.974	3.899	4.049	3.730	3.908	4.205	4.056	4.030	4.438	4.168	4.613	4.417
Ukupno kardiovaskularne bolesti	12.074	11.126	11.263	9.879	9.893	10.871	10.186	10.577	11.549	10.858	11.073	10.143

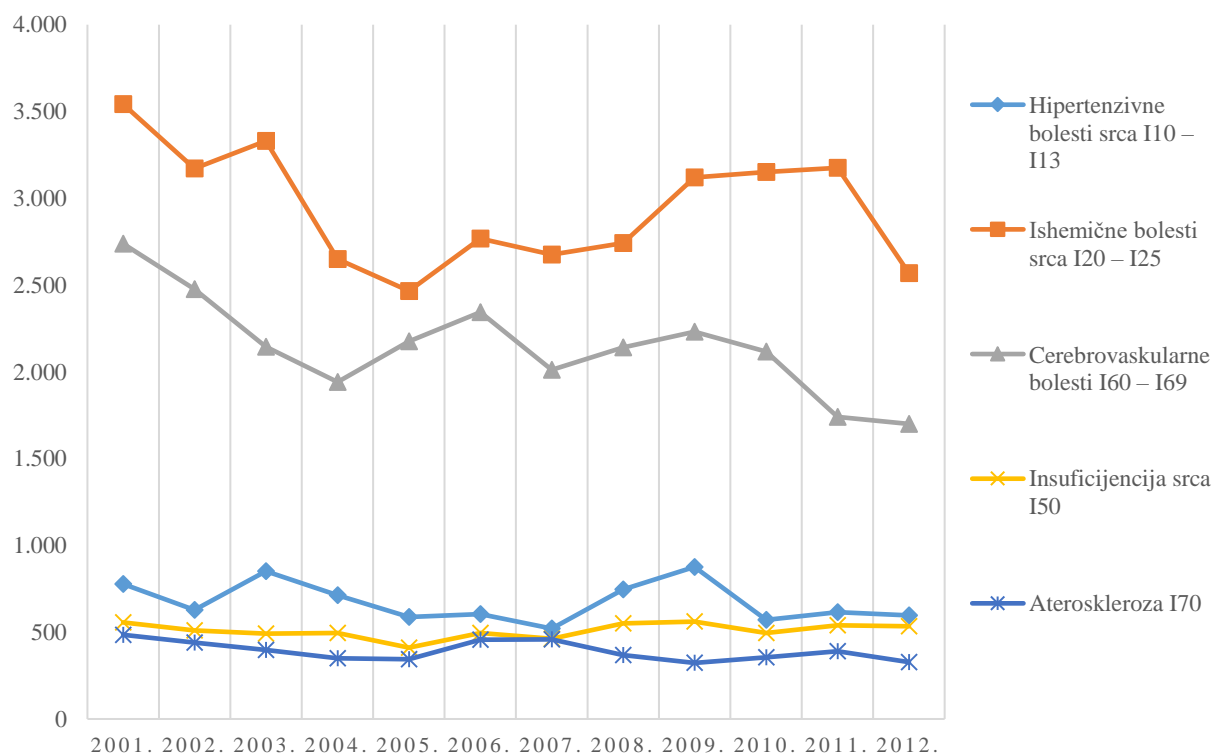
\*osobe s prebivalištem u gradu Zagrebu



Tablica 12. Broj oboljelih od bolesti kardiovaskularnog sustava liječenih u bolnicama Grada Zagreba od 2001. do 2012. godine – nastavak

Dijagnoza - MKB-10	MIN	MAX	AS	SD	Udio (%)
Hipertenzivne bolesti srca I10 – I13	521	876	674	115,9	6,2
Ishemične bolesti srca I20 – I25	2.466	3.542	2.947	342,1	27,3
Cerebrovaskularne bolesti I60 – I69	1.700	2.738	2.147	290,8	19,9
Insuficijencija srca I50	411	561	509	43,7	4,7
Ateroskleroza I70	323	485	392	56,0	3,6
Ostale bolesti cirkulacijskog sustava	3.730	4.613	4.124	256,9	38,2
Ukupno kardiovaskularne bolesti	9.879	12.074	10.791	682,0	100,0

Grafikon 16. Broj oboljelih od bolesti kardiovaskularnog sustava liječenih u bolnicama Grada Zagreba od 2001. do 2012. godine po skupinama



Tablica 13. Stopa oboljelih\* od kardiovaskularnih bolesti liječenih u bolnicama Grada Zagreba od 2001. do 2012. godine na 100.000 stanovnika

Dijagnoza – MKB-10	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
	Stopa na 100.000 stanovnika											
Hipertenzivne bolesti srca I10 – I13	99,9	80,6	109,2	91,5	75,3	77,5	66,9	95,7	112,4	73,3	77,8	75,6
Ishemične bolesti srca I20 – I25	454,6	407,1	427,5	340,0	316,5	355,1	343,5	351,9	400,4	404,4	401,9	325,1
Cerebrovaskularne bolesti I60 – I69	351,4	317,8	275,2	249,2	279,3	300,7	258,2	274,7	286,3	271,7	220,2	215,2
Insuficijencija srca I50	71,5	65,5	63,0	63,5	52,8	63,7	59,3	70,6	72,0	63,5	68,4	67,6
Ateroskleroza I70	62,2	56,6	51,0	44,9	44,3	58,5	58,9	47,4	41,5	45,7	49,4	41,4
Ostale bolesti cirkulacijskog sustava	510,0	500,4	519,7	478,7	501,6	539,7	520,6	517,2	569,6	534,9	583,9	559,1
Ukupno kardiovaskularne bolesti	1.549,6	1.428,0	1.445,6	1.267,9	1.269,7	1.395,2	1.307,3	1.357,5	1.482,3	1.393,6	1.401,6	1.283,9

\*osobe s prebivalištem u Gradu Zagrebu

Tablica 13. Stopa oboljelih\* od kardiovaskularnih bolesti liječenih u bolnicama Grada Zagreba od 2001. do 2012. godine na 100.000 stanovnika – nastavak

Dijagnoza – MKB-10	MIN	MAX	AS	SD	Udio (%)
Hipertenzivne bolesti srca I10 – I13	66,9	112,4	86,3	15,0	6,2
Ishemične bolesti srca I20 – I25	316,5	454,6	377,3	44,1	27,3
Cerebrovaskularne bolesti I60 – I69	215,2	351,4	275,0	38,1	19,9
Insuficijencija srca I50	52,8	72,0	65,1	5,5	4,7
Ateroskleroza I70	41,4	62,2	50,1	7,2	3,6
Ostale bolesti cirkulacijskog sustava	478,7	583,9	528,0	30,8	38,2
Ukupno kardiovaskularne bolesti	1.267,9	1.549,6	1.381,9	88,6	100,0

\*osobe s prebivalištem u Gradu Zagrebu

## 5.5. Mortalitet zagrebačke populacije od kardiovaskularnih bolesti

Broj umrlih osoba od kardiovaskularnih bolesti i stopa umrlih na 100.000 stanovnika u Gradu Zagrebu, jednako kao i broj hospitaliziranih osoba zbog kardiovaskularnih bolesti odnosno njihov trend kroz dvanaestogodišnje razdoblje istraživanja, ukazuju kao indirektan pokazatelj kvalitetu propisivanja kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu. Podatci o mortalitetu dio su Mortalitetne baze Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, pri čemu se analize godišnje provode na razini Hrvatske. Za potrebe ovog istraživanja ustupljeni su te analizirani podaci za Grad Zagreb u statusu jedne od 21 županije Republike Hrvatske.

U Gradu Zagrebu u razdoblju od 2001. do 2012. godine broj osoba umrlih od kardiovaskularnih bolesti, prikazan u Tablici 14 te na Grafikonu 17, pokazuje trend postepenog smanjenja uz malene oscilacije (SD=155). Najviši broj umrlih bio je kao i kod hospitalizacija na početku istraživanja, 2001. godine, a najniži također simetrično broju hospitalizacija 2004. godine kao i na samom završetku istraživanja, 2012. godine. Ukupan broj umrlih od 2001. do 2012. godine smanjen je za 10,33%.

Za razliku od broja hospitaliziranih osoba oboljelih od kardiovaskularnih bolesti gdje je smanjenje evidentno kod svih skupina bolesti broj umrlih ne smanjuje se kod svih skupina bolesti. Najviše se smanjuje broj umrlih od insuficijencije srca (I50) za 39,67%, zatim od

ateroskleroze (I70) za 14,29% i cerebrovaskularnih bolesti (I60 – I69) za 12,10%. Nasuprot tome broj umrlih od hipertenzivnih bolesti srca (I10 – I13) povećava se za punih 40%, a neznatno kod ishemičnih bolesti srca (I20 – I25) za svega 1,63%.

S druge strane najveći udio umrlih od kardiovaskularnih bolesti odnosio se upravo na ishemične bolesti srca (37,0%) koje zajedno sa cerebrovaskularnim bolestima čine dvije trećine svih umrlih bolesnika. Iskazane stope umrlih od bolesti kardiovaskularnog sustava, prikazane u Tablici 15, pogodne su za usporedbu sa ostalim europskim zemljama.

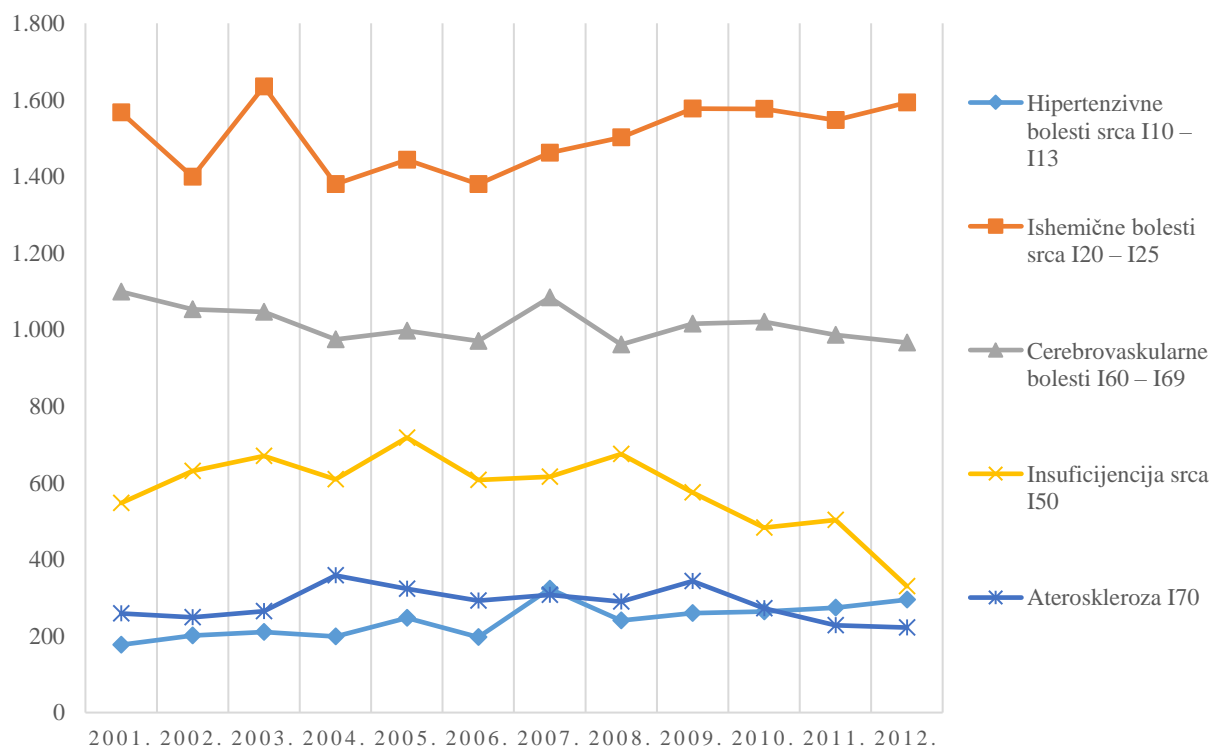
Tablica 14. Broj umrlih zbog kardiovaskularnih bolesti osoba s prebivalištem u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine

Dijagnoza – MKB-10	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
	Broj											
Hipertenzivne bolesti srca I10 – I13	177	201	210	199	247	197	323	240	260	264	274	295
Ishemične bolesti srca I20 – I25	1.567	1.399	1.635	1.380	1.443	1.380	1.462	1.502	1.577	1.576	1.547	1.593
Cerebrovaskularne bolesti I60 – I69	1.099	1.053	1.046	974	997	970	1.084	961	1.015	1.020	986	966
Insuficijencija srca I50	547	631	670	609	718	607	616	675	575	483	503	330
Ateroskleroza I70	259	249	265	358	323	292	307	290	343	272	228	222
Ostale bolesti cirkulacijskog sustava	619	629	438	305	344	610	464	372	355	383	405	421
Ukupno kardiovaskularne bolesti	4.268	4.162	4.264	3.825	4.072	4.056	4.256	4.040	4.125	3.998	3.943	3.827

Tablica 14. Broj umrlih zbog kardiovaskularnih bolesti osoba s prebivalištem u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine – nastavak

Dijagnoza – MKB-10	MIN	MAX	AS	SD	Udio (%)
Hipertenzivne bolesti srca I10 – I13	177	323	241	44,7	5,9
Ishemične bolesti srca I20 – I25	1.380	1.635	1.505	89,8	37,0
Cerebrovaskularne bolesti I60 – I69	961	1.099	1.014	47,1	24,9
Insuficijencija srca I50	330	718	580	104,7	14,3
Ateroskleroza I70	222	358	284	43,1	7,0
Ostale bolesti cirkulacijskog sustava	305	629	445	113,2	10,9
Ukupno kardiovaskularne bolesti	3.825	4.268	4.070	155,0	100,0

Grafikon 17. Broj umrlih od bolesti kardiovaskularnog sustava s prebivalištem u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine po skupinama



Tablica 15. Stopa umrlih od bolesti kardiovaskularnog sustava s prebivalištem u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine na 100.000 stanovnika

Dijagnoza - MKB-10	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
	Stopa na 100.000 stanovnika											
Hipertenzivne bolesti srca I10 – I13	22,7	25,8	27,0	25,5	31,7	25,3	41,5	30,8	33,4	33,9	34,7	37,3
Ishemične bolesti srca I20 – I25	201,1	179,6	209,8	177,1	185,2	177,1	187,6	192,8	202,4	202,3	195,8	201,6
Cerebrovaskularne bolesti I60 – I69	141,1	135,1	134,2	125,0	128,0	124,5	139,1	123,3	130,3	130,9	124,8	122,3
Insuficijencija srca I50	70,2	81,0	86,0	68,3	92,2	77,9	79,1	86,6	73,8	62,0	63,7	41,8
Ateroskleroza I70	33,2	32,0	34,0	45,9	41,5	37,5	39,4	37,2	44,0	34,9	28,9	28,1
Ostale bolesti cirkulacijskog sustava	79,4	80,7	56,2	39,1	44,2	78,3	59,6	47,7	45,6	49,2	51,3	53,3
Ukupno kardiovaskularne bolesti	547,8	534,2	547,9	490,9	522,6	520,6	546,2	518,5	529,4	513,1	499,1	484,4

Tablica 15. Stopa umrlih od bolesti kardiovaskularnog sustava s prebivalištem u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine na 100.000 stanovnika – nastavak

Dijagnoza – MKB-10	MIN	MAX	AS	SD	Udio (%)
Hipertenzivne bolesti srca I10 – I13	22,7	41,5	30,8	5,7	5,9
Ishemične bolesti srca I20 – I25	177,1	209,8	192,7	11,2	37,0
Cerebrovaskularne bolesti I60 – I69	122,3	141,1	129,9	6,3	24,9
Insuficijencija srca I50	41,8	92,2	73,5	13,7	14,1
Ateroskleroza I70	28,1	45,9	36,4	5,6	7,0
Ostale bolesti cirkulacijskog sustava	39,1	80,7	57,0	14,6	10,9
Ukupno kardiovaskularne bolesti	484,4	547,9	521,2	21,6	100,0



## 6. Rasprava

## 6. Rasprava

Ukupna potrošnja kardiovaskularnih lijekova iskazana brojem DDD/1000/dan 2012. godine (325,26 DDD/1000/dan) manja je u odnosu na 2001. godinu (391,48 DDD/1000/dan). Tijekom dvanaestogodišnjeg perioda istraživanja potrošnja kardiovaskularnih lijekova postepeno raste do 2008. godine kada postiže najviše vrijednosti (456,47 DDD/1000/dan ) te počinje strmo opadati do najnižih vrijednosti 2012. godine.

Ukupna potrošnja kardiovaskularnih lijekova iskazana troškom u kunama također je manja 2012. godine (33.438.096 kn) u odnosu na 2001. godinu (47.963.076 kn). Tijekom dvanaestogodišnjeg perioda istraživanja potrošnja kardiovaskularnih lijekova iskazana u kunama uz blaže oscilacije raste do 2006. godine kada postiže najviše vrijednosti (61.264.447 kn) te strmo opada do najnižih vrijednosti 2012. godine.

Uz produženi životni vijek stanovnika Grada Zagreba i zadržan dominantan udio kardiovaskularnih bolesti populacije u promatranom razdoblju pad izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C iskazane indikatorima, brojem DDD/1000/dan i troškom u kunama ukazuje na porast racionalnosti propisivanja kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu u promatranom razdoblju (8).

### 6.1. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama

Prvi specifični cilj ovog istraživanja je utvrditi raspodjelu izvanbolničke potrošnje lijekova po podskupinama ATK skupine C u Gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine. Potrošnja je za sve podskupine iskazana putem dva indikatora: brojem DDD/1000/dan i troškom u kunama.

### 6.1.1. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana brojem DDD/1000/dan

Unutar ATK skupine C (pripravci za kardiovaskularni sustav), najveći udjel u potrošnji pokazuju lijekovi koji djeluju na reninangiotenzinski sustav – C09 (31,99%) te blokatori kalcijevih kanala – C08 (20,89%) što čini više od polovice potrošnje kardiovaskularnih lijekova. Najveće promjene dogodile su se u skupini hipolipemika – C10 čija je potrošnja porasla od 2001. do 2012. godine za 51,66% s 34,58 na 75,58 DDD/1000/dan iako je najviše vrijednosti dosegla 2008. godine. Najveće smanjenje potrošnje od 70,16% zabilježeno je u skupini C01 – pripravci s učinkom na srce. Najmanje promjene tijekom promatranog razdoblja, ako isključimo skupinu C05 lijekova sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje čiji je udio u potrošnji od 0,07% zanemariv pokazuje skupina C07 – blokatori betaadnergičkih receptora sa smanjenjem potrošnje od 14,10%.

Analizom potrošnje kardiovaskularnih lijekova izraženom brojem DDD/1000/dan evidentirane su sljedeće promjene unutar pojedinih skupina. Lijekovi s djelovanjem na srce, skupina C01 čiji udio u ukupnoj potrošnji kardiovaskularnih lijekova iznosi 8,30% istaknula se s najveći smanjenjem potrošnje od 70,16% i kontinuiranim padom s 56,00 na 16,71 DDD/1000/dan.

Skupina lijekova s djelovanjem na povišeni krvni tlak – C02, skupina je s najmanjim udjelom od 2,17% i padom potrošnje od 59,91% s 13,17 na 5,28 DDD/1000/dan.

Diuretici (C03) u ukupnoj potrošnji sudjeluju s 10,36% udjela i u razdoblju od 2001. do 2012. godine bilježe pad potrošnje za 64,27% s 59,25 na 21,17 DDD/1000/dan.

Skupinu C04 čine periferni vazodilatatori, skupina supstancija koje se primjenjuju s idejom da će povećati protok krvi u perifernim tkivima zahvaćenim ishemijom pa čak selektivno i cerebralni protok (77). Farmakoterapijski priručnici naglašavaju kako je djelovanje vazodilatatora u perifernoj vaskularnoj bolesti posve nesigurno i nedokazano. Primjer nekih od supstancija je i pomodni ekstrakt biljke Ginkgo biloba. Shodno navedenom i uz činjenicu kako se neki niti ne nalaze na Listi lijekova HZZO-a koji se izdaju na recept odnosno unutar 90% najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova (pentoksifilin) nisu uključeni u analizu ovog istraživanja.

Skupinu C05 čine vazoprotektivi. Praktički ni jedna supstancija te skupine nema klinički dokazan učinak, a mnoge od njih čak niti farmakološki. U načelu se primjenjuju kao lokalni

pripravci (77). Predstavnicima su antihemoroidalije za lokalanu primjenu, lijekovi za antivarikoznu terapiju (heparin) i lijekovi koji stabiliziraju kapilare. U promatranom dvanaestogodišnjem periodu istraživanja u pojedinim godinama neki od predstavnika skupine nalaze se na Listi lijekova HZZO-a koji se izdaju na recept iako su njihovi udjeli minimalni. Pod rezultatima su navedene vrijednosti potrošnje ove skupine izražene i indikatorom DDD/1000/dan (0,07%) i troškom u kunama (0,77%) s naglaskom kako nemaju značajniju ulogu na tumačenje obrazaca potrošnje cjelokupne skupine kardiovaskularnih lijekova.

ATK klasifikacija nema C06 podskupine.

Blokatori betaadrenrgičkih receptora (C07) stabilna su skupina s udjelom od 8,49% u ukupnoj potrošnji kardiovaskularnih lijekova i smanjenjem potrošnje od 14,10% (s 33,82 na 29,05 DDD/1000/dan).

Blokatori kalcijevih kanala (C08) čine petinu svih kardiovaskularnih lijekova propisanih na recept (20,89%). Uz povremene pikove 2003. i 2008. godine i blage poraste 2012. godine bilježe pad za 25,97% s 82,64 na 61,18 DDD/1000/dan.

Lijekovi s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav (C09) sudjeluju s najvećim udjelom u izvanbolničkoj potrošnji kardiovaskularnih lijekova. Iako je u skupini C09 ukupni porast potrošnje svega 6,67% (s 112,02 na 120,03 DDD/1000/dan) skupina pokazuje veliku varijabilnost potrošnje s porastom do 2008. godine na 154,09 DDD/1000/dan i izrazitim padom potrošnje u narednim godinama.

Hipolipemici (C10) u značajan udjel u potrošnji od 17,73% ističu se kao skupina s naglim porastom od 2002. godine do 2008. godine s 32,90 na 95,49 DDD/1000/dan i postepenim padom na još uvijek visoke vrijednosti od 75,58 DDD/1000/dan.

