

Važnost smjernica i farmakoekonomike u liječenju arterijske hipertenzije

Dinko Vitezić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka

SAŽETAK Brojnim kliničkim studijama potvrđena je važnost odgovarajuće antihipertenzivne terapije kao čimbenika u smanjenju rizika kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta. S ciljem kvalitetnoga liječenja arterijske hipertenzije, u skladu s načelima medicine temeljene na dokazima, od strane različitih međunarodnih i lokalnih udruga, pripremljene su kliničke smjernice za ovaj medicinski entitet (npr. europske smjernice, ESH-ECS; smjernice Sjedinjenih Američkih Država, JNC-7; smjernice britanskoga Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost, NICE). Samo neke od smjernica ugrađuju farmakoekonomske principe u završni proizvod, što je jedna od karakteristika NICE-smjernica. NICE-analiza i različite studije pokazale su da je liječenje hipertenzije visoko isplativo s aspekta troška i učinkovitosti, a rezultat su poboljšani zdravstveni ishodi. Uporaba glavnih antihipertenzivnih skupina lijekova rezultirala je ukupnim uštedama u odnosu na neprimjenu lijekova, jer dovodi do smanjenja pojavnosti kardiovaskularnih događaja. Nadalje, NICE-analizom utvrđeno je da su u većine ljudi blokatori kalcijских kanala najisplativija opcija za početno liječenje arterijske hipertenzije.

KLJUČNE RIJEČI analiza troška i učinkovitosti; antihipertenzivi; blokatori kalcijских kanala; farmakoekonomika; hipertenzija; smjernice

Arterijska hipertenzija (AH) vodeći je zdravstveni problem zbog kojega bolesnici odlaze liječnicima obiteljske medicine.¹ To potvrđuju i epidemiološki podaci o broju bolesnika s povišenim arterijskim krvnim tlakom u svijetu i procjena je da je to 2000. godine bilo 972 milijuna, a do 2025. godine AH će imati svaki treći stanovnik u dobi nakon 20. godine, odnosno 1,56 milijardi ljudi (60% porasta).² Navedeni epidemiološki podaci imaju svoje izravne goleme ekonomske posljedice. Tako je u Sjedinjenim Američkim Državama procijenjeno da će se izravni troškovi kardiovaskularnih bolesti utrostručiti između 2010. i 2030. godine, s 273 milijarda američkih dolara (USD) na 818 milijarda USD-a, a neizravni će troškovi porasti za isto razdoblje za 61% (sa 172 milijarde USD-a u 2010. na 276 milijarda u 2030. godini).³ Financijski udio AH-a u navedenom je ukupnom iznosu najviši zbog njegove visoke prevalencije. Primjerice, ukupna procjena izravnih medicinskih troškova AH-a, kao čimbenika rizika za 2010. godinu iznosi 130,7 milijarda USD s procijenjenim rastom na 222,5 te 389 milijarda USD-a u 2020. i 2030. godini. Procjene za ostale zemlje prilično su neujednačene, uz velika ograničenja, a kao vodeći medicinski uzrok troška navode se lijekovi, za kojima slijede posjeti liječnicima obiteljske medicine i bolnički troškovi.⁴ Postoji pozitivna korelacija u višim troškovima (izravni i neizravni) za teški AH, u odnosu na blagi do umjereni stupanj.⁴

Prethodno navedeno, uz činjenicu da je AH jedan od najznačajnijih čimbenika rizika kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta, govori o golemoj važnosti ovoga medicinskog entiteta, a budući da se radi o čimbeniku rizika koji je moguće modificirati, potrebno je na odgovarajući način pristupiti liječenju AH-a. Pri tomu, znatan učinak i pomoć liječnicima pružaju smjernice liječenja AH-a, a koje su temeljene na preporukama različitih stručnih udruga sa svrhom jednostavnijeg i kvalitetnog liječenja utemeljenoga na dokazima.

SMJERNICE U LIJEČENJU AH-a

Svakako da su smjernice pomoć za ispravno liječenje bolesnika, a liječnik procjenjuje svakoga pojedinačnog bolesnika te na osnovi njegovih individualnih karakteristika donosi konačnu odluku. Isto tako, međunarodne se smjernice rabe i kao osnova za izradu određenih lokalnih smjernica. Od smjernica, najčešće se u praksi primjenjuju europske smjernice (Europsko društvo za hipertenziju i Europsko kardiološko društvo – ESH/ECS 2007. godine), smjernice Svjetske zdravstvene organizacije i Međunarodnoga društva za hipertenziju (*World Health Organization/International Society of Hypertension*, WHO/ISH 2003.), smjernice SAD-a (*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – The JNC 7 Report*, JNC 7 – 2003.

godina) te britanske NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence 2011.*) smjernice.^{1,5-10} Najnovije su u ovom trenutku europske smjernice za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi (verzija iz 2012. godine) Europskoga kardiološkog društva, ali i predstavnika devet drugih stručnih društava i pozvanih stručnjaka (*The Fifth Joint ESC Guidelines*).¹¹ U ovim su smjernicama naznačene i preporuke u vezi s hipertenzijom te je naglasak na procjeni ukupnoga koronarnog rizika primjenom SCORE-a (*Systematic COronary Risk Evaluation*), ljestvice koja procjenjuje desetogodišnji rizik fatalnog aterosklerotičkog događaja. Ukupni se rizik odnosi na procjenu rizika, koja je učinjena s obzirom na učinak najznačajnijih čimbenika, tj. dob, spol, pušački status, arterijski krvni tlak i razinu lipida.

Prag za postavljanje dijagnoze AH-a, prema većini smjernica iznosi vrijednost krvnoga tlaka od 140/90 mm Hg.¹ Europske smjernice smatraju prikladnijim klasificirati arterijski krvni tlak bez uporabe naziva hipertenzija, budući da je navedeni prag za AH fleksibilna vrijednost koja može biti niža ili viša, a ovisna je o kardiovaskularnom riziku koji treba odrediti za svakoga pojedinog bolesnika.⁶ Osnovni je cilj antihipertenzivnoga liječenja smanjenje ukupnoga kardiovaskularnog rizika te posljedno morbiditeta i mortaliteta. U svakoga pojedinog bolesnika odluka o liječenju ovisi o njegovu kardiovaskularnom riziku koji je označen stupnjem porasta krvnoga tlaka, uz prisutnost ili odsutnost oštećenja ciljnih organa i/ili prisutnost dodatnih čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest. Zato se u smjernicama naglašuje da pri započinjanju liječenja hipertenzije treba uzeti u obzir ukupni kardiovaskularni rizik (ne samo razinu krvnoga tlaka) te se liječenje preporučuje i osobama u kojih je krvni tlak u okviru povišenoga normalnoga tlaka, ali s visokim kardiovaskularnim rizikom (više čimbenika rizika) ili s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću. Algoritam liječenja sukladno JNC 7-smjernicama nešto je jednostavniji, ovisi o razini arterijskoga krvnoga tlaka (stadij 1 ili 2 hipertenzije) te o prisutnosti ili odsutnosti određene druge pridružene bolesti uz hipertenziju (komorbiditet).⁷ Naznačen je i specifični odabir lijeka, odnosno skupina antihipertenziva ovisno o razvrstavanju prema algoritmu.

Liječenje AH-a sastoji se u prilagodbi životnih navika te primjeni antihipertenzivnih lijekova.¹

PRIMJENA LIJEKOVA POČETNOGA LIJEČENJA U SKLADU SA SMJERNICAMA

Preporuke o farmakoterapiji AH-a u različitim smjernicama priređene su na temelju postojećih podataka o učinkovitosti antihipertenzivnoga liječenja, kako u odnosu na placebo, tako i na osnovi usporedbe različitih skupina antihipertenziva.⁶⁻¹¹ Podaci su dobiveni iz velikih randomiziranih kliničkih pokusa u kojima je ispitivana učinkovitost terapije u prevenciji kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta.

Pri odabiru antihipertenzivnoga lijeka skupina koja je sastavljala europske ESH/ESC-smjernice, navodi da je

pogodan odabir antihipertenzivnoga lijeka, kao početno i dugotrajno liječenje, iz sljedećih skupina:

- diuretici (niskodozirani tiazidi),
- β -blokatori (BB),
- blokatori kalcijevih kanala (BKK),
- ACE-inhibitori,
- blokatori angiotenzinskih receptora ili antagonisti receptora za angiotenzin II (ARB).⁶

Isto je tako naznačeno da će u liječenju AH-a postojati potreba za korištenjem kombinacija dvaju ili više lijekova za postizanje ciljnih vrijednosti krvnoga tlaka, te da treba voditi računa i o prethodnom iskustvu bolesnika s lijekom, cijeni lijeka, profilu nuspojava i prisutnosti oštećenja ciljnih organa, kardiovaskularnoj ili bubrežnoj ili šećernoj bolesti te sklonostima bolesnika.