### 6.1.2. Raspodjela izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazana troškom u kunama

Unutar ATK skupine C (pripravci za kardiovaskularni sustav), najveći udjel u potrošnji iskazanoj troškom u kunama pokazuju lijekovi koji djeluju na reninangiotenzinski sustav – C09 (34,23%) i lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi – C10 (24,85%), što čini više od polovice potrošnje kardiovaskularnih lijekova. Najveće promjene dogodile su se upravo u te dvije navedene skupine. Potrošnja lijekova koji djeluju na reninangiotenzinski sustav od 2001.

do 2012. godine pala je za 28,52%, a hipolipemika za 29,45% uz velike oscilacije i prvobitan rast s najvišim vrijednostima 2006. godine (skupina C09, 21.656.091kn) i 2005. godine (skupina C10, 15.477.779kn). Najveće i kontinuirano smanjenje potrošnje za 78,24% (4.759.770 kn) zabilježeno je u skupini C01 – pripravci s učinkom na srce. Najmanje promjene tijekom promatranog razdoblja pokazuju diuretici, skupina s ujedno najmanjim udjelom u potrošnji (3,28%) i kontinuiranim smanjenjem potrošnje za 30,27% (538.742 kn). Porast potrošnje za 11,81% pokazuje skupina blokatora betaadrenergičkih receptora – C07 uz isključenje skupine C05 – lijekova sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje čiji je udio u potrošnji od 0,77% zanemariv.

Analizom potrošnje kardiovaskularnih lijekova izraženom troškom u kunama evidentirane su sljedeće promjene unutar pojedinih skupina. Lijekovi s djelovanjem na srce – C01 čiji udio u ukupnoj potrošnji kardiovaskularnih lijekova iznosi 6,24% ističu se s najvećim smanjenjem potrošnje za 78,24% i kontinuiranim i značajnim padom troška s 6.083.782 kn na 1.324.012 kn.

Antihipertenzivi, C02 skupina, u potrošnji financijski sudjeluju s 4,83% i postepenim padom troška u promatranom razdoblju za 51,42% s 3.694.664 kn na 1.794.822 kn.

Diuretici (C03) u ukupnoj potrošnji sudjeluju s najmanjim udjelom od 3,28% i u razdoblju od 2001. do 2012. godine bilježe pad troška za 30,27% s 1.779.976 kn na 1.241.234 kn uz blaži porast između 2005. do 2008. godine.

Skupine C04, C05 i C06 ne ulaze u analizu potrošnje (tumačenje u poglavlju 6.1.1.).

Blokatori betaadrenergičkih receptora, skupina C07 s udjelom od 9,48% u ukupnoj potrošnji kardiovaskularnih lijekova, jedini bilježe porast troška 2012. godine za 11,81% (s 3.320.817 kn na 3.765.671kn) uz značajnu elevaciju od 2005. do 2010.godine i najviše vrijednosti od 6.114.243kn.

Blokatori kalcijevih kanala – C08 čine 16,70% troška svih kardiovaskularnih lijekova propisanih na recept. Uz porast do 2006. godine (10.643.652kn) bilježe pad troška za 43,30% s 8.164.618kn na 4.629.509kn.

Lijekovi s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav (C09) sudjeluju s najvećim udjelom od 34,23% u izvanbolničkoj potrošnji kardiovaskularnih lijekova izraženom troškom u kunama. Iako u skupini C09 ukupni pad troška iznosi 28,52% (s 16.356.480 kn na 11.691.449kn) skupina pokazuje najveću varijabilnost potrošnje s porastom do 2006. godine na najvišu vrijednost od 21.656.091kn i značajnim padom troška u narednim godinama.

Hipolipemici (C10) također imaju značajan financijski udjel u potrošnji od 24,85% s sukladnim obrascem potrošnje kao i skupina reninangiotenzinskih lijekova: pad troška za 29,45% (s 11.688.294kn na 8.245.651kn), velikom varijabilnošću potrošnje s porastom do 2005. godine na najvišu vrijednost 15.477.779kn i značajnim padom troška u narednim godinama.

### 6.1.3. Usporedba izvanbolničke potrošnje lijekova ATK skupine C po podskupinama iskazane troškom u kunama i brojem DDD/1000/dan

Zbog analize potrošnje kroz duži niz godina tijekom kojega dolazi do izmjena cijena pojedinih lijekova, što ujedno rezultira i varijacijama u trošku cijele podskupine, računani su dodatni indikatori – trošak u kunama po DDD (*cost/DDD*), prikazani u Tablici 6. Dok tržišni aspekti utječu na visinu cijena samih lijekova, uvođenje većeg broja generičkih lijekova nižih cijena na Liste lijekova HZZO-a i donošenje niza pravilnika (Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko, Pravila uspostavljanja i provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja, Pravilnik o uvjetima i načinu provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja, Pravilnik o postupku, uvjetima i načinu utvrđivanja prava na plaćanje premije dopunskog zdravstvenog osiguranja iz državnog proračuna, Odluka o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova iz odluke o utvrđivanju liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje) stvaraju temelje za modificiranjem potrošnje podskupina (42, 43, 44, 60, 103, 104, 105). Iako je prikaz ukupnog troška u kunama važan radi isticanja razlika između pojedinih podskupina lijekova (npr. diuretici vs reninangiotenzinski lijekovi) koji sudjeluju, barem jednom od svojih indikacija, u liječenju istih bolesti (npr. arterijska hipertenzija), navedenim omjerom prikazuju se trendovi utjecaja spomenutih mjera.

Uspoređujući potrošnju izraženu s oba indikatora i DDD/1000/dan i troškom u kunama ističu se značajne razlike u određenim skupinama kardiovaskularnih lijekova. Tijekom cijelog dvanaestogodišnjeg razdoblja lijekovi s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav, C09, izdvajaju se kao lijekovi s najvećim financijskim udjelom u potrošnji kardiovaskularnih lijekova (prosječno 34%) što se uspoređujući s potrošnjom izraženom indikatorom DDD/1000/dan približno podudara (32%) pri čemu se prosječni trošak po DDD smanjuje za 44% ( $R\ 2012/2001=0,56$ ). Iako se trošak iskazan u kunama smanjuje, broj DDD/1000/dan blago raste.

Skupine C01 i C08 također imaju omjer manji od jedan ( $R= 0,60; 0,64$ ) što govori da je prosječni trošak po DDD tih skupina smanjen za 40% odnosno 36%. U tom razdoblju skupinama opada i potrošnja iskazana brojem DDD i troškom u kunama. S druge strane, skupine C02 i C07 pokazuju omjer nešto veći od jedan ( $R= 1,02; 1,11$ ) što nam ukazuje kako je prosječni trošak u kunama za jednu DDD tih skupina povećan za 2% odnosno 11%. Potrošnja skupine C02 iskazana s oba indikatora također opada, dok potrošnja skupine C07 neznatno varira (trošak u kunama blago raste, potrošnje DDD blago pada).

Specifičan obrazac pokazuju skupine hipolipemika i diuretika. Na početku promatranog perioda istraživanja, 2001. godine, hipolipemici u potrošnji sudjeluju sa izrazito visokim udjelom u financijskom trošku. 2012. godine i dalje zauzimaju drugo mjesto po trošku s udjelom od prosječnih 24,85%, ali je njihov obrazac potrošnje izražene u kunama značajno drugačiji od potrošnje izražene DDD/1000/dan ( $R\ 2012/2001=0,29$ ). Tijekom dvanaest godina dolazi do smanjenja troška po DDD za 71%. 2001. godine za jednu DDD izdvajalo se tri puta više kuna nego 2012. godine što se tumači početno visokim cijenama hipolipemika, nakon čega je uslijedio pad cijena uz uvođenje jeftinijih generika. Uz to u sve tri skupine (C10, C09 i C08) zamijećen je maksimum potrošnje 2006. godine dok je to prikazom indikatorom DDD/1000/dan zamijećeno tek 2008. godine.

Za razliku od hipolipemika koji su 2001. godine imali trostruko veći financijski trošak po DDD, skupina diuretika pokazuje dijametralno suprotan obrazac s skoro dvostruko većim troškom po DDD 2012. godine ( $R\ 2012/2001=1,64$ ). Dok se na hipolipemike 2001. godine izdvajalo deset puta više kuna po DDD nego za diuretike, 2012. godine to je svega dva puta više. Diuretici i dalje ostaju skupina kardiovaskularnih lijekova za koju se izdvaja najmanje sredstava. Hipolipemici obojani pridjevom „skupih“ lijekova, za koje se 2001. godine izdvajalo najviših 5,66 kn po DDD 2012. godine postaju treća skupina po visini troška za jednu DDD (antihipertenzivi 4,78 kn po DDD; beta blokatori 1,82 kn po DDD). Unatoč tome, zbog udvostručenja potrošnje iskazane brojem DDD u promatranom periodu, za njih se, uz ACE-inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora i dalje izdvajaju najviše sredstava.

Grafički prikaz troška u kunama (Grafikon 5) za tri financijski najdominantnije skupine kardiovaskularnih lijekova (C10, C09 i C08) evidentira svojevrsni usjek, depresiju 2004. godine što se može tumačiti donesenim regulatornim mjerama navedenim pravilnicima (42, 43, 44, 60, 103, 104, 105). Četvrto mjesto po visini troška za kardiovaskularne lijekove izraženog u kunama kontinuirano u promatranom razdoblju zauzimaju blokatori betaadrenergičkih receptora što se u kasnijim godinama, 2011. i 2012. podudara s potrošnjom izraženom

DDD/1000/dan. Diuretici, lijekovi s djelovanjem na srce i antihipertenzivi (C01, C02, C03) skupine su s najnižim udjelom u potrošnji izraženoj troškom u kunama uz kontinuirani pad zaključno s 2012. godinom.

Najizraženiji pad potrošnje iskazane troškom u kunama ističe se upravo u skupinama koje imaju i najviše udjele u potrošnji u promatranom periodu istraživanja, hipolipemici (C10) i lijekovi s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav (C09). Te dvije skupine grafički pokazuju sukladan trend potrošnje što nije zamijećeno iskazivanjem potrošnje brojem DDD/1000/dan (Grafikon 1, 2). Do 2006. godine potrošnja raste uz značajne grafičke depresije/ usjeka 2002. i 2004. godine što se može tumačiti donesenim regulatornim mjerama. Slična depresija vidljiva je još i 2007. godine. Nakon toga potrošnja strmo pada sa najnižim vrijednostima zaključno s posljednjom godinom istraživanja 2012. godine. Do 2010. godine diuretici i do 2005. godine lijekovi s djelovanjem na srce zauzimaju veće udjele u potrošnji kardiovaskularnih lijekova u odnosu na blokatore betaadrenergičkih receptora izraženom DDD/1000/dan (Grafikon 1).

Promatrajući dvanaestogodišnje razdoblje prva značajnija promjena nastupa 2002. godine od kada dolazi do naglog porasta troška za reninangiotenzinske lijekove, hipolipemike i blokatore kalcijevih kanala, nastavak rasta troška blokatora betaadrenergičkih receptora uz nastavak postepenog smanjenja troška za lijekove s djelovanjem na srce i antihipertenzive. (Grafikon 1, 2). Navedena promjena obrasca potrošnje tumači se tada donesenim Pravilnikom o uvjetima i načinu provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja kojima se uvodi osiguranje vrijednosti (sudjelovanje u dijelu cijene lijeka, „participacija“) za lijekove s liste lijekova Zavoda koji se propisuju na recept u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u visini od 25%, 50% i 75% (103, 104). Slijedeća značajna promjena nastupa 2004. godine kada je ponovno vidljiv značajan pad (grafički usjek, depresija) troška za reninangiotenzinske lijekove, hipolipemike i blokatore kalcijevih kanala (Grafikon 5). Porast potrošnje blokatora betaadrenergičkih receptora nastavlja se i tada trošak izražen u kunama nadmašuje trošak za skupinu lijekova s djelovanjem na srce i antihipertenziva koji nastavlja opadati. Od 2006. godine ponovno dolazi do pada troška što rezultira 2007. godine privremenom grafičkom depresijom za reninangiotenzinske lijekove i hipolipemike. Naime, 2006. godine HZZO uvodi Dopunsku i Osnovnu listu lijekova te se novim Pravilnikom o uvjetima i načinu provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja osigurava doplata za lijek na dopunskoj listi koja predstavlja razliku između cijene lijeka utvrđene dopunskom listom i cijene ekvivalentnog lijeka utvrđenog osnovnom listom lijekova (105). 2008. godine uvodi se kategorija osiguranika koji imaju pravo na plaćanje premije na teret državnog proračuna (106) i kao posljednja izmjena 2009. godine Pravilnik kojim se



osigurava pokriće iznosa sudjelovanja u cijeni lijeka utvrđenog dopunskom listom lijekova izraženom u kunama (107). Dopunska lista navodi točan iznos doplate u kunama za jedinični oblik (komad) i originalno pakiranje (90, 92, 96, 97, 100, 101). Od 2008. do 2012. godine, završne godine istraživanja, uslijedio je izražen i kontinuiran strmi pad troška za sve četiri skupine lijekova s dominantnim financijskim udjelom (85%) u potrošnji kardiovaskularnih lijekova: reninangiotenzinskih lijekova, hipolipemika, blokatora kalcijevih kanala i blokatora betaadrenergičkih receptora. Ukupna potrošnja time se smanjila za 40,29%.

## 6.2. Trend izvanbolničke potrošnje najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova

Unutar ATK skupine C, skupine kardiovaskularnih lijekova, događale su se u promatranom razdoblju istraživanja značajne promjene, od pada potrošnje cjelokupne skupine, promjena potrošnje unutar podskupina, porasta broja i izmjena pojedinih generički lijekova unutar DU90% segmenta kroz godine, do uvođenja novih i smjene starih, opsolentnih lijekova na Listu lijekova HZZO-a te kasnije i Osnovnu i Dopunsku listu lijekova.

Godine 2001. Lista lijekova HZZO-a sadrži 61 lijek, od čega se 14 nalazi unutar DU90% segmenta (41).

Godine 2002. na Listi lijekova pojavljuju se dva nova lijeka: *losartan s hidroklorotiazidom* (C09 DA, kombinacija antagonist angiotenzina II s diuretikom) i hipolipemik *pravastatin* (41, 82). Sa Liste lijekova skida se *cerivastatin* zbog dokazane povezanosti s miopatijom i rabdmiolizom s akutnom bubrežnom insuficijencijom (76, 108, 109). Ujedno se povećava i DU90% segment za pet lijekova (amiodaron – C01 BD antiaritmik skupine III, klortalidon – C03 B diuretik niskog praga, kombinacija diuretika hidroklorotiazida s amiloridom, pripadnika skupine C03 E, lacidipin – C08 CA, selektivni blokator kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom te atorvastatin – C10 AA hipolipemik, inhibitor HMG-KoA reduktaze).

Godine 2003. na Listu lijekova HZZO-a dopijeva pet novih kardiovaskularnih lijekova (ukupno 67). *L-metildopa* i *hidroklorotiazid* pripadaju skupini C02. Iz skupine lijekova s učinkom na reninangiotenzinski sustav: *perindopril*, čisti ACE inhibitor, pripadnik podskupine C09 AA – Inhibitori konvertaze angiotenzina I, *enalapril s hidroklorotiazidom*, kombinacija inhibitora konvertaze angiotenzina I sa diuretikom – C09 B, te *telmisartan*, antagonist

angiotenzina II – C09 B (83). Priljev znatno skupljih i potentnijih lijekova na Listu HZZO-a uz uvođenje dopunskog zdravstvenog osiguranja (103, 104) ostavlja reperkusije na daljnji značajan porast broj lijekova unutar DU90% segmenta 2003. godine (23 lijeka u odnosu na svega 14 lijekova 2001. godine) kao i na ukupni porast troškova za lijekove. Ukupni cost/DDD (2,4 kn) te cost/DDD unutar DU90% segmenta (2,38 kn) 2003. godine postigao je najviše razine promatranog dvanaestogodišnjeg razdoblja (Tablica 11). Kombinacija diuretika hidroklorotiazida s amiloridom izlazi iz DU90% segmenta te nije prisutna niti u narednim godinama istraživanja, zaključno s 2012. godinom, zauzevši tako status lijeka koji je unutar segmenta bio prisutan svega jednu godinu (2002. godine). Unutar segmenta pojavljuje se indapamid, diuretik niskog praga, C03 B, bisoprolol – selektivni blokator betadrenergičkih receptora, C07 AB i tri lijeka sa djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav: ACE inhibitor – kombinacija cilazaprila s hidroklorotiazidom, C09 B te antagonisti angiotenzina II – losartan i kombinacija losartana s hidroklorotiazidom, C09 C. DU90% segment tako je 2003. godine povećan za ukupno četiri lijeka.

Godine 2004. nije bilo sadržajnih ni brojčanih promjena na Listi lijekova koja tada sadrži ukupno 67 lijekova (84). DU90% segment kratkoročno se smanjuje na 22 lijeka. ACE inhibitor cilazapril s hidroklorotiazidom koji je 2003. godine pristigao unutar segmenta s vrlo malim udjelom od 1,27%, privremeno 2004. godine napušta segment te se ponovno pojavljuje 2005. godine s 1,65% udjela u potrošnji.

Godine 2005. na Listu lijekova HZZO-a uvrštava se antihipertenziv *moksonidin*, selektivni agonist imidazolinskih receptora – C02 AC uz ukupno 68 kardiovaskularnih lijekova (85). DU90% segment ponovno sadrži 23 lijeka. Uz povratak cilazaprila s hidroklorotiazidom, unutar segmenta ulazi i antagonist angiotenzina II – valsartan, C09 C i ACE inhibitor kombinacija ramiprila s hidroklorotiazidom, C09 B. Segment privremeno napušta antiaritmik III skupine amiodaron, C01 BD (ponovno ulazi unutar segmenta tek 2008. godine s vrlo malim udjelom od 0,81% i zadržava se zaključno s 2012. godinom) i kombinacija losartana s hidroklorotiazidom uz povratak već 2006. godine i stabilan porast potrošnje s zaključno 2012. godinom (2,75%).

Godine 2006. na Listu lijekova HZZO-a dopijeva šest novih kardiovaskularnih lijekova te ukupan broj lijekova na Listi raste na 74. Uvrštava se kombinacija selektivnog blokatora  $\beta$ -adrenergičkih receptora s tiazidskim diuretikom, *bisoprolol s hidroklorotiazidom* – C07 BB, te pet pripadnika skupine lijekova s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav: čisti ACE inhibitor (inhibitor konvertaze angiotenzina I), *kvinapril* – C09 AA, kombinacija ACE inhibitora i tiazidskog diuretika, *fosinopril s hidroklorotiazidom* – C09 BA, antagonist

angiotenzina II, *eprosartan* – C09 CA i dvije kombinacije antagonista angiotenzina II i tiazidskog diuretika, *valsartan s hidroklorotiazidom* – C09 DA i *telmisartan s hidroklorotiazidom* – C09 DA (86). Navedena Lista ujedno je i posljednja pojedinačna i univerzalna lista lijekova.

U ožujku 2006. godine Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje po prvi puta dodatno donosi i Odluku o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova iako te godine na popisu nema predstavnika kardiovaskularnih lijekova (44). U studenom 2006. godine po prvi puta donosi se i Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova i zasebne Dopunske liste lijekova HZZO-a. Osnovna lista lijekova HZZO-a u skladu s Zakonom o obveznom zdravstvenom osiguranju sadržava medikoekonomski najsvrsishodnije lijekove za liječenje svih bolesti koji se osiguranim osobama HZZO u cijelosti osiguravaju u okviru prava na zdravstvenu zaštitu iz obveznog zdravstvenog osiguranja (45). Dopunska lista lijekova sadrži lijekove s višom razinom cijene u odnosu na cijene lijekova na Osnovnoj listi. Osigurana osoba pri HZZO-u u okviru prava na zdravstvenu zaštitu iz obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo i na lijekove utvrđene Dopunskom listom lijekova. HZZO osiguranoj osobi troškove lijekova s Dopunske liste lijekova priznaje samo u visini cijene ekvivalentnog lijeka utvrđenog Osnovnom listom lijekova (46).

Godine 2006. na novodonesenoj Osnovnoj listi lijekova HZZO-a nalaze se 64 kardiovaskularna lijeka, a na Dopunskoj listi 11 dodatnih generičkih kardiovaskularnih lijekova koji se ne nalaze na Osnovnoj listi lijekova. Lijekovi identičnog generičkog oblika (internacionalno nezaštićeno ime, INN), a različitog zaštićenog imena proizvođača i različitih oblika, jačine i pakiranja koji su bili prisutni na obje liste neće biti navedeni u analizi ovog istraživanja. Tako se već 2006. godine zbiran broj kardiovaskularnih lijekova dostupnih osiguranim osobama Republike Hrvatske penje na 75. Na Dopunskoj listi 2006. godine nalaze se: antihipertenziv *moksonidin*, C02 AC05 agonist imidazolinskih receptora, kombinacija blokatora betadrenergičkih receptora i tiazida *oksprenolol sa klortalidonom*, C07 CA02, inhibitor kalcija derivat benzotiazepina *diltiazem*, C08 DB01, čisti ACE inhibitor *perindopril* C09 AA04, antagonisti angiotenzina II *eprosartan* C09 CA02, *valsartan* C09 CA03 i *telmisartan* C09 CA07. Moksonidin se primjenjuje samo za bolesnike s hipertenzijom u kojih uz primjenu tiazida, beta blokatora, blokatora kalcijevih kanala i/ili ACE inhibitora nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka, po preporuci specijalista internista. Izaziva manje nuspojave (sedacija i suha usta) te smanjuje inzulinsku rezistenciju, djeluje povoljno na mikroalbuminuriju i na razinu lipida u krvi što ga izdvaja od ostalih pripadnika skupine. Sartani su indicirani samo za bolesnike koji

ne podnose ACE inhibitore, također po preporuci specijalista internista. Od kombinacija antagonista angiotenzina II s diuretikom na Dopunskoj listi nalaze se *valsartan s hidroklorotiazidom* C09 DA03 i *telmisartan s hidroklorotiazidom* C09 DA07, inhibitor HMG-KoA reduktaze *fluvastatin* C10 AA04 te pripadnik tvari koje vežu žučne kiseline, *ezetimb* – C10 AX09. Svi statini na Listama HZZO-a nose oznaku posebne indikacije u slučajevima primarne, odnosno sekundarne prevencija kardiovaskularnih bolesti (46). Ezetimib se primjenjuje kod primarne hiperkolesterolemije kao dodatak terapiji statinima kod bolesnika kod kojih je uz terapiju statinom razina kolesterola veća od 6 mmol/L, po preporuci specijalista internista, kardiologa i endokrinologa (46, 76).