ESH/ESC-smjernice, u skladu s pridruženom bolešću (komorbiditetom) preporučuju odabir lijeka iz određene skupine antihipertenziva te se navode i kontraindikacije za njihovu primjenu.⁶

Autori američkih JNC 7-smjernica, većim dijelom pod utjecajem ALLHAT-studije (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), zaključuju da su diuretici još uvijek neprevladani u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s hipertenzijom.^{7,12} Stoga se preporuka o njihovoj primjeni sastoji u primjeni tiazidnih diuretika kao početnoga liječenja nekomplirane hipertenzije.⁷ Primjena lijekova iz skupine α -blokatora isključena je u početnom liječenju hipertenzije. Ovdje treba napomenuti da je u SAD-u iz skupine tiazida pretežita uporaba isključivo hidroklorotiazida za razliku od primjene u Europi, gdje je najčešća uporaba klortalidona (u Hrvatskoj ni danas nema odobrenoga monokomponentnog hidroklorotiazida).^{1,13} Temeljem rezultata jedne studije može se zaključiti da postoji superiornost u učinkovitosti klortalidona u odnosu na hidroklorotiazid. Navedeni podaci uzeti su u obzir i pri preporukama koje iznose NICE-smjernice, a očekuje se da će i nove JNC 8-smjernice postupiti na isti način.¹ β -blokatori su svrstani u terapiju drugoga reda, a njihova uporaba kao lijekova početnoga izbora u liječenju hipertenzije (bez pridružene bolesti) dovedena je u pitanje meta-analizom Lindholma i sur., objavljenom 2005. godine.¹⁴ NICE-smjernice objavljene u ljeto 2006. godine prihvatile su takvu poziciju β -blokatora, a u reviziji smjernica iz 2011. godine, došlo je do promjene u vezi s primjenom tiazidnih diuretika.¹⁰ Skupina zadužena za izradu NICE-smjernica, stoga, isključuje β -blokatore i tiazidne diuretike kao lijekove prvog izbora te preporučuje odabir lijeka između ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora (**A-skupina**) te blokatora kalcijevih kanala (**C-skupina**). Izbor je lijeka iz navedenih skupina na liječniku, a ovisi i o bolesniku s obzirom na nuspojave ili sklonosti pojedinoga bolesnika.

U ovome pregledu farmakoterapije prema smjernicama, nije prikazano kombinirano liječenje kao početno liječenje, tj. započinjanje liječenja s najmanje dva antihipertenzivna lijeka te pristup liječenju u slučaju neuspjeha monoterapije, tj. kombinirana primjena više

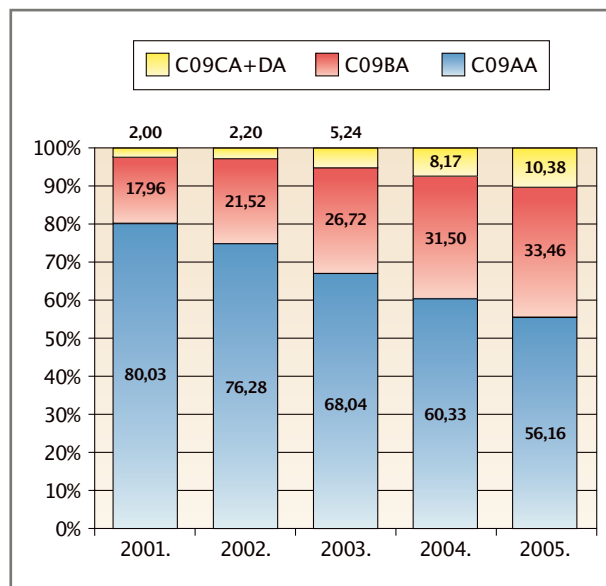
antihipertenzivnih lijekova iz različitih terapijskih skupina. Prihvaćanje i prilagodbu novim smjericama (fiksne kombinacije u liječenju AH-a) te razvoj i uvođenje novih skupina antihipertenzivnih lijekova (ARB) u Hrvatskoj, prikazuje slika 1.¹⁵

Iz grafikona je vidljivo da se u petogodišnjem razdoblju unutar skupine lijekova s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav povećava udio kombiniranih pripravaka.⁵ No, kao što je već spomenuto, u tekstu koji slijedi izneseni su principi odabira početnog antihipertenzivnog liječenja na temelju farmakoekonomskih podataka.

FARMAKOEKONOMIKA U LIJEČENJU AH-a

Rezultati važnih kliničkih pokusa te ponovne analize studija postupkom meta-analize osnova su preporuka za liječenje hipertenzije iznesenih u navedenim svjetskim smjericama.¹ Korištenje istovrsnih podataka potvrđuje globalizaciju današnje medicine, ali usprkos tomu, preporuke iz različitih smjernica u određenim se dijelovima razlikuju, jer im je svrha usmjeravanje određene sredine odgovarajućim principima liječenja. Autori JNC 7, WHO/ISH i NICE-smjernica u iznošenju preporuka obratili su pozornost i na farmakoekonomske aspekte liječenja, dok je u europskim smjericama pri donošenju odluke o odabiru liječenja taj aspekt prepušten interpretaciji određene sredine.^{6-11,16} Za racionalno korištenje financijskih sredstava namijenjenih za zdravstvo u određenoj sredini, potrebno je izraditi farmakoekonomske analize, temeljem kojih je, ovisno o raspoloživim sredstvima, moguće postaviti određena ograničenja u primjeni lijekova. Za izradu kvalitetnih farmakoekonomskih analiza treba raspolagati definiranim pokazateljima, kao što su, npr., točni epidemiološki podaci o hipertenziji, izravni troškovi liječenja uključujući i lijekove, podaci o troškovima liječenja posljedica hipertenzije, kao što su moždani udar ili infarkt miokarda, a valja voditi računa i o posrednim troškovima hipertenzije (npr. izostanak s posla zbog bolovanja i sl.).¹⁷ Takvi su podaci u Hrvatskoj, uglavnom nepoznanica te ostaje mnogo prostora za buduća istraživanja.¹⁷ Jedan je od podataka potrebnih za farmakoekonomske analize u pridržavanju terapijskih uputa bolesnika s AH-om, odnosno adherencija bolesnika za redovito uzimanje lijekova. Nadalje, poseban je problem postizanje ciljnih vrijednosti krvnoga tlaka te je dobro kontrolirano, tj. imaju krvni tlak <140/90 mm Hg, primjerice u SAD-u oko 34% bolesnika s hipertenzijom, Kanadi 16%, Australiji 19%, Italiji 21%, Engleskoj 6%, Poljskoj 4%.¹⁷ U Hrvatskoj su lijekovi za liječenje hipertenzije na prvome mjestu prema financijskoj potrošnji, a ciljne vrijednosti krvnoga tlaka (<140/90 mm Hg) postiže, prema istraživanju objavljenom 2005. godine, svega 23% bolesnika liječenih antihipertenzivima.^{18,19} Nezadovoljstvo rezultatima kontrole krvnoga tlaka u odnosu na utrošena sredstva postoji u mnogim razvijenim zemljama svijeta, koje stoga provode opsežne edukacijske programe za liječnike (primjena smjernica), ali i za bolesnike.

SLIKA 1. Lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav (C09)



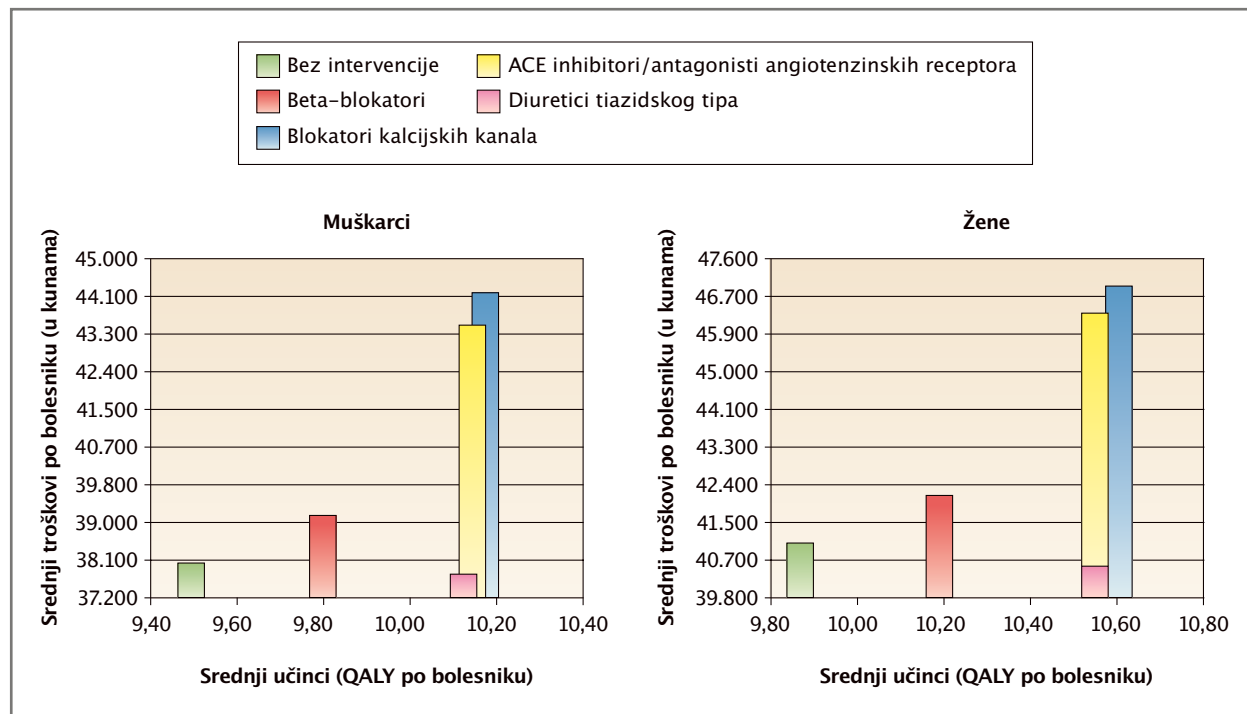
C09 AA – ACE-inhibitori, čisti; C09 BA – kombinirani pripravci ACE-inhibitora i diuretika; C09 CA+DA – ARB-ovi čisti i kombinirani pripravci s diureticima