Godine 2006. DU90% segment broji najveći broj lijekova promatranog perioda istraživanja, ukupno 24. Uz već spomenuti povratak antagonista angiotenzina II – kombinacije losartana s hidroklorotiazidom, C09 C unutar segmenta ulazi i treći hipolipemik fluvastatin – inhibitor HMG-KoA reduktaze, C10 AA uz trajno napuštanje segmenta selektivnog blokatora kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom – nifedipina, C08 CA.

Na Osnovnoj listi 2007. godine nalaze se 65 kardiovaskularnih lijekova. Fluvastatin C10 AA04 koji se 2006. godine nalazio samo na Dopunskoj listi 2007. godine ulazi na Osnovnu listu uz iste uvjete propisivanja (47). Na Dopunskoj listi nalaze se 13 dodatnih generičkih lijekova što 2007. godine čini ukupno 78 kardiovaskularnih lijekova (48). Na Dopunsku listu od novi lijekova dopijeva selektivni blokator betadrenergičkih receptora *nebivolol*, C07 AB12 indiciran za kronično zatajivanje srca, po preporuci specijalista internista te za hipertenziju i anginu pectoris. Dodatan lijek je i kombinacija ACE inhibitora i diuretika, *perindopril s indapamidom*, C09 BA04 te antagonista angiotenzina II s diuretikom, *eprosartan s hidroklorotiazidom*, C09 DA02 (indiciran samo za bolesnike koji ne podnose ACE-inhibitore, po preporuci specijalista internista). Od hipolipemika na Dopunsku listu dopijevaju *etilni esteri omega-3 kiselina*, C10 AX06 samo za bolesnike koji su preboljeli infarkt. Na listi se više ne nalazi kombinacija blokatora betadrenergičkih receptora i tiazida *oksprenolol sa klortalidonom*, C07 CA02 iz 2006. godine. Tijekom 2007. godine pa nadalje donosi se i po nekoliko Odluka o izmjenama i dopunama same Osnovne liste lijekova, Dopunske liste lijekova i popisa posebno skupih lijekova (49).

Godine 2007. DU90% segment smanjuje se na 22 lijeka uz trajni izlazak antagonista angiotenzina II – valsartana, C09 C koji je unutar segmenta prisutan svega dvije godine uz najviši udio od 1,38% (2005. i 2006.) i srčanog glikozida – metildigoksina, C01 A čija je potrošnja u opravdanom padu još od 2001. godine.

Godine 2008. na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a nalaze se 64 lijeka. Kao referalne liste analizirane su Osnovna i Dopunska lista lijekova objavljene u Narodnim novinama s 24. 12. 2007. godine (87, 88). Na listi se više ne nalazi diuretik niskog praga *hidroklorotiazid* – C03 AA038 (osim u kombinacijama) dok Dopunskoj listi i brojčano i sadržajno ostaje nepromijenjena sa 13 dodatnih generičkih lijekova (77, 87, 88). 2008. godine ukupno 77 lijekova čini terapijsku okosnicu kardiovaskularnih bolesti u gradu Zagrebu.

DU90% segment 2008. godine ponovno se povećava na 23 lijeka. Razlog leži u povratku antiaritmika III skupine amiodarona, C01 BD čija je potrošnja 2005. godine pala ispod posljednjeg lijeka unutar skupine s udjelom od 1,15%. 2008. godine amiodaron je na posljednjem mjestu s najnižom potrošnjom unutar segmenta (0,81%) s naglaskom niske potrošnje tijekom cijelog promatranog perioda istraživanja (najviše 1,33% udjela u potrošnji). Zadržao se sve do posljednje analizirane godine s vrlo niskih 0,84% udjela, a njegovu oscilirajuću prisutnost unutar segmenta tumačimo prvenstveno računskim izračunima udjela 90% najpropisivanijih lijekova pojedinih godina.

Godine 2009. Osnovna listu lijekova HZZO-a uz zadržana brojčano 64 lijeka postiže značajne strukturalne promjene. Na listu dopijeva čak sedam novih lijekova uz napuštanje istog broja dotadašnjih lijekova (89). Od potpuno novih lijekova pojavljuju se: srčani stimulator *levosimendan* – C01 CX08 namijenjen samo za parenteralnu primjenu i koji se nalazi na bolničkoj listi tako da nije u fokusu ovog istraživanja i dva lijeka za umanjivanje razine masnoća u krvi: *fenofibrat* – C10 AB05 i kombinacija blokatora kalcijevih kanala i statina, *amlodipin s atorvastatinom* – C10 BX03. Fenofibrat se koristi ponajprije za umanjivanje razine triglicerida dok se amlodipinom u kombinaciji s atorvastatinom istodobno liječi i hipertenzija i hiperlipidemija, bolesti koje se često istodobno nalaze u brojnih bolesnika, a s ciljem povećanja suradljivosti takvih bolesnika. Sa Dopunske liste iz 2008. godine pristižu: selektivni blokator betadrenergičkih receptora *nebivolol* – C07 AB12, inhibitor kalcija-derivat benzotiazepina *diltiazem* – C08 DB01, samostalni antagonist angiotenzina II *valsartan* – C09 CA03 i u kombinaciji s diuretikom *valsartan s hidroklorotiazidom* – C09 DA03. Na Osnovnoj listi više se ne nalaze: antiaritmik *meksiletin* – C01 BB02 i hipolipemik *pravastatin* – C10 AA03. Dio lijekova prelazi sa Osnovne liste na tada važeću Dopunsku listu u 2009. godini: blokator betaadrenergičkih receptora *oksiprenolol* – C07 AA02, inhibitor kalcija *lacidipin* – C08 CA09, ACE inhibitor *cilazapril* – C09 AA08 te kombinacije ACE inhibitora s diuretikom, *cilazapril s hidroklorotiazidom* – C09 BA08 i *fosinopril s hidroklorotiazidom* – C09 BA09.

Dopunska lista 2009. godine također postiže značajne promjene i to ne samo u sastavu uvođenjem novih lijekova nego i brojčanim povećanjem sa dotadašnjih 13 na 20 lijekova te stoga i povećanjem ukupnog broja osiguranicima dostupnih kardiovaskularnih lijekova, 84 lijeka (90). Kao što je spomenuto dio lijekova prelazi s Osnovne liste na Dopunsku listu (oksprenolol, lacidipin, cilazapril, cilazapril s hidroklorotiazidom i fosinopril s hidroklorotiazidom). Iako se tu više radi o financijskom nego terapijskom manevru utječe se i na sam sastav DU 90% segmenta koji sadrži najpropisivanije lijekove, lijekove s Osnovne liste što je vidljivo kasnijih godina. Od novih kardiovaskularnih lijekova na Dopunsku listu pristižu: selektivni blokator kalcijevih kanala (derivat dihidropiridina) *lerkanidipin* – C08 CA13, dva antagonista angiotenzina II *irbesartan* – C09 CA04 i *kandesartan* – C09 CA06 i njihove kombinacije s diuretikom II *irbesartan s hidroklorotiazidom* – C09 DA04 i *kandesartan s hidroklorotiazidom* – C09 DA06.

Broj lijekova unutar DU90% segmenta 2009. godine ostaje nepromijenjen (23 lijeka) iako dolazi do sadržajnih izmjena. Segment je privremeno napustio antiaritmik III skupine amiodaron, C01 BD. S druge strane ACE inhibitor – trandolapril, inhibitor angiotenzin I konvertaze, C09 AA po prvi puta ulazi unutar segmenta i zadržava se zaključno s 2012. godinom.

Godine 2010. Osnovna lista lijekova HZZO-a sadržava čak 70 lijekova. Listu napušta samo diuretik koji štedi kalij, antagonist aldosterona *spironolakton* – C03 DA01 koji se premješta na Dopunsku listu iste godine, a pristiže osam dodatnih lijekova (91). Od toga se na Osnovnu listu s Dopunske vraćaju ACE inhibitor *cilazapril* – C09 AA08 te kombinacije ACE inhibitora s diuretikom, *cilazapril s hidroklorotiazidom* – C09 BA08 i *fosinopril s hidroklorotiazidom* – C09 BA09, tri lijeka koji su ujedno i 2008. godine bili na Osnovnoj listi, ali 2009. godine privremeno svrstani na Dopunsku listu. S Dopunske liste također pristiže i selektivni blokator kalcijevih kanala (derivat dihidropiridina) *lerkanidipin* – C08 CA13. Od novih lijekova dostupni su inačica vazodilatatora *izosorbid mononitrat* – C01 DA14, selektivni blokator betaadrenergičkih receptora *metoprolol* – C07 AB02 (indiciran za hipertenziju i anginu pectoris, a za kronično zatajivanje srca po preporuci specijalista internista), inhibitor kalcijevih kanala *felodipin* – C08 CA02 te hipolipemik, inhibitor HMG-KoA reduktaze *rosuvastatin* – C10 AA07 uz indikaciju kao i dotadašnji statini.

Dopunska lista broji 21 lijek, do tada najveći broj dodatnih generičkih lijekova koji nisu sadržani na Osnovnoj listi (92). Ukupan broj kardiovaskularnih lijekova tako se 2010. godine povećava na 91. Od novih lijekova na Dopunskoj listi nalazi se diuretik visokog praga

*torasemid* – C03 CA04, kombinacija ACE inhibitora i diuretika *perindopril s indapamidom* – C09 BA04 te kombinacija ACE inhibitora i vazoselektivnog antagonista kalcijevih kanala *ramipril s felodipinom* – C09 BB05.

Broj lijekova unutar DU90% segmenta nepromijenjen je već treću godinu promatranog razdoblja uz značajne izmjene u sastavu segmenta. Segment trajno napuštaju dva lijeka s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav: ACE inhibitor cilazapril – C09 AA i kombinacija cilazaprila s hidroklorotiazidom – C09B. Cilazapril je prisutan od početne 2001. godine uz pad potrošnje s 4,03% udjela na 1,09% 2009. godine. Kombinacija cilazaprila s hidroklorotiazidom ulazi unutar segmenta 2003. godine uz najveći udio 2005. godine od 1,65% te postepeno smanjenje. S obzirom da je broj lijekova unutar segmenta i 2010. godine nepromijenjen (23 lijeka) bilježi se povratak amiodarona, antiaritmika III skupine, C01 BD čiji je izostanak unutar segmenta 2009. godine bio privremen. S druge strane selektivni blokator betadrenergičkih receptora – nebivolol, C07 AB po prvi puta ulazi unutar segmenta i zadržava se s porastom potrošnje zaključno s 2012. godinom.

S obzirom da je sljedeće donošenje Osnovne i Dopunske liste lijekova uslijedilo tek 2013. godine (93, 94) kao referentne liste lijekova za 2011. i 2012. godinu analizirane su sve objavljene Odluke o izmjenama i dopunama odluka o utvrđivanju Osnovnih i Dopunskih lista donesene navedenih godina na kojima je došlo do smjena kardiovaskularnih lijekova.

Godine 2011. Osnovna lista proširena je za tri dodatna lijeka te je tada sadržavala ukupno 73 lijeka. Uvodi se nova kombinacija inhibitora kalcijevih kanala i selektivnog blokatora betaadrenergičkih receptora *felodipin s metoprololom* – C07 FB02 (95). Inhibitor kalcija *lacidipin* – C08 CA09 koji je 2009. i 2010. godine bio na Dopunskoj listi ponovno se vraća na Osnovnu listu lijekova. S Dopunske liste također prelazi i 2010. godine novouvedena kombinacija ACE inhibitora i diuretika *perindopriila s indapamidom* – C09 BA04. Dopunska lista proširena je za četiri nova lijeka (96, 97). Uvode se *trimetazidin* – C01 EB15 i *ivabradin* – C01 EB17, oboje svrstani u skupinu C01 E – ostalih lijekova s učinkom na srce. Ivabradin djeluje isključivo na sinusni čvor tako što usporava stvaranje njegovih predvodničkih električnih impulsa i usporava sinus ritam te je stoga indiciran uz preporuku specijalista kardiologa u bolesnika sa stabilnom pektoralnom anginom u sinusnom ritmu, koji imaju kontraindikacije ili ne toleriraju blokatore beta adrenergičkih receptora uz srčanu frekvenciju bržu od 70 otkucaja u minuti (77). Broj kliničkih studija koje govore o utjecaju trimetazidina na prognozu bolesnika i njihovu smrtnost ograničen je tako da se nije preporučivala njegova rutinska zamjena sa sigurno učinkovitim lijekovima kao npr. blokatorima betaadrenergičkih

receptora. Indiciran je samo uz preporuku subspecijalista kardiologa za bolesnike s koronarnografski dokazanom koronarnom arterijskom bolešću kod kojih nije moguć revaskularizacijski ili ponovni revaskularizacijski postupak, a kod kojih nije postignuta stabilizacija koronarne bolesti drugom medikamentoznom terapijom (96). Novouvedeni lijek je i kombinacija antagonista angiotenzina II s blokatorom kalcijevih kanala *valsartan* s *amlodipinom* – C09 DB01 te inhibitor renina *aliskiren* – C09 XA0 također uz preporuku specijalista internista samo za bolesnike koji ne podnose ACE-inhibitore. Aliskiren je prvi predstavnik skupine koji inhibiranjem enzima renina blokira konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I uz snižavanje renina u plazmi. Dopunska lista 2011. godine sadrži 23 lijeka, a ukupan broj osiguranih kardiovaskularnih lijekova 2011. godine doseže 96.

Godine 2011. DU90% segment ponovno se smanjuje na 22 lijeka. Značajnija promjena unutar segmenta je napuštanje doksazosina, perifernog antiadrenergika i blokatora  $\alpha$  receptora (C02 CA), jedinog preostalog predstavnika skupine antihipertenziva čija potrošnja je kontinuirano postepeno opadala s 3,49% udjela svih kardiovaskularnih lijekova promatrane godine.

Tijekom 2012. godine donesene su po dvije izmjene i dopune odluke o utvrđivanju Osnovne i Dopunske liste lijekova HZZO-a (98, 99, 100, 101). Osnovna lista lijekova proširuje se s tri nova lijeka uz ukupno 76 lijekova. Uvode se antihipertenzivi *bosentan* – C02 KX01 i *ambrisentan* – C02 KX02 te kombinacija ACE inhibitora i blokatora kalcijevih kanala *perindopril* s *amlodipinom* – C09 BB04. Bosentan i ambrisentan su indicirani samo za liječenje bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom u kojih postoji insuficijencija srca stupnja III prema NYHA/WHO klasifikaciji, a koji više ne reagiraju na dotadašnju terapiju koja je uključivala blokatore kalcijevih kanala i sildenafil. Liječenje odobrava bolničko Povjerenstvo za lijekove, a provodi se u Referalnom centru za plućne bolesti i tuberkulozu (77). Na Dopunskoj listi nema ni sadržajnih ni brojčanih izmjena uz 23 dotadašnja lijeka. Ukupan broj osiguranih kardiovaskularnih lijekova 2012. godine doseže 99 što je značajno više u odnosu na 61 lijek 2001. godine, polazne godine istraživanja i povećanje za 38,38% (Tablica 10).

Godina 2012. je jedina godina promatranog razdoblja u kojoj nije zabilježena promjena niti u veličini ni u sastavu DU90% segmenta. Analiza promatranog vremenskog perioda istraživanja završava s 22 lijeka unutar DU90% segmenta što je za 8 lijekova više u odnosu na početnu 2001. godinu i najvećim brojem od 24 lijeka 2006. godine. Porast broja lijekova unutar segmenta potvrđuje veću raznolikost terapijske primjene kardiovaskularnih lijekova te time i veću kvalitetu potrošnje istih.



### 6.3. Ocjena kvalitete propisivanja kardiovaskularnih lijekova

Smjena lijekova po pojedinačnim godinama promatranog razdoblja istraživanja, unutar Lista lijekova HZZO-a te kasnije uvedenih Osnovnih i Dopunskih lista lijekova kao i unutar DU90% segmenta taksativno je navedena u poglavlju 6.2. dok je kvaliteta propisivanja analizirana i ocijenjena za svaku pojedinu skupinu kardiovaskularnih lijekova i sve generičke lijekove prisutne unutar DU90% segmenta u promatranom razdoblju. Kvaliteta propisivanja kardiovaskularnih lijekova ocijenjena je primjenom „Drug utilization 90%“ (DU90%) metode i metode podudarnosti s relevantnim nacionalnim stručnim smjernicama, zakonima i propisima. Uspoređivana je potrošnja s podacima dostupnih nacionalnih baza nordijskih zemalja te relevantnim publikacijama. Pad morbiditeta i mortaliteta stanovnika Grada Zagreba od kardiovaskularnih bolesti (Tablica 12 i 14) u promatranom razdoblju kao jedan od indikatora povezan je s ocjenom kvalitete propisivanja kardiovaskularnih lijekova.

#### 6.3.1. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C01

U promatranom periodu istraživanja iz skupine lijekova s djelovanjem na srce unutar DU90% segmenta nalazila su se četiri predstavnika: kardiotonik – srčani glikozid metildigoksin (C01 A), antiaritmik skupine I.C propafenon (C01 BC), antiaritmik skupine III amiodaron (C01 BD), te vazodilatator – organski nitrit izosorbidmononitrat (C01 DA). Skupinu C01 obilježava najveće smanjenje potrošnje od svih kardiovaskularnih lijekova u promatranom periodu iskazanu s oba indikatora (pad s 56,00 na 16,71 DDD/1000/dan i pad troška s 6.083.782 kn na 1.324.012 kn), ali uz nizak udio u potrošnji (8,30%). Svi predstavnici skupine pokazuju trend smanjenja potrošnje. Sva četiri predstavnika bili su prisutna unutar segmenta smo od 2002. do 2004. godine, dok su 2007. i 2009. godine prisutna svega dva lijeka iz skupine.

Potrošnja metildigoksina s 9,57 DDD/1000/dan 2001. godine opada na 4,07 DDD/1000/dan 2006. godine kada napušta segment, odnosno 1,97 DDD/1000/dan 2012. godine. Projiciranje takvog trenda potrošnje prisutno je u literaturi duži niz godina (110, 111). Metildigoksin je indiciran za primjenu kod akutne i kronične srčane dekompenzacije te atrijske fibrilacije, undulacije i paroksizimalne supraventrikularne tahikardije (76). Nekoć su se preparati digitalisa često rabili u liječenju i profilaksi supraventrikularnih aritmija (112). Jedina prava indikacija

digitalisa kao antiaritmika ostala je kontrola brze ventrikularne frekvencije u fibrilacija atrija kod bolesnika sa znakovima srčanog zatajenja (66, 69, 77). Iako ne utječe na smrtnost (neznatno manja u odnosu na placebo) (113, 114) i uz činjenicu da većina pozitivno inotropnih lijekova povećava smrtnost, digitalis ostaje jedini peroralni inotrop koji se može primjenjivati kod bolesnika sa kroničnim srčanim zatajenjem (115, 116). Nasuprot tome, ciljni rezultat, produljenje života postiže se učinkovitijim ACE inhibitorima i blokatorima  $\beta$ -adrenergičkih receptora (117, 118). Recentne smjernice za liječenje sistoličkog srčanog zatajivanja preporučuju primarno liječenje ACE inhibitorima, blokatorima  $\beta$ -adrenergičkih receptora te kod retencije tekućine diureticima (66, 119). Kada se iscrpi takva kombinirana terapija četvrto mjesto zauzima digitalis (77). Kod akutne srčane dekompenzacije dolazi u primjenu u prisutnosti periferne hipoperfuzije s kongestijom ili plućnim edemom refraktornim na diuretike i vazodilatatore u optimalnim dozama (120). Smanjenje potrošnje metildigoksin u skladu je s preporukama stručnih smjernica europskog i nacionalnog kardiološkog društva i stoga opravdan njegov izostanak unutar DU90% segmenta 2012. godine.

Potrošnja antiaritmika propafenona kontinuirano prisutnog unutar segmenta smanjuje se sa 11,08 DDD/1000/dan 2001. godine na 4,68 DDD/1000/dan 2012. godine. Indiciran je za liječenje simptomatskih supraventrikularnih poremećaja ritma te iznimno kod teških i kompleksnih simptomatskih ventrikularnih tahikardija (77, 121). Antiaritmik amiodaron pak ulazi unutar segmenta 2002. godine (preposljednje mjesto), privremeno zbog vrlo niskog udjela napušta segment od 2005. do 2007. godine i 2009. godine te zadržava zaključno s 2012. godinom. Takve fluktuacije unutar segmenta posljedica su relativno niske potrošnje koja dodatno opada s 4,38 DDD/1000/dan 2002. godine na 2,72 DDD/1000/dan 2012. godine. Iako je amiodaron snažan antiaritmik u dugotrajnoj primjeni on uzrokuje brojne nuspojave, od teških kao što su bradikardija, pogoršanje aritmije i srčanog zatajivanja do gastrointestinalnih tegoba, hepatocelularne nekroze te hipotireoze ili hipertireoze (77, 122-125). Značajne nuspojave nosi i propafenon (126-128) te je stoga primjena nužna s oprezom, a i samo propisivanje navedenih antiaritmika ograničeno od strane HZZO-a samo uz preporuku liječnika specijaliste. Njihova potrošnja je u promatranom periodu značajno opala, ali još uvijek zbog prisutnosti unutar 90% najpropisivanijih lijekova postoji pitanje pridržavanja stručnih smjernica u propisivanju navedenih lijekova, što je posebice vidljivo uspoređujući potrošnju sa razvijenijim zemljama. U Finskoj, 2012. godine potrošnja antiaritmika četiri je puta manja u odnosu na Zagreb (skupina I.C, 1.40 DDD/1000/dan; skupina III 0,63 DDD/1000/dan) (78). U Švedskoj potrošnja

antiaritmika 2011. godine ne prelazi 1,2 DDD/1000/dan nasuprot Italije s još uvijek visokih 7,6 DDD/1000/dan (129).

Izosorbidmononitrat se kontinuirano nalazi unutar segmenta uz potrošnju koja se četverostruko smanjila, sa 27,32 DDD/1000/dan u 2001. na 6,31 DDD/1000/dan u 2012. godini. Primjenjuje se za profilaksu angine pektoris, liječenje srčanog zatajivanja i edema pluća (77). Ipak za terapiju stabilne angine pektoris, primarni izbor su blokatori beta-adrenergičkih receptora i antagonisti kalcijevih kanala te nitrati tek kao treći izbor (76, 130-132). Zbog razvoja tolerancije i pseudotolerancije nužna je i adekvatna primjena (133). Nitriti su kontraindicirani u hipotenziji ispod 100 mmHg što u hitnim stanjima, osobito infarktu miokarda može prouzročiti dodatno pogoršanje i kardiogeni šok. Zbog izbjegavanja sinkope obavezna je prva primjena u sjedećem ili ležećem položaju (75, 115, 134). Rutinska primjena u akutnoj fazi infarkta miokarda nije bila opravdana. U nedostatku dokaza o smanjenju smrtnosti, a uz teške nuspojave ispravno je davati ih samo za uklanjanje boli u prsima ili liječenje srčanog popuštanja uz dominantnu ishemiju (77, 135, 136). Visoka potrošnja 2001. godine, prvenstveno u usporedbi sa razvijenijim europskim zemljama nije bila stručno opravdana dok se potrošnja 2012. godine (Finska 9,29 DDD/1000/dan, Norveška 6,75 DDD/1000/dan.) izjednačuje, čak i pada ispod razina usporednih zemalja. Značajno smanjenje potrošnje izosorbidmononitrata govori o boljoj adherenciji propisivanja sa recentnim stručnim smjernicama i kvalitetnijoj primjeni lijeka.

Kombinacija starenja pučanstva i poboljšanog preživljenja nakon akutnog infarkta miokarda dovodi do povećanja broja bolesnika koji žive s kroničnim zatajivanjem srca te njihovo stanje zahtijeva liječenje istog s posljedičnim porastom broja hospitalizacija (73). U Gradu Zagrebu u promatranom periodu istraživanja dolazi do pada broja hospitaliziranih osoba zbog insuficijencije srca (za 4,13%) što kao indirektan pokazatelj ukazuje na kvalitetnije liječenje već na primarnoj razini (Tablica 12 i 13). Broj umrlih zbog insuficijencije srca bilježi od svih skupina kardiovaskularnih bolesti najveće smanjenje za 39,67% (Tablica 14).

Unutar DU90% segmenta nije bilo predstavnika iz podskupine C01 C, lijekova koji djeluju na stimulaciju rada srca (levosimendan namijenjen bolničkom liječenju, uvodi se 2009. godine) i C01 E, ostalih lijekova s djelovanjem na srce (trimetazidin i ivabradin, također namijenjeni bolničkom liječenju, na Osnovnoj listi 2011. godine) što je u skladu sa dostupnim stručnim smjernicama za liječenje kardiovaskularnih bolesti. Indeks podudarnosti kao indikator kvalitete za skupinu lijekova s djelovanjem na srce 2012. godine zadržava se na 0,67 (2/3 lijeka) kao i 2001. godine (0,67 uz 2/3 lijeka unutar DU90% segmenta).

### 6.3.2. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C02

ATK podskupinu C02 čine lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak – antihipertenzivi koji su unutar DU90% segmenta od 2001. do 2010. godine prisutni sa svega jednim predstavnikom, doksazosinom. To je ujedno i skupina s najmanjim udjelom u potrošnji svih kardiovaskularnih lijekova (2,17%) i padom iskazanom s oba indikatora (13,17 na 5,28 DDD/1000/dan; za 51,42% s 3.694.664 kn na 1.794.822 kn).

Doksazosin je periferni antiadrenerik, blokator  $\alpha$  receptora (C02 CA podskupina). Njegova potrošnja u tom razdoblju kontinuirano opada za 74,88% sa 12,74 DDD/1000/dan u 2001. na 3,20 DDD/1000/dan 2010. godine. 2011. godine, iako s nešto višom potrošnjom od 4,89 DDD/1000/dan ne nalazi se više među 90% najpropisivanijih izvanbolničkih kardiovaskularnih lijekova (Tablica 9) kao niti posljednje godine istraživanja, 2012. godine (2,28 DDD/1000/dan). Ovakav trend potrošnje doksazosina stručno je opravdan i dostigao je niske razine potrošnje nordijskih zemalja (2012. godine, Norveška 2,89 DDD/1000/dan; Finska 0,33 DDD/1000/dan) (74, 78, 79). Naime, kako se liječenje hipertenzije nalazi u domeni liječnika obiteljske medicine izvanbolnička potrošnja liječenja povišenog krvnog tlaka nositi će značajan udio potrošnje svih kardiovaskularnih lijekova. Odluka o početku terapije donosi se na osnovi razine povišenog arterijskog tlaka, ali i razine ukupnog kardiovaskularnog rizika (dob, pušenje, dislipidemija, tlak pulsa u starijih, povišene razine glukoze u krvi, abnormalan test opterećenja glukozom, abdominalna pretilost, obiteljska anamneza, šećerna bolest) (64, 65, 76, 137). Ipak recentne smjernice za liječenje hipertenzije ističu kako su glavni povoljni učinci antihipertenzivne terapije posljedica snižavanja arterijskog tlaka per se (74). Iako skupina C02 nosi naziv antihipertenziva u terapiji dominantno sudjeluje cijeli niz kardiovaskularnih lijekova: blokatori kalcijских kanala, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora, blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora i tiazidski diuretici, dapače sama skupina C02 udjelom sudjeluje najmanje.

Sudjelovanje široke lepeze čak šest podskupina kardiovaskularnih lijekova u liječenju hipertenzije potkrjepljuje potrebu stručnih intervencija u označavanju određene skupine kao lijeka prvog odabira. Temeljem brojnih istraživanja s uvjerljivim dokazima uvažen je stav da je većini bolesnika potrebna primjena kombinacije lijekova (64). Stoga, ukoliko se dva ili više lijekova primjenjuju tijekom životnog vijeka, nije alarmantna odluka koji od njih se primjenjuje

samostalno tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja (65). S javnozdravstvenog aspekta hipertenzija je dugotrajna kronična bolest koja zahvaća velik udio populacije. Uz činjenicu da izolirano razmatranje cijene liječenja ne treba nadvladati učinkovitost, podnošljivost i zaštitu bolesnika, ipak je važno naglasiti kako stručne smjernice cijenu lijeka bilo za pojedinog bolesnika ili za pružatelja i osiguravatelja zdravstvene usluge (health providera), pri izboru ili izbjegavanju lijeka navode pod točke o kojima se treba voditi računa (26). Stoga donošenje odluke o izboru lijeka više cijene, a unutar iste terapijske podskupine nije stručno opravdano.

U Gradu Zagrebu u promatranom periodu istraživanja bilježi se značajan pad broja hospitaliziranih osoba zbog hipertenzivnih bolesti srca za 23,26%, što kao indirektan pokazatelj može upućivati na kvalitetnije liječenje bolesti u ranijim stadijima na razini obiteljske medicine, s posljedično manjom potrebom za hospitalizacijom bolesnika (Tablica 12, 13). Kako broj umrlih zbog hipertenzivnih bolesti srca raste za 40% (s 177 umrlih 2001. godine na 295 2012. godine) postavlja se pitanje adekvatne i pravovremene prevencije kardiovaskularnih bolesti i uvođenja sustavnog nacionalnog programa (138, 139, 140).

Značenje doksazosina u liječenju hipertenzije znatno su smanjili rezultati ALLHAT studije zbog njegovog negativnog učinka i povezanosti sa smrtnošću u bolesnika sa srčanim zatajenjem (77, 141-143), a novija istraživanja donekle revidirala (144). Učinkovito je korišten kao treća linija liječenja u ASCOT studiji (65). Dobar odgovor na primjenu zamijećen je kod rezistentne hipertenzije (hipertenzija kod koja se usprkos usvajanju odgovarajućih životnih navika te primjene diuretika i druga dva antihipertenziva iz različitih skupina i odgovarajuće doze, uspješno ne snižavaju tlak ispod 140/90 mmHg) koja zahvaća od 5% do 30% hipertenzivne populacije (65, 145). U kombiniranom liječenju prednost doksazosinu daje specifična indikacija benigne hipertrofije prostate poboljšavajući urodinamiku opuštanjem glatkih mišića prostate ( $\alpha$ -adrenergički receptori), poboljšavanjem protoka mokraće i smanjenjem općih nadražajnih i opstruktivnih simptoma (76). Potrošnja u početnim godinama u Zagrebu znatno je nadilazila ostale zemlje (2003. godine Finska 7,83 DDD/1000/dan) (78) uz potrebit period od desetak godina za usuglašavanje sa stručnim smjernicama što ne može biti tumačeno učestalošću benigne hipertrofije u muškaraca u Gradu Zagrebu. Zaključno, iako se indeks podudarnosti 2012. godine formalno zbog izostanka predstavnika skupine antihipertenziva unutar segmenta ne prikazuje (0/0 lijekova), a 2001. godine iznosio je 0,0 (0/1 lijek unutar DU90% segmenta), propisivanje lijekova u skladu je sa stručnim smjernicama i opravdan izostanak doksazosina ukazuju na ukupno povećanje kvalitete propisivanja skupine lijekova s djelovanjem na povišeni krvni tlak.

Skupina se proširuje i s novim lijekovima: 2005. godine moksonidin (primjena samo po preporuci specijalista interniste) te 2012. godine na Osnovnoj listi lijekova bosentan i ambrisentan koji se pak primjenjuju samo za bolničko liječenje te stoga nemaju utjecaja na izvanbolničku potrošnju lijekova.

### 6.3.3. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C03

Iz skupine diuretika unutar DU90% segmenta nalazila su se u analiziranom periodu četiri predstavnika: diuretici niskog praga (C03 B), klortalidon i indapamid, diuretik visokog praga (C03 C) furosemid te kombinacija (C03 E) hidroklorotiazida s amiloridom. Svi predstavnici skupine osim indapamida pokazuju trend smanjenja potrošnje. 2001. godine prisutan je samo furosemid, ali na visokom trećem mjestu (Tablica 7), a od 2002. godine nadalje ulaskom klortalidona i hidroklorotiazida s amiloridom, odnosno 2003. godine indapamida umjesto hidroklorotiazida s amiloridom diuretici su prisutni sa po tri predstavnika skupine unutar segmenta. Iako je broj predstavnika unutar segmenta kroz dvanaest godina porastao zbirna potrošnja skupine je opadala i to za 64,27% iskazana brojem DDD/1000/dan (sa 59,25 na 21,17 DDD/1000/dan) i za 30,27% iskazana troškom u kunama (sa 1.779.976 kn na 1.241.234 kn). Takav pad potrošnje nije zabilježen u nordijskim zemljama (Norveška 40,88 DDD/1000/dan, Finska 58,57 DDD/1000/dan) (78, 79). Diuretici su jeftini lijekovi koji u promatranom periodu istraživanja sudjeluju s najmanjim udjelom u financijskom opterećenju (3,28%), a zanimljivo je zamijetiti kako je njihova potrošnja dvostruko veća iskazana brojem DDD u odnosu na trošak iskazan u kunama. Time se i potvrđuje važnost analitičkog i posljedično kritičkog iskazivanja potrošnje putem oba indikatora.

Potrošnja furosemida iznosila je 2001. godine 40,38 DDD/1000/dan te četverostruko pala na 9,80 DDD/1000/dan 2012. godine. Za usporedbu visine troška furosemida može se istaknuti 2010. godina kada se unutar segmenta nalazi na šestom mjestu s potrošnjom od 493.527 kn, a potrošnja prvih deset lijekova varira od 6.290.827 kn atorvastatin do 1.416.218 kn za lizinopril. Furosemid se načelno ne smatra antihipertenzivom, učinak mu je samo simptomatski (snažna diureza koja se postiže u kratkom razdoblju), a prvenstveno je indiciran u terapiji svih vrsta edema koji uključuju retenciju soli (36). Zbog sniženja razine kalcija u plazmi pogodan je i za terapiju hiperkalcijemije (76, 146). Pad potrošnje furosemida u skladu je sa stručnim smjernicama, iako nordijske baze podataka bilježe znatno više vrijednosti (Norveška 15,23

DDD/1000/dan; Finska 32,64 DDD/1000/dan) (78, 79), a cost-effectivnes studije ističu niske troškove (147, 148, 149).

Klortalidon ulazi unutar 90% najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova 2002. godine s potrošnjom od 8,61 DDD/1000/dan uz četverostruki pad na 2,41 DDD/1000/dan 2012. godine. Klortalidon nalazi mjesto ponajprije u kombiniranom liječenju arterijske hipertenzije s prednošću u starijih bolesnika zbog dodatnog učinka na smanjivanje učestalosti moždanog udara i uz sistoličku hipertenziju (74, 77, 150). 2004. godine potrošnja klortalidona koja je kontinuirano opadala izjednačila se s potrošnjom indapamida (6,54 DDD/1000/dan vs 6,16 DDD/1000/dan) što čini pogodan moment za naglasak razlike visine troška lijeka iste podskupine, tiazidima sličnih diuretika (764.917 kn vs 1.863.266 kn).

Indapamid među 90% najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova pristiže 2003. godine s potrošnjom od 4,78 DDD/1000/dan koja raste na 6,66 DDD/1000/dan 2012. godine. Indapamid je tako jedini diuretik sa porastom potrošnje u analiziranom razdoblju. Iako indapamid ima dodatnih prednosti naspram klortalidona (jednostavnija upotreba, hipokalemija, slabljenje albiminurije u dijabetičara) (151, 152) lijeka iste podskupine („thiazide-like diuretics“), a daleko niže cijene, porast potrošnje indapamida koja zaključno s 2012. godinom trostruko premašuje potrošnju klortalidona ostavlja otvoreno pitanje racionalnog propisivanja skupine diuretika niskog praga. Primjerice, u Finskoj je 2012. godine zabilježena potrošnja indapamida od svega 0,65 DDD/1000/dan. Kako smjernice često ne diferenciraju razlike među pojedinim diureticima potrebno je pratiti i rezultate specifičnih istraživanja s ciljem adekvatnijeg primjene u liječenju hipertenzije (153).

U Hrvatskoj hidroklorotiazid (C03 A) nije odobren kao samostalan lijek nego u brojnim fiksnim kombinacijama s diureticima koji štede kalij (hidroklorotiazid s amiloridom) ili lijekovima s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav (lizinopril s hidroklorotiazidom, cilazapril s hidroklorotiazidom, ramipril s hidroklorotiazidom i losartan s hidroklorotiazidom) te će i njegova potrošnja biti analizirana sa skupinom C09. Hidroklorotiazid s amiloridom unutar segmenta nalazi se samo 2002. godine i to na posljednjem mjestu sa potrošnjom od 3,15 DDD/1000/dan. Potrošnja do 2012. pada na niskih 0,62 DDD/1000/dan (Norveška 4,94 DDD/1000/dan) (79). Od 2010. godine na Dopunskoj listi nalazi se i novi diuretik torasemid, ali bez značajnijeg utjecaja na potrošnju.

Zaključno, indeks podudarnosti kao jedan od indikatora kvalitete propisivanja lijekova za skupinu diuretika zadržava na 1,00 (1/1 lijek 2001. godine, 3/3 lijeka 2012. godine).

#### 6.3.4. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C07

U promatranom periodu istraživanja iz skupine blokatora betaadrenergičkih receptora unutar DU90% segmenta nalazila su se tri predstavnika iz podskupine selektivnih blokatora (C07 AB): atenolol, bisoprolol i nebivolol. Skupina C07, stabilna je skupina s najmanjom promjenom potrošnje tijekom promatranog razdoblja, smanjenjem od 14,10% (s 33,82 na 29,05 DDD/1000/dan). S druge strane bilježi se porast potrošnje iskazane troškom u kunama od 11,81% (s 3.320.817 kn na 3.765.671 kn) uz izrazito visoke vrijednosti od 2005. do 2010. godine (6.114.243 kn). Iako promjene skupine kao cjeline nisu značajne, lijekovi unutar skupine pokazuju dijametralno različite obrasce i trendove potrošnje u definiranom periodu. 2001. i 2002. godine prisutan je samo jedan predstavnik skupine, atenolol čija potrošnja kontinuirano opada. Kako potrošnja bisoprolola raste on 2003. godine ulazi unutar segmenta, kao i 2010. godine nebivolol te 2012. godine skupina sadržava sva tri lijeka među 90% najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova. Uspoređujući potrošnju u europskim zemljama s dostupnim detaljnim podacima, zamijećena je viša potrošnja kako cjelokupne skupine betablokatora (Finska 68,15 DDD/1000/dan; Norveška 38,10 DDD/1000/dan 2012. godine) tako i podskupine selektivnih blokatora (Finska 55,07 DDD/1000/dan; Norveška 31,81 DDD/1000/dan 2012. godine) (78, 79). Visoka potrošnja beta blokatora potkrepljena je njihovim širokom terapijskom učinkovitošću od liječenja koronarne bolesti i određenih aritmija do arterijske hipertenzije i sekundarne prevencije infarkta miokarda kao najbolje dokumentirane indikacije, te smanjenja smrtnosti u bolesnika sa srčanim zatajivanjem (64, 65, 74, 77, 154, 155). Prema novijim istraživanjima zbog povećanog rizika pojave dijabetesa više nisu lijek prvog izbora u liječenju hipertenzije iako u kombiniranoj terapiji imaju prednost zbog vazodilatirajućeg učinka (156, 157).

Dominantni predstavnik skupine, 2001. godine bio je atenolol, s visoko pozicioniranim četvrtim mjestom unutar segmenta, iza lizinopрила, amlodipina i furosemida i potrošnjom od 29,70 DDD/1000/dan koja se četverostruko smanjuje na 7,59 DDD/1000/dan 2012. godine. Potrošnja atenolola prati obrazac skandinavskih zemalja i u skladu je sa stručnim i nacionalnim smjernicama (Norveška 11.20 DDD/1000/dan 2003. godine; 9,28 DDD/1000/dan 2005. godine; 4,76 DDD/1000/dan 2012. godine; Finska 3,01 DDD/1000/dan 2012. godine) (66, 78-81, 158, 159).



Zanimljivo je zamijetiti kako je u nordijskim zemljama po potrošnji dominantan selektivni blokator metoprolol (Norveška 24,87 DDD/1000/dan; Finska 14,67 DDD/1000/dan 2012. godine) koji se u Hrvatskoj na Osnovnoj listi lijekova nalazi tek od 2010. godine, a u Zagrebu niti ne ulazi unutar segmenta 90% najpropisivanijih lijekova (0,02 DDD/1000/dan 2012. godine) (78, 79, 91).

Osim same selektivnosti za  $\beta_1$  adrenergičke receptore, čime se postiže manje nuspojava za bolesnike s opstruktivnom bolešću pluća i šećernom bolešću, koja ipak nestaje pri primjeni većih doza, i unutar same podskupine selektivnih blokatora postoje razlike pripisive farmakokinetici pojedinog lijeka, ali i dodatnom učinku, primjerice kod nebivolola poticanjem otpuštanja NO-a iz endotelnih stanica (115, 160, 161, 162). Starija izdanja farmakoloških priručnika kao osnovnu razliku između pojedinih betablokatora eksplicitno su navodila i cijenu lijeka uz naglasak kako nije opravdano propisivanje skupljeg lijeka ako postoji jednako dobar jeftiniji. (75, 163). Iz navedenog gledišta važno je sagledati potrošnju još jednog predstavnika podskupine selektivnih  $\beta$  blokatora koji s krajem istraživanja, 2012. godine postaje najpropisivaniji betablokator u gradu Zagrebu.

Potrošnja bisoprolola raste s 1,64 DDD/1000/dan na 4,86 DDD/1000/dan 2003. godine kada bisoprolol ulazi unutar segmenta (Tablica 7). 2009. izjednačuje se s do tada dominantnim predstavnikom skupine, atenololom (12,05 DDD/1000/dan) te ga već 2010. godine premašuje (12,00 DDD/1000/dan). S krajem istraživanja, 2012. godine potrošnja bisoprolola iznosi 11,72 DDD/1000/dan. U Norveškoj potrošnja bisoprolola također raste s 0,12 DDD/1000/dan 2003. godine na 2,35 DDD/1000/dan 2012. godine iako su navedene vrijednosti daleko niže od zagrebačkih, dok je u Finskoj s druge strane potrošnja bisoprolola trostruko veća (34,19 DDD/1000/dan 2012. godine) (78, 79, 80). Upravo je visoka cijena bisoprolola u odnosu na atenolol odgovorna za financijski porast potrošnje u razdoblju od 2005. do 2010. godine. 2009. godine, kada je potrošnja iskazana brojem DDD atenolola i bisoprolola, lijekovima sa praktički istim indikacijama primjene jednaka, unutar zdravstvenog sustava izdvajalo se 3.005.477 kn za bisoprolol nasuprot 782.385 kn za atenolol. Opravdanost visoke potrošnje lijeka više cijene uz dostupnost lijeka iste podskupine niže cijene nije utemeljena. 2012. godine troškovi za bisoprolol ipak padaju na 1.663.530 kn. Propisivanje bisoprolola stoga je i ograničeno od strane HZZO-a, za indikaciju kroničnog zatajivanja srca dozvoljeno samo po preporuci specijalista internista, dok je za indikaciju hipertenzije ili pektoralne angine u domeni liječnika obiteljske medicine.

Potrošnja nebivolola od kada se pojavio kao novi lijek 2007. godine na Dopunskoj listi postepeno raste što se tumači prelaskom na Osnovnu listu 2009. godine (89). Već 2010. godine ulazi unutar segmenta (Tablica 9) s 3,52 DDD/1000/dan uz rast koji se nastavlja do 5,15 DDD/1000/dan 2012.godine. Potrošnja nebivolola u Gradu Zagrebu nadmašuje europske zemlje (Finska 0,76 DDD/1000/dan; Norveška, u tragovima 0,00 DDD/1000/dan 2012. godine) (78, 79). Kako je nebivolol kao i bisoprolol indiciran po preporuci specijalista internista, doduše samo za kronično zatajivanje srca (ograničenje HZZO-a) postavlja se pitanje njegovog prisustva među 90% najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova (77). Odgovor se može nalaziti u njegovoj širokoj primjeni prvenstveno za hipertenziju i anginu pektorisa, dijagnoze na koje HZZO nije postavio ograničenje (164).