ANALIZA TROŠKA I UČINKOVITOSTI U LIJEČENJU AH-a

Premda i druge smjernice (osim europskih ESH/ECS-smjernica) navode farmakoekonomiku kao čimbenik koji treba doprinijeti odluci o izboru lijeka u liječenju AH-a, samo je u NICE-smjericama postupak analiza i, sukladno tomu, iznesenih preporuka izvršen na odgovarajući način.¹⁰ U skladu s farmakoekonomskim principima NICE-smjernice traže izradu analize troška i učinkovitosti (*cost-effectiveness analysis*) kao važan element u pripremi konačnih preporuka, a takva je analiza prihvaćena kao osnova u procesu adekvatne procjene zdravstvenih tehnologija (HTA, *health technology assessment*). NICE analizira sve skupine lijekova koji se rabe u liječenju AH-a te sve dostupne lijekove na tržištu, a prema cijenama definiranim za tržište Engleske i Walesa. Model je korišten za procjenu liječenja 2006. te ponovno za izradu osveženih smjernica 2011. godine, a primjenjuje uravnotežene kliničke ishode i analizira trošak i učinkovitost svih antihipertenzivnih lijekova. Za NICE-pristup posebno je značajno da se procjena obavlja u redovitim razdobljima, kako bi se smjernice prilagodile svim novim podacima na ovome području, a to uključuje promjene kliničkih podataka i ekonomskih podataka, poput promjena cijena lijekova.