U Gradu Zagrebu u promatranom periodu istraživanja zamijećen je pad broja hospitaliziranih osoba zbog ishemičnih bolesti srca za 27,5%, što kao indirektan pokazatelj može upućivati na kvalitetniju prevenciju i liječenje na razini obiteljske medicine, s posljedično manjom potrebom za hospitalizacijom bolesnika (Tablica 12). Analizirajući broj umrlih zbog ishemičnih bolesti srca bilježi se neznatan porast za 1,66%, ali uz važan naglasak kako su ishemične bolesti srca kontinuirano odgovorne za više od trećine (37%) svih smrti od kardiovaskularnih bolesti u Gradu Zagrebu (Tablica 14). Zaključno, indeks podudarnosti kao indikator kvalitete za skupinu blokatora betaadrenergičkih receptora zadržava se na 1,00 (1/1 lijek 2001. godine, 3/3 lijeka 2012. godine).

Skupina se proširuje i s novim lijekovima: 2006. godine kombinacija bisoprolola s hidroklorotiazidom i oksprenolola sa klortalidonom (Dopunska lista), 2010. godine metoprolol (Osnovna lista) te 2011. godine kombinacija felodipina s metoprololom (Osnovna lista) čija potrošnja nije bila značajna u promatranom periodu.

### 6.3.5. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C08

U promatranom periodu istraživanja iz skupine lijekova blokatora kalcijevih kanala unutar DU90% segmenta nalazila su se četiri predstavnika: amlodipin, nifedipin i lacidipin, selektivni blokatori s primarno vaskularnim učinkom (C08 CA) te verapamil, selektivni blokator s učinkom na srce (C08 DA).

Skupinu C08 obilježava velik udio u potrošnji, petina svih kardiovaskularnih lijekova propisanih na recept (20,89%) s trendom pada potrošnje za 25,97% (s 82,64 na 61,18

DDD/1000/dan). Financijski udio potrošnje je manji (16,70% troška), pad troška još veći (za 43,30%, s 8.164.618 kn na 4.629.509 kn) i osobito naglašen u završnim godinama istraživanja (2008. do 2012. godine). Sva četiri predstavnika bili su prisutna unutar segmenta samo od 2002. do 2005. godine, dok su ostale godine istraživanja, uključujući prvu i posljednju, 2001. i 2012. godinu prisutna po tri lijeka iz skupine.

Uz dokazan povoljan utjecaj blokatora kalcijских kanala na arteriosklerozu, sinergističan učinku ACE inhibitora (77), visoki udio potrošnje ove dvije skupine na razini obiteljske medicine može se povezati sa zamijećenim padom broja hospitaliziranih osoba zbog cerebrovaskularnih bolesti (smanjenje za 37,91%) i ateroskleroze (smanjenje za 32,58%, Tablica 12, Grafikon 16). BPLTT metaanaliza na uzorku od 26.000 ispitanika dodatno je potvrdila značajno veću zaštitu od moždanog udara uz blokatore kalcijских kanala (uzročno-specifični korisni učinak neovisan o učinku na arterijski tlak) u odnosu na usporedne ACE inhibitore (64, 65). U gradu Zagrebu u promatranom periodu bilježi se i pad broja umrlih zbog istih bolesti (cerebrovaskularne bolesti za 12,10%, ateroskleroza za 14,29%, Tablica 14, Grafikon 17). Dodatak amlodipina koronarnim bolesnicima uz sniženje tlaka u CAMELOT studiji potvrdio je redukciju kardiovaskularnog mortaliteta, a sporo opuštajućega nifedipina u ACTION studiji u bolesnika sa anginom pectoris dodatno i sniženje ukupnog kardiovaskularnog rizika (64, 65, 165, 166). Primarna indikacija blokatora kalcijevih kanala je arterijska hipertenzija, te prevencija napadaja stabilne angine pectoris kod angioselektivnih blokatora, a srčana aritmija, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i sekundarna prevencija infarkta miokarda (uz kontraindikaciju beta blokatora) kod kardioselektivnih blokatora (77, 167, 168).

Analizirajući položaj amlodipina unutar DU90% segmenta, izdvaja se kao lijek sa najstabilnijim trendom potrošnje od svih kardiovaskularnih lijekova, pri čemu zauzima kontinuirano dominantan udio u potrošnji. Naime, u cijelom periodu istraživanja amlodipin je zauzimao prvo ili drugo mjesto, s potrošnjom koja je uz to i rasla sa 41,39 DDD/1000/dan u 2001. godini na 42,41 DDD/1000/dan u 2012. godini. Iako govorimo o povećanju za svega 2,46%, u svijetlu pada potrošnje i same skupine blokatora kalcijevih kanala i zbirno svih kardiovaskularnih lijekova, amlodipin nosi značajan udio potrošnje. Prvo mjesto unutar DU90% segmenta kao najpropisivaniji kardiovaskularni lijek zauzima je punih sedam godina, od 2003. do 2009. godine kada i dosiže svoju maksimalnu potrošnju (55,92 DDD/1000/dan 2006. godine; 57,68 DDD/1000/dan 2007. godine; 62,28 DDD/1000/dan 2008. godine). Potrošnja amlodipina u Norveškoj u promatranom dvanaestogodišnjem periodu kontinuirano se zadržava na, u odnosu na Zagreb, nešto nižih 30 do 32 DDD/1000/dan (31,77 DDD/1000/dan

2012. godine ) bez porasta zabilježenih u nas, dok se u Finskoj ostvaruju vrijednosti relevantne potrošnji u Gradu Zagrebu (44,08 DDD/1000/dan 2012. godine) (77-81).

Potrošnja nifedipina strmoglavo pada sa visokih 14,59 DDD/1000/dan u 2001. na 3,48 DDD/1000/dan 2006. godine kada i trajno napušta segment, uz daljnji pad na 1,22 DDD/1000/dan u 2012. godini. Kratkodjelujući blokator primarno vaskularnog učinka, nifedipin, osim nižom cijenom izdvaja se značajnom nuspojavom refleksne tahikardije koja povećava potrošnju kisika u miokardu od dugodjelujućih (amodipin, lacidipin) koji ostavljaju baroreceptorima mogućnost adaptacije te je kontraindiciran u nestabilnoj pektoralnoj angini i akutnom infarktu miokarda (77, 169-172). Značajan pad potrošnje stručno je potkrijepljen i opravdan (Finska bilježi 2012. godine podjednako niskih 2,97 DDD/1000/dan) (78). Norveška realizira obrazac u potpunosti suprotan Zagrebačkim vrijednostima, potrošnja im je podjednaka tek 2004. godine (5,70 vs 6,43 DDD/1000/dan u Zagrebu) (80). Iako oni ne bilježe tako značajan pad važno je istaknuti kako potrošnja nifedipina nije ni u početnim godina istraživanja bila ekstremno visoka (5,50 DDD/1000/dan 2003. godine vs 7,67 DDD/1000/dan 2012. godine) (79).

Lacidipin među 90% najpropisivanijih lijekova pristiže 2002. godine s potrošnjom od 8,30 DDD/1000/dan i povećanjem na 12,71 DDD/1000/dan u 2012. godini. Od 2004. godine drugi je najpropisivaniji blokatora kalcijevih kanala. Nadalje uz činjenicu da je od 2009. godine na Dopunskoj listi HZZO-a, važno je naglasiti kako 2012. godine dosiže trošak od 1.329.541 kn u odnosu na niti duplo viši trošak (2.369.716 kn) terapijski jednakovrijednog amlodipina uz trostruko višu potrošnju amlodipina iskazanu brojem DDD. S druge strane ni Finska ni Norveška ne navode lacidipin (C08 CA09) analizirajući potrošnju selektivnih blokatora primarno vaskularnog učinka. Drugi najpropisivaniji blokator kalcijevih kanala u Norveškoj je lerkanidipin (9,31 DDD/1000/dan 2012. godine), kojeg slijedi nifedipin (7,67 DDD/1000/dan 2012. godine), dok je u Finskoj na drugom mjestu također lerkanidipin (13,70 DDD/1000/dan 2012. godine), ali ga slijedi felodipin (9,09 DDD/1000/dan 2012. godine) (78, 79). I lerkanidipin i felodipin kod nas na Osnovnu listu pristižu tek 2010. godine ne ostvarujući zamjetnu potrošnju.

Osim selektivnosti za stjenku krvnih žila i stanica miokarda, blokatore kalcijevih kanala obilježava i različit utjecaj na bubrege. Tako lacidipin, lerkanidipin i verapamil uz dilataciju aferentne (amlodipin) djeluju i na eferentnu arteriolu bubrega protektivno djelujući na njegovu funkciju, pa čak i smanjujući proteinuriju (77, 173, 174, 175). Iako amlodipin, nifedipin i lacidipin pripadaju istoj terapijskoj podskupini sa sličnim učincima, njihova pojedinačna cijena

je značajno različita, od čega je lacidipin daleko skuplji lijek od amlodipina i nifedipina (176, 177). Stoga se i porast potrošnje skupljeg lacidipina refleksno ocrtava i na ukupni financijski porast potrošnje, što kulminira s 2006. godinom (10.643.652 kn), nakon čega je uslijedio strmoglav pad troška cjelokupne skupine. Uz to potrošnja nifedipina kao najjeftinijeg blokatora kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom kontinuirano opada do 2006. godine što je uzajamno povezano s većim propisivanjem skupljeg amlodipina i lacidipina. Jedan od mehanizma kontrole troška propisivanja skupljih lijekova je i odluka HZZO-a o prelasku lacidipina sa Osnovne na Dopunsku listu 2009. godine. Potrošnja nifedipina u Norveškoj se kontinuirano zadržava na visokih 6 do 7 DDD/1000/dan (7,67 DDD/1000/dan 2012. godine), ali je zato potrošnja amlodipina niža od zagrebačkih vrijednosti (31,77 vs 42,41 DDD/1000/dan 2012. godine) (79). Potrošnja i nifedipina i amlodipina u Grad Zagrebu korelira s Finskim vrijednostima potrošnje (78).

Verapamil, selektivni blokator s učinkom na srce zbog drukčijeg mehanizma djelovanja i posljedičnom razlikom koja ostavlja znatne kliničke implikacije, praktički djeluje kao zasebna skupina lijekova (115). Potrošnja verapamila se smanjuje za 83,48% sa 18,46 DDD/1000/dan 2001. na 3,05 DDD/1000/dan 2012. godine. Uspoređujući potrošnju s nordijskim zemljama zabilježene su ekvivalentne vrijednosti (Norveška 2,22 DDD/1000/dan; Finska 0,81 DDD/1000/dan 2012. godine) (78, 79).

Osim navedenih najpropisivanijih lijekova skupine C08, od novih lijekova uvode se: diltiazem (Dopunska lista 2006. godine s prelaskom na Osnovnu listu lijekova 2009. godine), lerkanidipin (Dopunska listu 2009. godine uz prelazak na Osnovnu listu već 2010. godine), felodipin (Osnovna lista 2010. godina), kombinacija felodipina s metoprololom (Osnovna lista 2011. godina).

Zaključno, potrošnja skupine blokatora kalcijevih kanala korelira sa podacima o potrošnji dostupnih zemalja (Finska 72,12 DDD/1000/dan; Norveška 55,98 DDD/1000/dan 2012. godine) i u skladu je sa dostupnim smjernicama uz određene specifičnosti zabilježene kod pojedinih lijekova. Iako je potrošnja lacidipina upitno visoka, skupinu obilježava apsolutna dominantnost amlodipina. Indeks podudarnosti kao indikator kvalitete za skupinu lijekova blokatora kalcijevih kanala 2001. godine iznosi 1,00 (3/3 lijeka) kao i 2012. godine (3/3 lijeka).

### 6.3.6. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C09

Iz skupine lijekova s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav u promatranom periodu istraživanja, unutar DU90% segmenta smjenjivalo se najviše predstavnika, ukupno deset: ramipril, trandolapril, cilazapril, lizinopril (C09 AA, čisti ACE inhibitori), lizinopril s hidroklorotiazidom, cilazapril s hidroklorotiazidom, ramipril s hidroklorotiazidom (C09 B, kombinacije ACE inhibitora s diuretikom) te valsartan, losartan i losartan s hidroklorotiazidom (C09 C, antagonisti angiotenzina II). To je ujedno skupina s najvećim udjelom u potrošnji (32%) uz najviše dosegnute vrijednosti 2008. godine (154,09 DDD/1000/dan) koja jedina, uz skupinu hipolipemika, pokazuje porast potrošnje u razdoblju od 2001. do 2012. godine (s 112,02 na 120,03 DDD/1000/dan). Financijski udio skupine još je veći (34,23%), iako se tim indikatorom bilježi pad troška za 28,52% (s 16.356.480 kn na 11.691.449 kn). Skupina bilježi i najveću varijabilnost troška uz vrhunac 2006. godine (21.656.091 kn).

Unutar skupine evidentne su velike razlike u obrascu potrošnje glavnih podskupina. Dok se potrošnja čistih ACE inhibitora u promatranom razdoblju smanjila za 29,15% (sa 86,59 DDD/1000/dan na 61,35 DDD/1000/dan), potrošnja kombinacija ACE inhibitora i diuretika porasla je za 44,05% (sa 21,63 DDD/1000/dan u 2001. na 38,66 DDD/1000/dan u 2012. godini). Dok je potrošnja čistih ACE inhibitora u širim granicama nordijskih zemalja (Finska 104,41 DDD/1000/dan; Norveška 45,5 DDD/1000/dan), potrošnja kombinacija ACE inhibitora i diuretika u Zagrebu raste i ostvaruje značajno više razine (Finska 13,98 DDD/1000/dan; Norveška 6,33 DDD/1000/dan) (78, 79). Potrošnja čistih antagonista angiotenzinskih receptora raste za 61,15% (sa 3,78 DDD/1000/dan 2001. na 9,73 DDD/1000/dan 2012. godine). Iako se potrošnja sartana u Zagrebu u promatranom periodu utrostručila, dosegnute vrijednosti značajno su niže od europskih (Finska 64,93 DDD/1000/dan; Norveška 48,43 DDD/1000/dan) što je u skladu sa nacionalnim ograničenjima osiguravajućeg društva i nižih nacionalnih resursa zdravstvenog sustava. Dio lijekova dostupan je tek kasnijih godina i svrstavan samo na Dopunsku listu. Iznos cijene za originalno pakiranje koju odobrava HZZO-a u odnosu na punu cijenu lijeka, za sartane je iznosio u rasponu od 26% do 44%. Usporedbe radi, nadoplata za irbesartan iznosila je 56% osnovne cijene 2012. godine, za losartan 69% te za valsartan 74%, dok je primjerice za verapamil doplata bila svega 28% osnovne cijene (101). Potrošnja kombinacije antagonista angiotenzina II i diuretika raste za 96,60% od 2002. godine, kada se prvi puta nalaze na Listi lijekova (82), s 0,35 DDD/1000/dan na 10,29 DDD/1000/dan 2012. godine, što ih čini podskupinom koja je u promatranom razdoblju istraživanja ostvarila najveći

(30 puta), odnosno najbrži rast u odnosu na sve kardiovaskularne lijekove. Podskupina kombinacija antagonista angiotenzinskih receptora s diuretikom također bilježi manje vrijednosti potrošnje u odnosu na Finsku (27,13 DDD/1000/dan) i Norvešku (33,64 DDD/1000/dan), ali ih nastavak započetog strmoglavog rasta vodi sličnom obrascu (78, 79).

S četiri lijeka iz skupine 2001. godine unutar segmenta istraživanje završava 2012. godine sa sedam predstavnika skupine iako je najviše lijekova prisutno 2006. i 2009. godine (devet lijekova) te 2005., 2007. i 2008. godine (osam lijekova). Upravo u tom razdoblju posljedično skupina i dostiže najviše razine potrošnje, iskazane i brojem DDD i troškom u kunama. Analizirajući potrošnju lijekova C09 skupine prisutnih unutar DU90% segmenta, zapažaju se različiti obrasci potrošnje i samih pojedinačnih lijekova. Porast bilježe: ramipril, ramipril s hidroklorotiazidom, losartan i losartan s hidroklorotiazidom. Smanjenje potrošnje bilježe: lizinopril, cilazapril i cilazapril s hidroklorotiazidom, te stabilnu i nepromijenjenu potrošnju: lizinopril s hidroklorotiazidom, trandolapril i valsartan.

Potrošnja lizinopрила, najpropisivanijeg kardiovaskularnog lijeka 2001. i 2002. godine (56,11 DDD/1000/dan i 46,12 DDD/1000/dan) naglo se smanjuje za 56,76% na 24,26 DDD/1000/dan 2005. godine te nakon toga pokazuje trend postepenog smanjenja potrošnje do 14,29 DDD/1000/dan 2012. godine (ukupno smanjenje potrošnje za 74,53%). Indikacije za primjenu čistih ACE inhibitora su arterijska hipertenzija (osobiti u visokorizičnih bolesnika i uz dijabetes), srčano zatajivanje u svim fazama, nedijabetička i dijabetička nefropatija, akutni infarkt miokarda u visokorizičnih bolesnika (65, 77, 178, 179, 180). Vrlo se dobro podnose, uz rijetke nuspojave, od kojih je najozbiljniji angioedem, a najčešći u 5 do 15% bolesnika, kašalj križne sklonosti (77, 181, 182).

Lizinopril s hidroklorotiazidom, prva je fiksna kombinacija dvaju lijekova prisutna unutar segmenta sa stabilnom potrošnjom (21,64 DDD/1000/dan 2001. godine; 19,79 DDD/1000/dan 2012. godine). Statusom drugog najpropisivanijeg lijeka s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav zadržava kontinuirano tijekom dvanaestogodišnjeg perioda. Prednosti kombinacija ACE inhibitora sa tiazidskim diuretikom su snažniji hipotenzivni učinak uz manji gubitak kalija nego u samog tiazida, ali ih obilježava teže prilagođavanje doze (77, 183, 184).

Cilazapril je treći predstavnik skupine 2001. godine s potrošnjom od 14,72 DDD/1000/dan koja opada za 73,57% do 2009. godine (3,89 DDD/1000/dan ) kada izlazi iz segmenta. Veliki manevri i prelasci s Osnovne na Dopunsku listu (2009. godine) i obrnuto (već 2010. godine) ostavljaju traga na potrošnju koja do 2012. godine nastavlja padati do niskih 1,46

DDD/1000/dan (ukupno smanjenje potrošnje za 90,08%). Holecki i sur. ističu prednost cilazaprila u stabilizaciji plaka, a Hosgor i sur. njegovu stimulaciju fibrinolize što se može koristiti kao dodatan faktor prilikom smanjenja tromboemboličkih komplikacija kod hipertoničnih bolesnika (185, 186).

Nasuprot lizinoprilu, ramipril 2001. godine na pretposljednem mjestu unutar segmenta i potrošnjom od 10,31 DDD/1000/dan pokazuje dijametralno suprotan trend s četverostrukim povećanjem potrošnje. Po ubrzanom i strmom rastu potrošnje od 174,34% odmah je iza atorvastatina. Već 2007. postaje najpropisivaniji predstavnik skupine (31,16 DDD/1000/dan) što i ostaje, sa stabilnim trećim mjestom unutar segmenta do kraja istraživanja, 2012. godine (40,72 DDD/1000/dan). Ramipril je i najpropisivaniji ACE inhibitor i u Finskoj (67,33 DDD/1000/dan) i Norveškoj (27,81 DDD/1000/dan) 2012. godine iako ga slijedi enalapril koji u Zagrebu niti ne ulazi unutar DU90% segmenta (Tablica 9) (78, 79). Uz navedene indikacije čistih ACE inhibitora, ramipril obilježavaju i dodatne indikacije kardioprotekcije, liječenja postinfarktne disfunkcije lijeve klijetke i teške nedijabetičke nefropatije (77, 187, 188). PRISMA metaanaliza 29 studija izdvojila je ramipril kao ACE inhibitor povezan s najnižom incidencijom smrtnosti svih uzroka, dok lizinopril navodi kao najmanje djelotvornog u snižavanju arterijskog tlaka i povezanog sa najvišom incidencijom smrtnosti svih uzroka (189). Obrat potrošnje oba ACE inhibitora u Gradu Zagrebu prati navedene rezultate. Istraživanje Pilotea i sur. o razlici među pojedinim ACE inhibitorima naglašava 10-15% veće mogućnosti primjenom kaptoprila i enalaprila u odnosu na ramipril (190).

Trandolapril ima kontinuirano malenu i nepromijenjenu potrošnju (2001. godine 3,13 DDD/1000/dan). Unutar segmenta pojavljuje se tek 2009. godine na posljednjem mjestu (3,36 DDD/1000/dan), jedne od godina kada segment sadržava najveći broj od 23 pojedinačna lijeka (Tablica 9). Zadržao se do 2012. godine s 2,94 DDD/1000/dan. PRISMA metaanaliza izdvojila je randolapril kao najdjelotvorniji ACE inhibitor u snižavanju arterijskog tlaka (189). Cilazapril s hidroklorotiazidom sljedeća je kombinacija koja unutar segmenta dolazi 2003. godine s potrošnjom od 4,90 DDD/1000/dan i koja prati obrazac potrošnje samog cilazaprila, uz napuštanje segmenta 2009. godine (3,91 DDD/1000/dan) i ukupnim padom potrošnje za 56,53% do 2012. godine (2,13 DDD/1000/dan). Potrošnja kombinacije ramiprila s hidroklorotiazidom raste ubrzano i strmo sukladno rastu potrošnje samog ramiprila. Unutra segmenta ulazi 2005. godine (5,35 DDD/1000/dan) te istraživanje završava, 2012. godine s 14,8 DDD/1000/dan kao treći predstavnik skupine sa povećanjem za više od sedam puta u odnosu na početnu godinu istraživanja.



Dok potrošnja čistih ACE inhibitora pada, potrošnja lijekova visokih cijena i ograničenog propisivanja od strane HZZO-a (191), antagonist angiotenzinskih receptora značajno raste. Iako postoji sličnost u očekivanim konačnim učincima kod obje podskupine, antagonisti angiotenzinskih receptora nose manje nuspojave, od benignog, ali za bolesnike i njihovu suradljivost i pridržavanje propisane terapije, važnog kašlja do opasnog angioedema (77, 192-196). Bez obzira da li se nalaze na Osnovnoj ili Dopunskoj listi, odnosno na zajedničkoj Listi do 2006. godine, njihovo propisivanje dozvoljeno je samo u bolesnika koji ne podnose ACE inhibitore i uz preporuku specijalista internista. Stoga je i odgovornost porasta potrošnje sartana, kao i mogućnost kontrole istih, prebačena sa razine primarne zdravstvene zaštite i obiteljske medicine na sekundarnu, specijalističko konzilijarnu zdravstvenu zaštitu. Usporedne studije učinka antagonista angiotenzinskih receptora i ACE inhibitora pokušale su osvijetliti eventualne prednosti primjene pojedine od navedenih skupina, kako za indikaciju arterijske hipertenzije tako i srčanu dekompenzaciju te nakon akutnog infarkta miokarda (197). Antagonisti angiotenzinskih receptora pokazali su prednost u liječenju dijabetičke nefropatije uz dijabetes tipa II (77, 178, 198). ONTARGET studija ne naglašava razliku u upotrebi samog telmisartana u odnosu na kombinaciju sa ACE inhibitorom ramiprilom po pitanju snižavanja arterijskog tlaka, ali i povezane incidencije kardiovaskularnih ili renalnih događaja (199, 200). Također je potvrđeno kako telmisartan nije inferiorniji ramiprilu u smanjenju kardiovaskularne smrtnosti, infarkta miokarda ili srčanog zatajivanja u bolesnika sa vaskularnom bolešću ili visokorizičnim dijabetesom. Eksplicitno je navedena 6,3% viša cijena primjene telmisartana (uključujući i cijenu lijeka i popratne hospitalizacija radi liječenja kardiovaskularnih događaja), uz naglasak kako primjena sartana mora biti opravdana osjetljivošću bolesnika na potencijalne štetne događaje kako bi se smanjili ukupni troškovi liječenja (201). Također ONTARGET studija ističe kako incidencija novonastalog dijabetesa nije statistički značajna primjenom telmisartana ili ramiprila (74). U JIKEY HEART studiji tijekom trogodišnje primjene valsartana uz sniženje arterijskog tlaka evidentirano je i 40% smanjenje incidencije moždanog udara (66, 202).

Od sartana unutar segmenta prvi ulaze losartan i njegova kombinacija s diuretikom, losartan s hidroklorotiazidom 2003. godine. Doplata na sartane 2001. godine iznosila je 50% cijene lijeka, 2003. 75% cijene lijeka. Potrošnja losartana se udvostručuje s 3,55 DDD/1000/dan 2003. godine na 7,18 DDD/1000/dan 2012. godine, a potrošnja losartana s hidroklorotiazidom utrostručuje s 3,16 DDD/1000/dan 2003. godine na 8,96 DDD/1000/dan 2012. godine. Losartan je 2012.godine ujedno i najpropisivaniji antagonist angiotenzinskih receptora i u Finskoj

(24,19 DDD/1000/dan) sljedeći ga kandesartan (21,69 DDD/1000/dan), dok u Norveškoj zauzima drugo mjesto (12,77 DDD/1000/dan) nakon kandesartana (22,40 DDD/1000/dan) (78, 79). Rast troška za sartane kontrolira se brojim metodama koje osim ograničenjem propisivanja osiguravajućih društava uključuju poticanje primjene generičkih lijekova naputcima stručnih smjernicama i brojnih studija kojima se ističe relevantnost generika (203-206). Potrošnja valsartana pokazuje trend rasta s 1,75 DDD/1000/dan 2001. godine na 4,89 DDD/1000/dan 2005. godine kada ulazi unutar segmenta i zadržava se još samo 2006. godine (5,48 DDD/1000/dan). Nakon toga nastavlja se trend pada potrošnje do 2012. godine (1,58 DDD/1000/dan). Više vrijednost potrošnje bilježe se 2012. godine i u Finskoj (9,73 DDD/1000/dan) i Norveškoj (6,13 DDD/1000/dan) (78, 79).

Od novih lijekova skupine C09 uvode se: perindopril i enalapril s hidroklorotiazidom (2003. godina); kvinapril, fosinopril s hidroklorotiazidom, eprosartan, valsartan s hidroklorotiazidom i telmisartan s hidroklorotiazidom (2006. godina); telmisartan (Dopunska lista 2006. godine); perindopril s indapamidom (Dopunska lista 2007. godine); irbesartan, kandesartan, irbesartan s hidroklorotiazidom i kandesartan s hidroklorotiazidom (Dopunska lista 2009. godine); ramipril s felodipinom (Dopunska lista 2010. godine); valsartan s amlodipinom i aliskiren (Dopunska lista 2011. godine); perindopril s amlodipinom (Osnovna lista 2012. godine). Tako izrazito velik porast broja lijekova C09 skupine unutar segmenta kao i broja novouvedenih lijekova (17 lijekova) na Liste HZZO-a u dvanaestogodišnjem razdoblju pridonosi široj terapijskoj lepezi liječenja kardiovaskularnih bolesti i posljedično kvalitetnijem propisivanju kardiovaskularnih lijekova. Potrošnja skupine u skladu je s nacionalnim i stručnim smjernicama, uz evidentno niže vrijednosti potrošnje prvenstveno sartana, ali i njihovih kombinacija s diuretikom, što je više potkrijepljeno nemogućnošću nacionalnog zdravstvenog sustava za pokrićem neodrživo visokih financijskih izdataka, nego praćenjem trendova razvijenih europskih zemalja koje pak tako visoku potrošnju pokušavaju kontrolirati.

Zaključno, recentne smjernice za liječenje hipertenzije ističu kakao se temeljem brojnih randomiziranih studija potvrdilo da za slično smanjenje vrijednosti arterijskog tlaka ostvaruju malene razlike u incidenciji kardiovaskularnog pobola i smrtnosti između različitih skupina lijekova te da svako rangiranje lijekova za liječenje hipertenzije iz bilo kojeg razloga nije znanstveno utemeljeno. Popis lijekova kojima bi trebalo dati prednost u određenim stanjima objavljen u ESH/ESC smjernicama iz 2007. neznatno je revidiran. Također je potvrđeno kako se različit izbor ne temelji godinama ili spolom bolesnika, osim naravno izbjegavanje primjene C09 skupine u trudnica zbog potencijalnog teratogenog djelovanja (74). Indeks podudarnosti

kao indikator kvalitete za skupinu lijekova s djelovanjem na reninangiotenzinski sustav 2001. godine iznosio je 1,00 (4/4 lijeka unutar DU90% segmenta) kao i 2012. godine uz veći broj lijekova (7/7 lijekova unutar DU90% segmenta).

### 6.3.7. Značajke izvanbolničke potrošnje ATK podskupine C10

U promatranom periodu istraživanja iz skupine lijekova za umanjivanje masnoća u krvi unutar DU90% segmenta nalazila su se tri predstavnika: simvastatin, fluvastatin i atorvastatin. Iako potrošnja skupine hipolipemika po udjelu (prosjeak svih dvanaest godina) zauzima tek treće mjesto obilježava ju najveća promjena potrošnje, s značajnim porastom od 2001. do 2012. godine za 51,66% (s 34,58 na 75,58 DDD/1000/dan) uz najviše vrijednosti 2008. godine (95,49 DDD/1000/dan). Tako je 2001. udio DDD hipolipemika činio svega 8,8% svih kardiovaskularnih lijekova, a 2012. godine 22,0%. Nasuprot tome hipolipemici prosječno i kontinuirano su nosili 24,9% udjela u trošku uz trend rasta s 11.688.294kn 2001. godine na 15.477.779kn 2005. godine te značajnim padom na 8.245.651kn 2012. godine. Rast potrošnje statina bilježi se i na europskoj i svjetskoj razini (207) nakon čega su uslijedile reforme te mehanizmi kontrole i optimizacije potrošnje (208, 209). Već 2003. godine u Norveškoj je ostvarena potrošnja od 97,78 DDD/1000/dan, tada tri puta veća od zagrebačke, odnosno jednaka najviše dostignutim vrijednostima u Gradu Zagrebu (80). Iako je potrošnja lijekova, tada ekstremno visokih cijena, znatno viša kod ekonomski razvijenijih zemalja, obrazac potrošnje je identičan. Norveška bilježi rast do 2007. godine (168,61 DDD/1000/dan) te pad 2012. godine na 114,66 DDD/1000/dan (79, 81).

2001. godine unutar segmenta prisutan je samo simvastatin, od 2002. kada se pridružuje atorvastatin do 2005. prisutna su dva lijeka, te dolaskom fluvastatina 2006. pa sve do 2012. godine sva tri predstavnika skupine. Sva tri predstavnika unutar segmenta su inhibitori HMG-KoA reduktaze – statini (C10 AA). Među statinima nema značajnih razlika u djelovanju (nešto farmakokinetičkih), dok visine cijena pojedinačnih lijekova variraju (77, 210). Neposredni rezultat njihovog djelovanja je sniženje ukupnog i LDL-kolesterola u serumu, a konačni i ciljni smanjenje pobola i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (211, 212). Uz dokazanu djelotvornost u redukciji štetnih kardiovaskularnih događaja ističe se važnost financijskog utjecaja široko rasprostranjene upotrebe hipolipemika, kroz sada već duži niz godina, kao i na potencijalni utjecaj i projekciju troška u budućnosti (213). HZZO je odredio / definirao stanja

kada se statini smiju primjenjivati odnosno propisivati bez obzira da li se nalaze na Osnovnoj ili Dopunskoj listi lijekova. Tako su u Hrvatskoj statini su indicirani samo za sekundarnu prevenciju bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda, ishemički cerebralni infarkt, tranzitornu ishemičku ataku, ultrazvučno dokazani plak na karotidi ili ultrazvučno dokazanu perifernu arterijsku okluzivnu bolest ili boluju od koronarne bolesti dokazane koronarografijom ili testom opterećenja i za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti uz vrijednosti ukupnog kolesterola iznad 5 mmol/L. U primarnoj prevenciji indicirani su u bolesnika kojih je nakon tromjesečnog pridržavanja dijete vrijednost ukupnog kolesterola iznad 7 mmol/L i to u dva laboratorijska nalaza s razmakom od tri mjeseca. Terapija se može započeti smo u bolesnika mlađih od 70 godina (41, 45-48, 82-101). Nadoplata za primarnu prevenciju iznosila je 2001. godine 50%, 2004. godine nadoplata se povećava na 75% te uvodi i 25% nadoplate za sekundarnu prevenciju (41, 84). Važnost usvajanja i pridržavanja primjerenih prehrambenih navika kao osnovne terapijske mjere ne smije se izgubiti iz vida sve većom dostupnošću lijekova, iako je edukacija pacijenta možda i najteža intervencija u obiteljskoj medicini, odnoseći veliki angažman i ograničeno vrijeme liječnika uza sve veće zahtjeve i pritiske pacijenata/bolesnika također osobno izloženih medijskoj kampanji farmaceutskih tvrtki.

Hipolipemici su skupi lijekovi. 2001. godine trošak u kunama po DDD hipolipemika bio je tri puta veći nego 2012. godine ( $R\ 2001/2012=3,49$ ; Tablica 6). Nadalje, trošak za atorvastatin s potrošnjom od 45,95 DDD/1000/dan 2012. godine još uvijek je duplo veći (4.576.697kn) u odnosu na lijekove koji imaju samo nešto nižu potrošnju izraženu brojem DDD (amlodipin 2.369.716kn za 42,41 DDD/1000/dan ili ramipril 2.381.716kn za 40,72 DDD/1000/dan). Ograničenje od strane HZZO-a stoga ima prvenstveno financijski aspekt. Naime stručne europske smjernice za liječenje dislipidemija navode niže vrijednosti pri kojima bi bilo potrebno započeti terapiju u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti s ciljem spuštanja vrijednosti ukupnog kolesterola ispod 4 mmol/L, a LDL-kolesterola ispod 2 mmol/L (67, 68, 119, 214). Novija istraživanja argumentiraju upotrebu hipolipemika i za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti uz naglasak farmakoekonomske isplativosti njihove primjene sagledavajući troškove potencijalnih hospitalizacija i tercijarne zdravstvene skrbi (215, 216, 217).

Potrošnja simvastatina od 2001. godine (23,75 DDD/1000/dan) ubrzano raste (31,59 DDD/1000/dan 2003. godine) do najviših vrijednosti 2004. godine (39,49 DDD/1000/dan) kada simvastatin zauzima drugo mjesto po potrošnji unutar segmenta na kojem se zadržava još i 2005. godine (34,72 DDD/1000/dan). 2006. godine potrošnja atorvastatina premašuje potrošnju

simvastatina (33,85 DDD/1000/dan), iako oba hipolipemika još i 2007. godine zauzimaju drugo i treće mjesto po potrošnji svih kardiovaskularnih lijekova. Potrošnja simvastatina nakon toga počinje značajno opadati na 18,41 DDD/1000/dan 2012. godine. Ovakav obrat potrošnje posljedica je utjecaja brojnih studija i istraživanja koje su isticale prednosti atorvastatina (218). Potrošnja simvastatina u nordijskim zemljama doseže puno više vrijednosti (Finska 51,85 DDD/1000/dan; Norveška 56,13 DDD/1000/dan 2012. godine) (78, 79).

Potrošnja atorvastatina 2001. godine iznosila je 4,77 DDD/1000/dan i među 90% najpropisivanijih lijekova pristiže tek 2002. godine. Drugo mjesto zauzima već 2006. godine (33,97 DDD/1000/dan), a prvo 2010. godine kad i dosiže svoje maksimalne vrijednosti (56,37 DDD/1000/dan i 6.290.827 kn troška). Financijski trošak potrošnje atorvastatina premašuje zbir drugog i trećeg propisivanog lijeka, amlodipina i ramiprila. Uz to atorvastatin status najpropisivanijeg kardiovaskularnog lijeka zadržava i do kraja istraživanja 2012. godine, s nešto nižom potrošnjom (45,95 DDD/1000/dan), ali i dalje visokim troškom. Njegova potrošnja pokazuje, uz ramipril, najstrmiji rast s udeseterostručenim dosegnutim vrijednostima. Zanimljivo je zamijetiti kako 2012. godine nordijske zemlje ne bilježe ovako dominantnu potrošnju atorvastatina. U Norveškoj je ona podjednaka simvastatinu (51,53 vs 56,13 DDD/1000/dan), ali približna zagrebačkim vrijednostima (79). S druge strane u Finskoj su vrijednosti dva puta niže od zagrebačkih (26,71 DDD/1000/dan) kao i od dominirajućeg simvastatina, ali uz prisustvo rosuvastatina (10,32 DDD/1000/dan) (78). Bener i sur. rosuvastatin izdvajaju kao najdjelotvorniji statin u snižavanju serumskog lipida i ukupnog kolesterola u dijabetičkih bolesnika (219) dok Fragoulakis sa sur. ističe manji gubitak godina kvalitetnog života (QALY) ostvaren primjenom rosuvastatina odnosno manji ekonomski trošak za sanaciju potencijalno štetnih kardiovaskularnih događaja (220).

Potrošnja fluvastatina 2001. godine iznosila je 1,65 DDD/1000/dan te postupno raste. Iako je tek 2006. godine uveden na Dopunsku listu lijekova, već iste godine ulazi među 90% najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova, doduše tada na posljednjem (23.) mjestu i s potrošnjom od 3,99 DDD/1000/dan. 2007. premješten je na Osnovnu listu, a potrošnja se zadržava na 3,55 DDD/1000/dan 2012. godine. Potrošnja fluvastatina u nordijskim zemljama identična je zagrebačkim vrijednostima (Finska 3,02 DDD/1000/dan; Norveška 1,36 DDD/1000/dan 2012. godine) (78, 79).

Od novih hipolipemika u promatranom periodu uvode se redom: pravastatin (2002. godine); etilni esteri omega-3 kiselina (Dopunska lista 2007. godine); fenofibrat i kombinacija

atorvastatina s amlodipnom (Osnovna lista 2009. godine); rosuvastatin (Osnovna lista 2010. godine) čija potrošnja ne utječe na DU90% segment.

Jedan od faktora evidentnog smanjenja broja hospitaliziranih osoba zbog ateroskleroze (I70) za 32,58% i smrtnosti za 14,29% u Gradu Zagrebu (Tablica 12, 14), uz kvalitetnu primarnu prevenciju, zasigurno je i visoka potrošnja hipolipemika. Indeks podudarnosti kao indikator kvalitete za skupinu lijekova za umanjivanje masnoća u krvi 2001. godine iznosio je 1,00 (1/1 lijek unutar DU90% segmenta) kao i 2012. godine, uz veći broj lijekova (3/3 lijeka unutar DU90% segmenta).

Zaključno se može navesti kako je potrošnja kardiovaskularnih lijekova u skladu sa nacionalnim stručnim smjernicama za većinu lijekova unutar DU90% segmenta. Osim povećanja ukupnog broja kardiovaskularnih lijekova, značajno se povećava i broj lijekova unutar DU90% segmenta, čime se otvara lepeza većeg izbora odgovarajućeg i primjerenog lijeka s posljedično boljom mogućnošću liječenja kardiovaskularnih bolesnika, odnosno sprečavanja potencijalnih štetnih kardiovaskularnih događaja. Indeks podudarnosti s relevantnim stručnim smjernicama povećava se sa 0,86 2001. godine (12/14 lijekova) na 0,95 2012. godine (21/22 lijeka) te se time zaključno potvrđuje postavljena hipoteza o povećanju kvalitete propisivanja i izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih lijekova u periodu od 2001. do 2012. godine u Gradu Zagrebu.

#### 6.4. Ocjena racionalnosti propisivanja kardiovaskularnih lijekova

Pokazatelj ukupnog troška izraženog u kunama po DDD za sve kardiovaskularne lijekove u promatranom periodu istraživanja pada sa 2,05 na 1,45 što nam ukazuje da se za isti broj propisanih DDD kardiovaskularnih lijekova u izvanbolničkoj zaštiti u gradu Zagrebu trošilo 2012. godine 29,27% manje sredstava. Uz globalne tržišne aktivnosti nekoliko ključnih nacionalnih reformnih odluka utjecalo je na navedeni obrazac potrošnje. Uvođenjem dopunskog osiguranja 2002. godine, čija se primjena refleksno odrazila na pokazatelje potrošnje značajnije tek u 2003. i 2004. godini, vidljivi su porasti troška po DDD do 2006. godine kad se uvođenjem Dopunske i Osnovne liste lijekova, ali i oštrijim mjerama Pravilnicima o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko utječe na smanjenje ukupnog troška po DDD (Tablica 11) (42, 43, 60).

Sljedeći pokazatelji koji nam direktno govore o racionalnosti kardiovaskularnih lijekova su cost/ddd izražen u kunama unutar DU90% segmenta i cost/ddd izražen u kunama izvan DU90% segmenta. Trošak u kunama po DDD za lijekove unutar segmenta kontinuirano grafički prati ukupni trošak po DDD logički čineći njegov dominantni udio od 90% (Grafikon 14). 2012. godine za najpropisivanije lijekove, čija potrošnja odnosi 90% ukupne potrošnje, izdvajalo se 39,41% manje sredstava (smanjenje sa 2,03 na 1,23 kn/DDD). Trošak u kunama po DDD za lijekove izvan segmenta u promatranom periodu porastao je za 51,14% (sa 2,19 na 3,31 kn/DDD) što se tumači značajnim povećanjem (za 38,38%) ukupno dostupnih kardiovaskularnih lijekova na Listama lijekova HZZO-a, 38 lijekova više 2012. godine (Tablica 10). Naime, preostali lijekovi obuhvaćaju brojčano širu paletu (77,8% 2012. godine) kardiovaskularnih lijekova koji se koriste rjeđe, u liječenju kompliciranijih i težih bolesti i stanja manjeg broja bolesnika, ali su značajno više cijene. Porast troška za lijekove izvan segmenta osim racionalne primjene govori indirektno i o kvaliteti liječenja koja je na visokoj razini dostupna liječenju manjeg broja potrebitih bolesnika, ali ne opterećujući neracionalno cjelokupni sustav zdravstva.

Racionalnost propisivanja kardiovaskularnih lijekova procijenjena je i četvrtim indikatorom racionalnosti, odnosom (R) cost/ddd izraženom u kunama unutar DU90% segmenta i izvan DU90% segmenta. U slučajevima kada je  $R > 1$ , odnosno cost/ddd 90% najpropisivanijih lijekova veći od 10% preostalih možemo govoriti o racionalnoj upotrebi lijekova. Tablica 10 pokazuje stabilan, značajan i kontinuiran trend porasta omjera za 149,45% sa 1,08 na 2,69.

Povećanje racionalnosti potrošnje lijekova kroz promatrani dvanaestogodišnji period potkrepljuje i nekoliko dodatnih činjenica promatrajući potrošnju unutar podskupina. Uz smanjenje ukupnog troška u kunama svih kardiovaskularnih lijekova za 30,28% (Tablica 3), smjenjuje se i trošak po DDD upravo za četiri skupine koje su 2001. godine odnosile najviše sredstava (C09, C10, C08 i C01) (Tablica 6). Za tri skupine kojima raste trošak u kunama po DDD (C03, C07 i C02) pada potrošnja DDD što pak u konačnici vodi smanjenju ili samo neznatnom porastu ukupnog troška u kunama za skupinu. Kao posljednje, trošak po DDD udvostručuje se samo za skupinu diuretika koja je ujedno skupina s najnižim troškom u kunama (Tablica 3).

Racionalnost propisivanja lijekova osigurava se i mjerom ograničenja propisivanja od strane nositelja nacionalnog zdravstvenog osiguranja koja usmjerava liječnike obiteljske medicine zakonskim represivnim mehanizmima (potencijalna novčana sankcija u slučajevima prekoračenja potrošnje na razini nositelja ordinacije) ka za zdravstveni sustav optimalan utrošak

dostupnih sredstava. Takva ograničenja ne moraju uvijek biti skladna sa recentnim istraživanjima, ali ih u pravilu nacionalne smjernice nadležnih društva za liječenje, kako kardiovaskularnih tako i ostalih bolesti i stanja, uvažavaju zbog održivosti sustava u cjelini. Tako je i u Hrvatskoj HZZO na određene kardiovaskularne lijekove postavio uvijete propisivanja, pri čemu se dio odnosi na vrstu bolesti ili nepodnošenje drugih jeftinijih lijekova, a dio na obvezu prethodnog odobrenja specijalista internista. 2001. godine od lijekova prisutnih unutar DU90% segmenta ograničenje je postavljeno na dva lijeka (simvastatin i propafenon) što se 2012. godine povećava na 9 lijekova (3 statina, 2 sartana, 2 betablokatora i 2 antiaritmika).

Navedeni zaključci i indikatori dovode nas do potvrde postavljene hipoteze o povećanju racionalnosti izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih lijekova u periodu od 2001. do 2012. godine u Gradu Zagrebu.



## 7. Zaključak

## 7. Zaključak

1. Ukupna potrošnja kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu u periodu od 2001. do 2012. godine iskazana brojem DDD/1000/dan smanjuje se za 16,92% dok se trošak u kunama smanjuje za 30,28%.
2. Najveće smanjenje potrošnje bilježi se kod lijekova s djelovanjem na srce (za 70,16% DDD/1000/dan), a najveći porast potrošnje kod skupine hipolipemika (za 51,66% DDD/1000/dan). Najveće smanjenje troška bilježi se također kod lijekova s djelovanjem na srce (za 78,24%) dok se porast troška bilježi jedino u skupini betablokatora (za 11,81%).
3. Najveći udio u potrošnji kardiovaskularnih lijekova u promatranom periodu istraživanja bilježi skupina lijekova koji djeluju na renin – angiotenzinski sustav izražena putem oba indikatora (DDD/1000/dan , 32% i troškom u kunama, 34%) dok su na drugom mjestu po potrošnji kardiovaskularnih lijekova izraženom brojem DDD/1000/dan blokatori kalcijjskih kanala s 21%, a troškom u kunama hipolipemici s 25%.
4. Najmanji udio u potrošnji kardiovaskularnih lijekova u promatranom periodu istraživanja izraženom brojem DDD/1000/dan bilježe antihipertenzivi s 2%, a diuretici s 3% troška u kunama.
5. Ukupan izdatak u kunama po DDD smanjuje se za 29,64%. Najveće smanjenje izdataka po DDD, trostruko, bilježi se kod skupine hipolipemika (za 71,36%).
6. Porast broja lijekova unutar segmenta 90% najpropisivanijih lijekova (14 lijekova 2001. godine na 22 lijeka 2012. godine) uz kontinuirano povećanje broja lijekova na Listama lijekova HZZO-a (Osnovna i Dopunska, 38 lijekova više 2012. godine) potvrđuje veću raznolikost terapijske primjene kardiovaskularnih lijekova te time i veću kvalitetu potrošnje istih.
7. Pad morbiditeta stanovnika Grada Zagreba (za 15,99%, 2012. godine 1.931 oboljelih manje) i mortaliteta (za 10,33%, 2012. godine 441 umrlih osoba manje) u promatranom

razdoblju kao jedan od indikatora ukazuje uz ostale javnozdravstvene i preventivne i kurativne mjere i na povećanje same kvalitete propisivanja kardiovaskularnih lijekova.

8. Kroz promatrani dvanaestogodišnji period povećava se racionalnost potrošnje kardiovaskularnih lijekova što je potvrđeno smanjenjem ukupnog troška u kunama za 30,28%, smanjenjem ukupnog troška po DDD sa 2,05 na 1,45 kn/DDD, smanjenjem troška po DDD u četiri skupine lijekova koje su 2001. godine odnosile najviše sredstava (C09, C10, C08 i C01), neznatnom porastu troška za C07 skupinu, dok za tri skupine kojima raste trošak u kunama po DDD (C03, C07, C02) pada potrošnja DDD što u konačnici vodi smanjenju ili stagnaciji ukupnog troška u kunama.
9. Trošak u kunama po DDD za lijekove unutar segmenta (najpropisivanije lijekove, čija potrošnja odnosi 90% ukupne potrošnje) 2012. godine smanjuje se za 39,41% (sa 2,03 na 1,23 kn/DDD) dok trošak u kunama po DDD za lijekove izvan segmenta u promatranom periodu raste za 51,14% (sa 2,19 na 3,31 kn/DDD). Takav obrazac potrošnje gdje se za lijekove koji se koriste rjeđe, u liječenju kompliciranijih i težih bolesti i stanja manjeg broja bolesnika, ali su značajno više cijene izdvaja sve više sredstava osim racionalne primjene govori indirektno i o kvaliteti liječenja koja je na visokoj razini dostupna liječenju manjeg broja potrebitih bolesnika, ali ne opterećujući neracionalno cjelokupni sustav zdravstva.
10. Indeks podudarnosti s relevantnim stručnim smjernicama 90% najpropisivanijih kardiovaskularnih lijekova povećava se sa 0,86 2001. godine (12/14 lijekova DU 90% segmenta) na 0,95 2012. godine (21/22 lijeka) te se time zaključno potvrđuje postavljena hipoteza o povećanju kvalitete propisivanja i izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih lijekova u periodu od 2001. do 2012. godine u gradu Zagrebu.
11. Istraživanja potrošnje lijekova na području javnog zdravstva i farmakoepidemiologije nisu dovoljno zastupljena niti se rutinski primjenjuju u Hrvatskoj pri ocjeni kvalitete i racionalnosti izvanbolničke potrošnje lijekova unutar pojedinih podskupina ATK sustava. Zbog neodrživosti visokih troškova ekonomična, racionalna upotreba lijekova neophodna je da bi se limitiralo daljnji porast potrošnje sredstava. Istraživanja koja osvjetljavaju navedenu problematiku postaju imperativ.
12. Znanstveni doprinos provedenog istraživanja očituje se uspostavom znanstveno evaluirane metodologije i implementacijom metode za ocjenu kvalitete i racionalnosti propisivanja

kako kardiovaskularnih tako i ostalih skupina lijekova na populacijskoj razini. Metoda je primjenjiva i ponovljiva u potencijalnim narednim periodima istraživanja s osnovnim ciljem omogućenja donošenja racionalnih zaključaka o potrošnji lijekova i posljedično donošenja pravilnih odluka u farmakoekonomske i javnozdravstvene svrhe.

## 8. Sažetak

## 8. Sažetak

Uz ograničena financijska sredstva i kontinuirani porast potrošnje lijekova, racionalna potrošnja lijekova temelj je svake zdravstvene politike.

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja bio je utvrditi raspodjelu izvanbolničke potrošnje lijekova po podskupinama treće glavne ATK skupine C u Gradu Zagrebu u dvanaestogodišnjem razdoblju, utvrditi trend izvanbolničke potrošnje kardiovaskularnih lijekova kao najvećeg generatora u ukupnoj potrošnji lijekova te procijeniti kvalitetu i racionalnost propisivanja kardiovaskularnih lijekova.

Metode: Na temelju podataka prikupljenih iz ljekarni Grada Zagreba o broju pakovanja lijekova s režimom izdavanja na recept računati su indikatori: broj DDD-a i broj DDD/1000/dan. Analizirana je distribucija potrošnje svakog pojedinačnog lijeka po generičkom nazivu glavne ATK skupine C prisutnog na Listama lijekova HZZO-a, u gradu Zagrebu od 2001. do 2012. godine. Procijenjena je kvaliteta i racionalnost propisivanja lijekova primjenom „Drug utilisation 90%“ (DU90%) metode SZO te metodom podudarnosti DU90% segmenta s relevantnim stručnim smjernicama.

Rezultati: Ukupna potrošnja kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu u periodu od 2001. do 2012. godine iskazana brojem DDD/1000/dan smanjuje se za 16,92% dok se trošak u kunama smanjuje za 30,28%. Najveće smanjenje potrošnje bilježi se kod lijekova s djelovanjem na srce (za 70,16% DDD/1000/dan), a najveći porast potrošnje kod skupine hipolipemika (za 51,66% DDD/1000/dan). Najveće smanjenje troška bilježi se također kod lijekova s djelovanjem na srce (za 78,24%) dok se porast troška bilježi jedino u skupini betablokatora (za 11,81%). Najveći udio u potrošnji kardiovaskularnih lijekova u promatranom periodu istraživanja bilježi skupina lijekova koji djeluju na renin – angiotenzinski sustav izražena putem oba indikatora (DDD/1000/dan , 32% i troškom u kunama, 34%) dok su na drugom mjestu po potrošnji kardiovaskularnih lijekova izraženom brojem DDD/1000/dan blokatori kalcijevih kanala s 21%, a troškom u kunama hipolipemici s 25%. Ukupan trošak po DDD smanjuje se sa 2,05 na 1,45 kn/DDD. Trošak u kunama po DDD za lijekove unutar segmenta godine smanjuje se za 39,41% (sa 2,03 na 1,23 kn/DDD) dok trošak u kunama po DDD za lijekove izvan segmenta u promatranom periodu raste za 51,14% (sa 2,19 na 3,31 kn/DDD). Indeks

podudarnosti s relevantnim stručnim smjericama povećao se je sa 0,86 2001. godine (12/14 lijekova unutar DU90% segmenta) na 0,95 2012. godine (21/22 lijekova).

Zaključak: Hipoteza da se kvaliteta i racionalnost propisivanja kardiovaskularnih lijekova u Gradu Zagrebu u razdoblju od 2001. do 2012. godine povećavaju je potvrđena. Potrošnja kardiovaskularnih lijekova u promatranom razdoblju u skladu je sa nacionalnim stručnim smjericama za većinu lijekova unutar DU90% segmenta. Osim povećanja ukupnog broja kardiovaskularnih lijekova, značajno se povećao i broj lijekova unutar DU90% segmenta, čime je otvorena lepeza većeg izbora odgovarajućeg i primjerenog lijeka s posljedično boljom mogućnošću liječenja kardiovaskularnih bolesnika, odnosno sprečavanja potencijalnih štetnih kardiovaskularnih događaja.

Ključne riječi: izvanbolnička potrošnja, kardiovaskularni lijekovi, ATK/DDD metodologija, Zagreb

## 9. Summary



## 9. Summary

Title: The Quality of Prescribing and Rational Outpatient Utilization of Cardiovascular Drugs in the City of Zagreb

Maja Marić Bajš

Year 2018

Aim of this retrospective study was to determine trend of outpatient utilization of cardiovascular drugs and to assess the quality and rationality of cardiovascular drug prescribing.

Methods: Based on data obtained from Zagreb Pharmacy on the number of packages for all prescription drugs indicators of DDD and number DDD/1000/day was calculated. The distribution of utilization for each particular drug by the generic name included in the CIHI Lists of Drugs during the twelve-year period, from 2001 till 2012, in the City of Zagreb was analysed. The quality and rationality of prescribing were evaluated using WHO „Drug utilization 90%“ (DU90%) method and the DU90% segment step adherence to guidelines for prescribing cardiovascular drugs in accordance with current professional guidelines.

Results: Besides increase in the total number of cardiovascular drugs, the number of drugs within DU90% segment also increased significantly. The index of compatibility with relevant professional guidelines increased from 0.86 in 2001 (12/14 drugs) to 0.95 in 2012 (21/22 drugs).

Conclusions: The utilization of cardiovascular drugs was concordant with the national and professional guidelines for most drugs within the DU90% segment. The quality and rationality of cardiovascular drug prescribing in the City of Zagreb were improved during the 2001-2012 period.

Key words: outpatient, utilization, cardiovascular drugs, ATC/DDD methodology, Zagreb

## 10. Popis literature

## 10. Popis literature

1. Štimac D, Polić-Vižintin M, Škes M, Cattunar A, Cerović R, Stojanović D. Utilization of cardiovascular drugs in Zagreb 2001-2005. *Acta Cardiol* 2010;65(2):193-201.
2. Jackevicius CA, Cox JL, Carreon D, i sur. Long-term trends in use of and expenditures for cardiovascular medications in Canada. *CMAJ* 2009;181(1-2):E19-28.
3. Štimac D. Quality of cardiovascular drugs prescribing in Croatia 2003-2008. *Coll Antropol* 2012;36(1):189-94.
4. Kildemoes HW, Støvring H, Andersen M. Driving forces behind increasing cardiovascular drugutilization: a dynamic pharmacoepidemiological model. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(6):885-95.
5. World Health Organization. Regional Office for Europe. European Health for All Database (HFA-DB). Dostupno na: <http://data.euro.who.int/hfadb/> Pristupljeno: 14. 3. 2016.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Ministarstvo zdravlja. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2013.
7. Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“. Zdravstveno-statistički ljetopis Grada Zagreba za 2012.godinu. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“; 2013.
8. Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“. Zdravstveno-statistički ljetopis Grada Zagreba za 2011.godinu. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“; 2012.
9. Poljičanin T, Džakula A, Musić Milanović S, Šekerija M, Ivanković D, Vuletić S. The Changing Pattern of Cardiovascular Risk Factors: the CroHort Study. *Coll Antropol* 2012;36(1):9-13.
10. Gradski ured za zdravstvo, rad, socijalnu zaštitu i branitelje. Gradska slika zdravlja. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str 8.

11. Jakšić Ž, Kovačić L i sur. Socijalna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, biblioteka sveučilišni udžbenici; 2000. str 28.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2013.
13. Republika Hrvatska – Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2001. Dostupno na: <http://www.dzs.hr> Pristupljeno: 11. 1. 2014.
14. Republika Hrvatska – Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2011. Dostupno na: <http://www.dzs.hr> Pristupljeno: 11. 1. 2014.
15. Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“. Zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvena djelatnost u Gradu Zagrebu u 2010. godini. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“; 2011.
16. Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“. Zdravstveno-statistički ljetopis Grada Zagreba 2007. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“; 2008.
17. WHO. Regional Office for Europe. European Health for All database (HFA-DB). Copenhagen, 2015. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db> Pristupljeno: 14. 4. 2016.
18. Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“. Zdravstveno-statistički ljetopis Grada Zagreba za 2014.godinu. Zagreb: Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“; 2015.
19. Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“. Zdravstveno-statistički ljetopis Grada Zagreba za 2015.godinu. Zagreb: Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“; 2016.
20. Allender S, Scarborough P, Peto V i sur. European cardiovascular disease statistics, 2008 edition. Oxford: University of Oxford; 2008.
21. Kralj V, Hrabak-Žerjavić V, Brkić I. Javnozdravstveni značaj kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj. Lijec Vjesn 2007; 129 (1): 45.

22. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Ćorić T. Kardiovaskularne bolesti na prijelazu tisućljeća. *Medix* 2006; 12(65/66):62-66.
23. Katić T, Sakić I, Bergovec M. Primary prevention of cardiovascular disease. *Acta Med Croatica*. 2009 Feb;63(1):71-4.
24. Katić M, Juresa V, Bergman-Marković B, Jurković D, Predavec S, Hrastinski M, Balen M, Petric D, Mazzi B, Tiljak H, Gmajnić R, Diminić-Lisica I, Simunović R, Jovanović A, Vuković H, Prljević G, Stevanović R. Preventive work in family medicine-proactive approach. *Acta Med Croatica*. 2010 Dec;64(5):443-52.
25. WHO. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/en/](http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/) Pristupljeno: 16. 7. 2016.
26. WHO Drug Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. History of the ATC/DDD system. Dostupno na: <http://www.whocc.no/atcddd/atcssystem.html> Pristupljeno: 15. 3. 2016.
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The ATC/DDD system—International language for drug utilization research. Dostupno na: <http://www.fhi.no/dav/a0fb3024e7.pdf> Pristupljeno: 17. 3. 2016.
28. WHO Drug Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The DDD-definition and principles. Dostupno na: <http://www.whocc.no/atcddd/atcssystem.html> Pristupljeno: 19. 1. 2014.
29. EURO-MED STAT Group. EURO-MED-STAT: monitoring expenditure and utilization of medicinal products in the European Union countries: a public health approach. *Eur J Public Health* 2003;13(3):95-100.
30. Wallach Kildemoes H, Hendriksen C, Andersen M. Drug utilization according to reason for prescribing: a pharmacoepidemiologic method based on an indication hierarchy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(10):1027-35.
31. Grimmsmann T, Himmel W. Discrepancies between prescribed and defined daily doses: a matter of patients or drug classes? *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(8):847-54.

32. WP2 Framework for pharmacoepidemiological studies, WG3 Drug utilisation data. PROTECT: Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium. Drug consumption databases in Europe. Dostupno na: <http://www.imi-protect.eu/documents/DUinventoryCOUNTRIESFeb2015.pdf>  
Pristupljeno: 7. 6. 2016.
33. Hoven JL, Haaijer Ruskamp FM, Van der Stichele RH. Indicators of prescribing quality in drug utilisation research: report of a European meeting (DURQUIM, 13–15 May 2004). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60(11):831–834.
34. Wettermark B, Zoëga H, Furu K i sur. The Nordic prescription databases as a resource for pharmacoepidemiological research-a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(7):691-9.
35. Hoffman JM, Li E, Doloresco F i sur. Projecting future drug expenditures-2012. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(5):405-21.
36. Wettermark B, Pehrsson A, Jinnerot D, Bergman U. Drug utilisation 90% profiles-a useful tool for quality assessment of prescribing in primary health care in Stockholm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:499–510.
37. Goryachkina K, Babak S, Burbello A, Wettermark B, Bergman U. Quality use of medicines: a new method of combining antibiotic consumption and sensitivity data--application in a Russian hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(6):636-44.
38. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index. Dostupno na: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) Pristupljeno: 11. 3. 2016.
39. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology. WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo:WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2003. Dostupno na: [http://www.whocc.no/filearchive/publications/drug\\_utilization\\_research.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf). Pristupljeno: 11. 3. 2016.
40. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo:WHO;2012. Dostupno na:

[http://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf). Pristupljeno: 11. 3. 2016.

41. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.98., 2001. Dostupno na: <http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx> Pristupljeno: 10. 5. 2016.
42. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Narodne novine br.91., 2006.
43. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Narodne novine br.60., 2008.
44. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova iz odluke o utvrđivanju liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.30., 2006.
45. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.120., 2006.
46. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Dopunske liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.120., 2006.
47. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.56., 2007.
48. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Dopunske liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br. 56., 2007.
49. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br. 96.,77., 111., 2007.
50. Republika Hrvatska – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2012. godini. Dostupno na: <http://www.almp.hr> Pristupljeno: 11. 1. 2014.

51. Stimac D, Culig J, John V. Statin prescribing in the City of Zagreb (2001-2006) and their role in secondary prevention of cardiovascular events. *Acta Med Croatica* 2009;63(2):173-7.
52. Stimac D, Stambuk I. Pharmacoeconomic indicators of cardiovascular drug utilization in the Republic of Croatia and city of Zagreb in 2008. *Acta Med Croatica* 2010;64(5):383-90.
53. Markovic-Pekovic V, Stoisavljevic-Satara S, Skrbic R. Utilisation of cardiovascular medicines in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, 5 years study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(4):320-6.
54. Catić T, Begović B. Outpatient antihypertensive drug utilization in Canton Sarajevo during five years period (2004-2008) and adherence to treatment guidelines assessment. *Bosn J Basic Med Sci* 2011;11(2):97-102.
55. OECD. Health at a Glance 2013: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2013. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2013-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en) Pristupljeno: 22. 7. 2016.
56. Ward K, Moore TH i sur. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1):CD004816.
57. OECD (2016). Pharmaceutical market. OECD Health Statistics (database). Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1787/data-00545-en> Pristupljeno: 22. 7. 2016.
58. Sipilä R, Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Ketola E. Change in antihypertensive drug prescribing after guideline implementation: a controlled before and after study. *BMC Fam Pract.* 2011 Aug 17;12:87.
59. Ho MJ, Venci J. Improving the success of mailed letter intervention programs to influence prescribing behaviors: a review. *J Manag Care Pharm.* 2012 Oct;18(8):627-49.
60. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Narodne novine br.87/2004. Dostupno na: <http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx> Pristupljeno: 10. 5. 2016.
61. Teichert M, van der Aalst A, de Wit H, Stroo M, De Smet PA. How useful are prescribing indicators based on the DU90% method to distinguish the quality of prescribing between



pharmacotherapy audit meetings with different levels of functioning? *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(12):1171-7.

62. Bergman U, Popa C, Tomson Y i sur. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(2):113-8.
63. Wettermark B, Bergman U, Krakau I. Using aggregate data on dispensed drugs to evaluate the quality of prescribing in urban primary health care in Sweden. *Public Health* 2006;120(5):451-61.
64. Europsko društvo za hipertenziju, Europsko kardiološko društvo. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Zagreb: Hrvatsko društvo za hipertenziju; 2007.
65. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
66. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
67. Američko kardiološko društvo. Dijagnostika i liječenje obliterirajuće aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo, Radna skupina za angiologiju; 2007.
68. Radna skupina za liječenje dislipidemija Europskog društva za kardiologiju (ESC) i Europskog društva za aterosklerozu (EAS). Smjernice za liječenje dislipidemija. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 2011.
69. Europsko kardiološko društvo. Smjernice za liječenje atrijske fibrilacije. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 2010.
70. Europsko kardiološko društvo. Smjernice za prevenciju, dijagnozu i liječenje Infektivnog endokarditisa. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 2009.

71. Europsko kardiološko društvo. Smjernice za dijagnozu i liječenje akutnih koronarnih sindroma u bolesnika bez perzistentne elevacije ST-segmenta. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 2012.
72. Europsko kardiološko društvo. Smjernice za dijagnozu i liječenje sinkopa. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 2011.
73. Povjerenstvo za dijagnostiku i liječenje akutnog zatajivanja srca Europskog kardiološkog društva. Smjernice za dijagnostiku i liječenje akutnog zatajivanja srca. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 2006.
74. Jelakovic B, Kuzmanic D, Milicic D, Reiner Ž, Aganovic I, Bašic-Jukic N, Božikov J i sur. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Praktične preporuke Hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH-ESC 2007. Lijec Vjesn 2008;130 (5-6):115-32.
75. Demarin V, Lovrencic Huzjan A, Trkanjec Z i sur. Recommendation for Stroke Management 2006 Update. Acta Clin Croat 2006;45:219-85.
76. Buljević B, Reiner Ž. Kardiovaskularni sustav. U: Vrhovac B i sur, ur. Farmakoterapijski priručnik. V izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
77. Buljević B, Reiner Ž. Kardiovaskularni sustav. U: Francetić I i sur, ur. Farmakoterapijski priručnik. VI izdanje Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
78. Finnish Medicines Agency Fimea. Databases and registers. Drug consumption statistics. Drug consumption in 2011–2014. Dostupno na: [http://www.fimea.fi/web/en/databases\\_and\\_registeries/consumption](http://www.fimea.fi/web/en/databases_and_registeries/consumption) Pristupljeno: 27. 5. 2016.
79. Sakshaug S. Drug Consumption in Norway 2009-2013 (Legemiddelforbruket i Norge 2009-2013). Oslo:Norwegian Institute of Public Health; 2014. Dostupno na: <http://www.whocc.no/links/> Pristupljeno: 6. 6. 2016.
80. Rønning M. Drug Consumption in Norway 2003 – 2007. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2008. Dostupno na: [www.drugconsumption.no](http://www.drugconsumption.no) Pristupljeno: 27. 5. 2016.

81. Rønning M. Drug Consumption in Norway 2005-2009 (Legemiddelforbruket I Norge 2005-2009), Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2010. Dostupno na: [www.drugconsumption.no](http://www.drugconsumption.no) Pristupljeno: 27. 5. 2016.
82. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Oduka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.20, 2002.
83. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.60, 2003.
84. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.108, 2004.
85. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.5, 2005.
86. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.19, 2006.
87. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br 132., 2007(24.12.)
88. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Dopunske liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br132., 2007(24.12.)
89. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.27., 2009.
90. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Dopunske liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br. 27., 2009.
91. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.69., 2010.
92. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Dopunske liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.69., 2010.

93. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.21., 2013.
94. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Dopunske liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.21., 2013.
95. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.54., 2011.
96. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.131., 2010.
97. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.54., 2011.
98. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.48., 2012.
99. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.119., 2012.
100. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.48., 2012.
101. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine br.119., 2012.
102. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija; Svezak 1., Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.

103. Ministarstvo zdravstva. Pravilnik o uvjetima i načinu provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine br.28, 2002. Dostupno na: <http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx> Pristupljeno: 11. 5. 2016.
104. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Pravila uspostavljanja i provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine br. 47., 2002.
105. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Pravilnik o uvjetima i načinu provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine br.112., 2006.
106. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Pravilnik o postupku, uvjetima i načinu utvrđivanja prava na plaćanje premije dopunskog zdravstvenog osiguranja iz državnog proračuna. Narodne novine br.156., 2008.
107. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Pravilnik o uvjetima i načinu provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine br.2., 2009.
108. Maji D, Shaikh S, Solanki D, Gaurav K. Safety of statins. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Jul;17(4):636-46.
109. Tiwari A, Bansal V, Chugh A, Mookhtiar K. Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Sep;5(5):651-66.
110. Hoffman JM, Doloresco F, Vermeulen LC i sur. Projecting future drug expenditures-2010. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(11):919-28.
111. Jackevicius CA, Tu K, Filate WA, Brien SE, Tu J. Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. Trends in cardiovascular drug utilization and drug expenditures in Canada between 1996 and 2001. *Can J Cardiol* 2003;19(12):1359-66.
112. Spiess A, Roos M, Frisullo R i sur. Cardiovascular drug utilization and its determinants in unselected medical patients with ischemic heart disease. *Eur J Intern Med* 2002;13(1):57-64.
113. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Mar 31. pii: S1050-1738(16)30006-8.

114. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006 Aug 1; 114(5):397-403.
115. Francetić i sur. *Farmakoterapijski priručnik*. VII izdanje Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
116. Virgadamo S, Charnigo R, Darrat Y, Morales G, Elayi CS. Digoxin: A systematic review in atrial fibrillation, congestive heart failure and post myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2015 Nov 26;7(11):808-16.
117. Morrissey RP, Czer L, Shah PK Chronic heart failure: current evidence, challenges to therapy, and future directions. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011 Jun 1;11(3):153-71.
118. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Fox KM. Perindopril and  $\beta$ -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J*. 2015 Dec;170(6):1092-8.
119. Massimo F. Piepoli, Arno W. Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L. Catapano, Marie-Therese Cooney, Ugo Corrà, Bernard Cosyns, Christi Deaton, Ian Graham, Michael Stephen Hall, F. D. Richard Hobbs, Maja-Lisa Løchen, Herbert Løllgen, Pedro Marques-Vidal, Joep Perk, Eva Prescott, Josep Redon, Dimitrios J. Richter, Naveed Sattar, Yvo Smulders, Monica Tiberi, H. Bart van der Worp, Ineke van Dis, W. M. Monique Verschuren. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106> Pristupljeno: 24. 6. 2016.
120. Campia U, Nodari S, Gheorghiade M. Acute heart failure with low cardiac output: can we develop a short-term inotropic agent that does not increase adverse events? *Curr Heart Fail Rep*. 2010 Sep;7(3):100-9.
121. Amit G, Rosen A, Wagshal AB i sur. Efficacy of substituting innovator propafenone for its generic formulation in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93(12):1558-60.
122. Czarnywojtek A, Płazińska MT, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Woliński K, Stangierski A, Miechowicz I, Waligórska-Stachura J, Gut P, Królicki L, Zioncheck M, Ruchała M.

Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Apr 4;12:505-13.

123. Nguyen T, Jolly U, Sidhu K, Yee R, Leong-Sit P. Atrial fibrillation management: evaluating rate vs rhythm control. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016 Jun;14(6):713-24.
124. Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol.* 2011 Jan-Feb;27(1):47-59.
125. Babatin M, Lee SS, Pollak PT. Amiodarone hepatotoxicity. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008 Jul;6(3):228-36. Review.
126. Younan LB, Barada KA, Faraj WG, Tawil AN, Jabbour MN, Khoury MY, El-Majzoub NM, Eloubeidi MA. Propafenone hepatotoxicity: report of a new case and review of the literature. *Saudi J Gastroenterol.* 2013 Sep-Oct;19(5):235-7.
127. Camm J. Antiarrhythmic drugs for the maintenance of sinus rhythm: risks and benefits. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 22;155(3):362-71.
128. Kalus JS. Pharmacologic management of atrial fibrillation: established and emerging options. *J Manag Care Pharm.* 2009 Aug;15(6 Suppl B):S10-8. Review.
129. Piccinni C, Raschi E, Poluzzi E i sur. Trends in antiarrhythmic drug use after marketing authorization of dronedarone: comparison between Emilia Romagna (Italy) and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(3):715-20.
130. Ambrosio G, Komajda M, Mugelli A, Lopez-Sendón J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 May 24. pii: 2047487316648475.
131. Giuseppe C, Paul J, Hans-Ulrich I. Use of nitrates in ischemic heart disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(11):1567-72. Review.
132. Facchini E, Degiovanni A, Cavallino C, Lupi A, Rognoni A1, Bongo AS. Beta-Blockers and Nitrates: Pharmacotherapy and Indications. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015;13(1):25-30.

133. Daiber A, Münzel T. Organic Nitrate Therapy, Nitrate Tolerance, and Nitrate-Induced Endothelial Dysfunction: Emphasis on Redox Biology and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Oct 10;23(11):899-942.
134. Hollenberg SM. Vasodilators in acute heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007 Jun;12(2):143-7. Review.
135. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, Salter N, Fermann GJ, Pospisil C. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 6;8:CD005151.
136. Wei J, Wu T, Yang Q, et al. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4–12.
137. Vrdoljak D, Bergman Marković B, Kranjčević K, Ivezić Lalić D, Vučak J, Katić M, How well do anthropometric indices correlate with cardiovascular risk factors? A cross-sectional study in Croatia. *Med Sci Monit*. 2012 Feb;18(2):PH6-1.
138. Bergman-Markovic B. Program sustavne prevencije kardiovaskularnih bolesti u obiteljskoj medicini. Prijedlog. Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar”, Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, 2009. Dostupno na: [https://www.istra-istria.hr/uploads/media/Program\\_Prevencije\\_KVB\\_\\_Zagreb\\_21.01.2016\\_\\_Pula..pdf](https://www.istra-istria.hr/uploads/media/Program_Prevencije_KVB__Zagreb_21.01.2016__Pula..pdf)  
Pristupljeno: 30. 6. 2016.
139. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. Dostupno na: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/05/23/eurheartj.ehw106>  
Pristupljeno: 7. 6. 2016.
140. Bergman Marković B. Ukupan rizik za bolesti srca i krvnih žila. U: Katić M, Švab I i sur., ur. *Obiteljska medicina*. Zagreb: Alfa; 2013. Str.355.
141. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283(15):1967-75.



142. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, Williard A; ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 24;54(22):2023-31.
143. Spoladore R, Roccaforte R, Fragasso G, Gardini C, Pallosi A, Cuko A, Arioli F, Salerno A, Margonato A. Safety and efficacy of doxazosin as an „add-on“ antihypertensive therapy in mild to moderate heart failure patients. *Acta Cardiol*. 2009 Aug;64(4):485-91.
144. Proschan M, Ford CE, Cutler JA, Graumlich JF, Pavlik V, Cushman WC, Davis BR, Alderman MH, Gordon D, Furberg CD, Franklin SS, Blumenthal SS, Castaldo RS, Preston RA; ALHAT Collaborative Research Group. How much effect of different antihypertensive medications on cardiovascular outcomes is attributable to their effects on blood pressure? *Stat Med*. 2013 Feb 28;32(5):884-97.
145. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42–48.
146. Blakely P, Vaughn DA, Fanestil DD. Effects of calcium-modulating hormones on thiazide receptor density. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Jul;7(7):1052-7.
147. Huang X, Dorhout Mees E, Vos P, Hamza S, Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 May 1;310(10):F958-71. Review.
148. Mentz RJ, Velazquez EJ, Metra M, McKendry C, Chiswell K, Fiuzat M, Givertz MM, Voors AA, Teerlink JR, O'Connor CM. Comparative effectiveness of torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from the PROTECT trial. *Future Cardiol*. 2015 Sep;11(5):585-95.
149. Pr R, Hv A, Shivamurthy M. Anti hypertensive prescribing patterns and cost analysis for primary hypertension: a retrospective study. *J Clin Diagn Res*. 2014 Sep;8(9):HC19-22.

150. Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Guadarrama-Atrizco MD, Rubio-Poo C, Wertheimer AI. Consumption and costs of antihypertensive drugs in Mexico: are diuretic agents a standing technological trajectory? *Res Social Adm Pharm.* 2006 Mar;2(1):22-37.
151. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol.* 2015 Mar;11(2):203-17.
152. Kaplan NM. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension.* 2015 May;65(5):983-4.
153. Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens.* 2016 Apr 5. pii: hpw030.
154. Misumida N, Harjai K, Kernis S, Kanei Y. Does Oral Beta-Blocker Therapy Improve Long-Term Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Preserved Systolic Function? A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016 May;21(3):280-5.
155. Huang HL, Fox KAA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J* 2012;57:69–75.
156. Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Oparil S, Hedner T. Beta-blockers as sub-optimal treatment for hypertension: time for first-line therapy revision? *Blood Press* 2006;15(6):323-4.
157. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD002003.
158. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Lyle PA, Zhang Z, Edelman JM. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? *Blood Press.* 2007;16(1):6-12.
159. Redón J, Pascual-Izuel JM, Rodilla E i sur. Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: A multicenter, randomized, double-blind study. *Blood Press* 2014 Jun;23(3):181-8.
160. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med* 2011;105(1):44-9.

161. Velasco A, Solow EB, Price AL, Wang Z, Arbique D, Arbique G, Adams-Huet B, Schwedhelm E, Lindner JR, Vongpatanasin W. Differential Effects of Nebivolol vs Metoprolol on Microvascular Function in Hypertensive Humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016 May 13;ajpheart.00237.2016.
162. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, Washko GR Jr, Budoff M, Kim YI, Bailey WC, Nath H, Hokanson JE, Silverman EK, Crapo J, Dransfield MT. COPD Gene Investigators.  $\beta$ -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):8-14.
163. Chen S, Swallow E, Li N, Faust E, Kelley C, Xie J, Wu E. Economic benefits associated with beta blocker persistence in the treatment of hypertension: a retrospective database analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015 Apr;31(4):615-22.
164. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther*. 2009 Mar;31(3):447-62. Review.
165. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Sep 4-10;364(9437):849-57.
166. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2217-25.
167. Dolezal T, Nemecek K, Krsiak M. Trends in consumption of calcium channel blockers in the Czech Republic during 1993-1999 and comparison with selected countries: drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(7):477-8.

168. Chrysant S. The Role of Angiotensin Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker Combination Therapy in Treating Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(5):315-320.
169. Gemici K, Karakoç Y, Ersoy A, Baran I, Güllülü S, Cordan J. A Comparison of Safety and Efficacy of Sublingual Captopril with Sublingual Nifedipine in Hypertensive Crisis. *Int J Angiol.* 1999 Jun;8(3):147-149.
170. Gáspár R, Hajagos-Tóth J Calcium channel blockers as tocolytics: principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013 May 23;6(6):689-99.
171. Yongliang Jia Siu-wai Leung. Drug efficacy in treating stable angina pectoris: a protocol for network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014;4:e005453.
172. Messerli FH, Staessen JA. Safety of calcium antagonists: more ACTION. *Am J Med.* 2005 Dec;118(12):1418-20.
173. Bailey RR, Shand BI, Smith AH, Robson RA, Lynn KL. Effect of lacidipine, a dihydropyridine calcium antagonist on renal function of hypertensive patients with renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 1997 Oct;48(4):224-9.
174. Zou Z, Xu FY, Wang L, An MM, Zhang H, Shi XY. Antihypertensive and renoprotective effects of trandolapril/verapamil combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2011 Mar;25(3):203-10.
175. Toto RD, Tian M, Fakouhi K, Champion A, Bacher P. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 Oct;10(10):761-9.
176. Tsuji RL1, Silva GV, Ortega KC, Berwanger O, Mion Júnior D. An economic evaluation of antihypertensive therapies based on clinical trials. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(1):41-8.
177. de Portu S, Mantovani LG. Amlodipine: a pharmacoeconomic review. *J Med Econ.* 2009 Mar;12(1):60-8.
178. Isaacs AN, Vincent A. Antihypertensive therapy for the prevention of nephropathy in diabetic hypertensive patients. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Apr;41(2):111-5.

179. Guo WQ, Li L. Angiotensin converting enzyme inhibitors for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: A complementary network meta-analyses. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 1;214:10-2.
180. Sindone A, Erlich J, Lee C, Newman H, Suranyi M, Roger SD. Cardiovascular risk reduction in hypertension: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers. Where are we up to? *Intern Med J.* 2016 Mar;46(3):364-72.
181. Zupanc C, Košnik M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a cause of isolated angioedema in a Slovenian population. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2016 Mar;25(1):1-4.
182. Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(7):563-8.
183. Nowak E, Happe A, Bouget J, Paillard F, Vigneau C, Scarabin PY, Oger E. Safety of Fixed Dose of Antihypertensive Drug Combinations Compared to (Single Pill) Free-Combinations: A Nested Matched Case-Control Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(49):e2229.
184. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, Parag V, Harwood M, Doughty RN, Arroll B, Milne RJ, Bramley D, Bryant L, Jackson R, Rodgers A. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2014 May 27;348:g3318.
185. Holecki M, Szewieczek J, Chudek J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure--are they important for doctors? *Pharmacol Rep.* 2011;63(3):740-51.
186. Hosgor I, Ahmad S. Impact of cilazapril on fibrinolytic system in hypertensive patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008 Jan;19(1):101-5.
187. Grover SA, Coupal L, Lowensteyn I. Estimating the cost effectiveness of ramipril used for specific clinical indications: comparing the outcomes in four clinical trials with a common economic model. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(6):441-8.

188. Dagenais GR, Pogue J, Teo KK, Lonn EM, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Impact of ramipril on the circadian periodicity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 15;98(6):758-60.
189. Sun W, Zhang H, Guo J, Zhang X, Zhang L, Li C, Zhang L. Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure: A PRISMA-Compliant Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6):e2554.
190. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ*. 2008 May 6;178(10):1303-11.
191. Vončina L, Strizrep T, Godman B i sur. Influence of demand-side measures to enhance renin-angiotensin prescribing efficiency in Europe: implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011;11(4):469-79.
192. Gogovor A, Dragomir A, Savoie M, Perreault S. Comparison of persistence rates with angiotensin-converting enzyme inhibitors used in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Value Health* 2007;10(5):431-41.
193. Vegter S, Nguyen NH, Visser ST, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ, Boersma C. Compliance, persistence, and switching patterns for ACE inhibitors and ARBs. *Am J Manag Care* 2011;17(9):609-16.
194. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:605-22.
195. Gokhale M, Girman C, Chen Y, Pate V, Funk MJ, Stürmer T. Comparison of diagnostic evaluations for cough among initiators of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 May;25(5):512-20.
196. Lemesle G, Lamblin N, Meurice T, Tricot O, Bauters C. Angiotensin II receptor blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with stable coronary artery disease: Prevalence, correlates, and prognostic impact (from the CORONOR study). *J Cardiol*. 2016 Jun 6. pii: S0914-5087(16)30086-7.

197. Ricci F, Di Castelnuovo A, Savarese G, Perrone Filardi P, De Caterina R. ACE-inhibitors versus angiotensin receptor blockers for prevention of events in cardiovascular patients without heart failure – A network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Aug 15;217:128-34.
198. Pathak JV, Dass EE. A retrospective study of the effects of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetic nephropathy. *Indian J Pharmacol.* 2015 Mar-Apr;47(2):148-52.
199. Heerspink HJ, Gao P, de Zeeuw D, Clase C, Dagenais GR, Sleight P, Lonn E, Teo KT, Yusuf S, Mann JF. The effect of ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with cardiovascular and renal events: results from the ONTARGET trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Mar;21(3):299-309.
200. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, Czuriga I, Polák M, Ribeiro JM, Sanchez R, Trimarco B, Verdecchia P, van Mieghem W, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension.* 2012 Dec;60(6):1400-6.
201. Lamy A, Wang X, Gao P et al. The cost implications of the use of telmisartan or ramipril in patients at high risk for vascular events: the ONTARGET study. *J Med Econ* 2011;14(6):792-7.
202. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N; Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet.* 2007 Apr 28;369(9571):1431-9.
203. Bennie M1, Bishop I, Godman B, Campbell S, Miranda J, Finlayson AE, Gustafsson LL. Are prescribing initiatives readily transferable across classes: the case of generic losartan in Scotland? *Qual Prim Care.* 2013;21(1):7-15.
204. Bucsics A, Godman B, Burkhardt T, Schmitzer M, Malmström RE. Influence of lifting prescribing restrictions for losartan on subsequent sartan utilization patterns in Austria:

- implications for other countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12(6):809-19.
205. Hesse U, Godman B, Petzold M, Martin A, Malmström RE Impact of delisting ARBs, apart from losartan, on ARB utilisation patterns in Denmark: implications for other countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Dec;11(6):677-85.
206. Frisk P, Mellgren TO, Hedberg N, Berlin A, Granath F, Wettermark B. Utilisation of angiotensin receptor blockers in Sweden: combining survey and register data to study adherence to prescribing guidelines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Dec;64(12):1223-9.
207. Swindle JP, Potash J, Kulakodlu M, Kuznik A, Buikema A. Drug utilization patterns and cardiovascular outcomes in elderly patients newly initiated on atorvastatin or simvastatin. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(6):471-82.
208. McGinn D, Godman B, Lonsdale J, Way R, Wettermark B, Haycox A. Initiatives to enhance the quality and efficiency of statin and PPI prescribing in the UK: impact and implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10(1):73-85.
209. Godman B, Burkhardt T, Bucsics A, Wettermark B, Wieninger P. Impact of recent reforms in Austria on utilization and expenditure of PPIs and lipid-lowering drugs: implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9(5):475-84.
210. Zhou Z, Rahme E, Pilote L. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *Am Heart J*. 2006 Feb;151(2):273-81.
211. Schaefer JR, Gitt AK, Sonntag F i sur. Lipid management in 13,000 high risk cardiovascular patients treated under daily practice conditions: LIMA Registry. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:71-80.
212. Alemao E, Yin D, Sintonen H, Salomaa V, Jousilahti P. Evaluation of lipid-lowering therapy and cholesterol goal attainment in Finland: the National FINRISK Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(5):349-55.



213. Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, Stella SF, Vieira JL, Restelatto LM, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the Brazilian public health system. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Jan;104(1):32-44.
214. García-Gil M, Blanch J, Comas-Cufí M, Daunis-i-Estadella J, Bolívar B, Martí R, Ponjoan A, Alves-Cabrato L, Ramos R. Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: A retrospective study of primary care electronic medical records. *J Clin Lipidol.* 2016 Jan-Feb;10(1):134-42.
215. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Atorvastatin: a pharmacoeconomic review of its use in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Pharmacoeconomics* 2007;25(12):1031-53.
216. Sliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M, Siebert J, Mamcarz A. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol Pol* 2013;71(3):253-9.
217. Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson SJ, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26(4):329-39.
218. Grabner M, Johnson W, Abdulhalim AM, Kuznik A, Mullins CD. The value of atorvastatin over the product life cycle in the United States. *Clin Ther* 2011;33(10):1433-43.
219. Bener A, Dogan M, Barakat L, Al-Hamaq AO. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of various statins in dyslipidemic diabetic patients. *Indian J Pharmacol.* 2014 Jan-Feb;46(1):88-93.
220. Fragoulakis V, Kourlaba G, Maniadakis N. Economic evaluation of statins in high-risk patients treated for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:135-43.

## 11. Kratka biografija

## 11. Kratka biografija

Rođena sam 10. veljače 1977. godine u Zagrebu. Diplomirala sam 2001. godine na medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te 2003. godine položila državni ispit pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi. Godine 2005. završila sam poslijediplomski stručni studij Javno zdravstvo te 2006. godine poslijediplomski studij Leadership and Management of Health Services (LMHS) na Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“. Godine 2008. položila sam specijalistički ispit iz Javnog zdravstva. Godine 2015. završila sam znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2003. godine zaposlena sam u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ kao voditeljica javnozdravstvenog tima, voditeljica tima školske i adolescentne medicine i voditeljica Odsjeka za statistiku izvanbolničke zdravstvene zaštite unutar Službe za javno zdravstvo. Trenutno sam voditeljica Centra za reproduktivno zdravlje i koordinatorica Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za Grad Zagreb.

Autorica sam brojnih stručnih i znanstvenih radova te publikacija objavljenih u Hrvatskoj i inozemstvu. Članica sam Hrvatskog društva za javno zdravstvo i Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskog liječničkog zbora te Europskog društva za javno zdravstvo (EUPHA). Trenutno sam aktivna članica radne skupine povjerenstva pri Twinning projektu Ministarstva zdravlja „Unaprjeđenje kvalitete provedbe Nacionalnih programa ranog otkrivanja raka“.