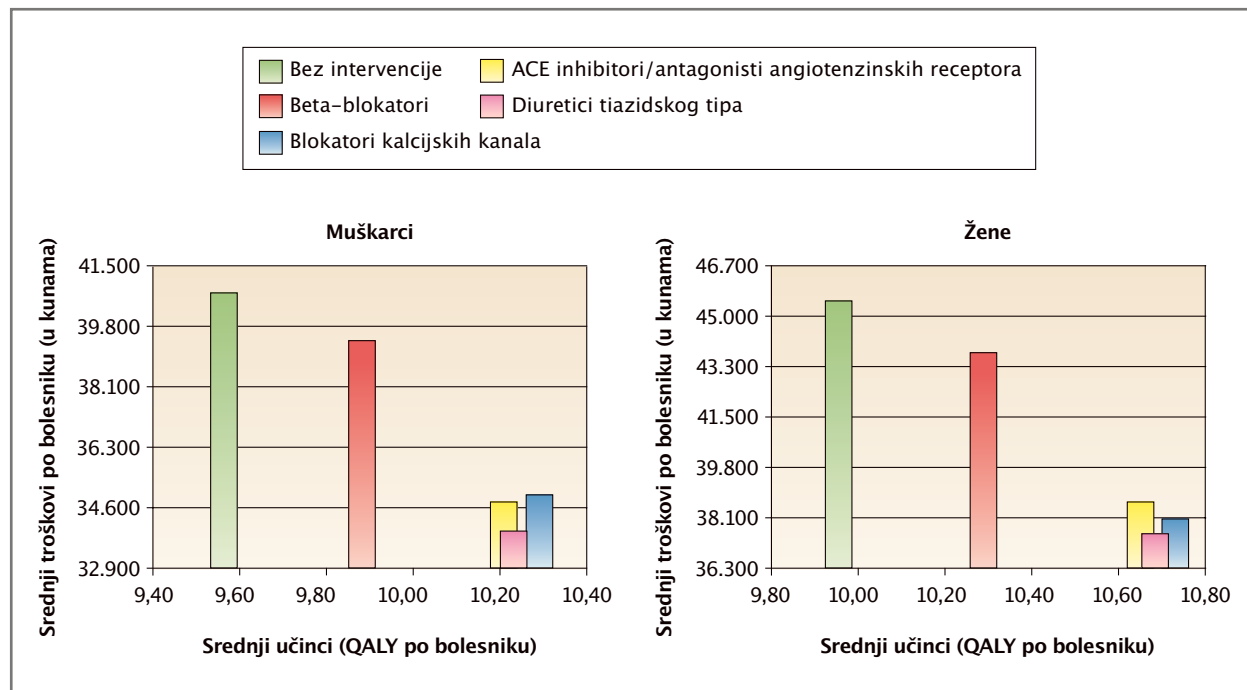
Model je primijenjen na bolesnika s esencijalnom hipertenzijom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti te je analiza učinjena za 65-godišnju ženu i muškarca s rizikom kardiovaskularne bolesti od 2%, šećerne bolesti od 1,1% i zatajivanja srca od 1%. Analiza senzitivnosti učinjena je s obzirom na učinke do kojih dovode promjene u navedenim razinama rizika. Rezultati za pojedine skupine lijekova prikazani su na slikama 2 i 3.

SLIKA 2. Farmakoekonomika antihipertenzivnoga liječenja - izračun za određenoga bolesnika* 2006. godine



*definirani bolesnik u dobi od 65 godina s rizikom kardiovaskularne bolesti od 2%, šećerne bolesti 1,1% i zatajivanja srca 1%
Prilagođeno prema ref. 10

SLIKA 3. Farmakoekonomika antihipertenzivnoga liječenja - izračun za određenoga bolesnika* 2011. godine



*definirani bolesnik u dobi od 65 godina s rizikom kardiovaskularne bolesti od 2%, šećerne bolesti 1,1% i zatajivanja srca 1%
Prilagođeno prema ref. 10

Analiza je procijenila troškove i učinke prethodno navedenih skupina lijekova prvoga izbora prema NICE-smjernicama u odnosu na stanje bez primjene lijekova, te je to prikazano za analizu učinjenu 2006. i 2011. godine. Kao što je prethodno naznačeno u pregledu smjernica, u modelu su korišteni samo lijekovi početnog izbora. Od lijekova, čije su cijene uzete u izra-

čun modela, kao predstavnici skupina primjenjivani su: ACE-inhibitori – ramipril (10 mg), ARB – losartan (100 mg), BB – atenolol (100 mg), BKK – amlodipin (10 mg), diuretici – bendroflumetiazid (2,5 mg). Ishodi su prikazani kao godina kvalitetnoga života (*quality adjusted life-years, QALY*), gdje jedan QALY predstavlja jednu godinu kvalitetnoga, zdravog života. Rezultati analize

troška i učinkovitosti pomažu u donošenju odluke je li nova zdravstvena intervencija prihvatljiva za određeni ograničeni proračun, te su prikazani kao inkrementni (rastući) omjer troška i učinkovitosti liječenja (ICER).²⁰ ICER opisuje koliko treba dodatno platiti ili investirati za određenu dobrobit koja je dobivena novim lijekom ili drugom zdravstvenom intervencijom.²⁰

Uspoređujući slike 2 i 3, uočava se znatna promjena između analize obavljene 2006. i 2011. godine, a posebno je tomu doprinijelo smanjenje troškova lijekova u navedenom razdoblju. BKK (primjer amlodipina) ostaje najpovoljnija opcija s aspekta troška i učinkovitosti, ali je došlo do znatnoga smanjenja u iznosu ICER-a (s 106.085 kn na 16.974 kn), što ovu skupinu čini najkvalitetnijom opcijom liječenja. Vidljivo je da su BKK sada financijski povoljnija opcija u odnosu na BB i neliječenje, tj. znače uštedu u odnosu na neliječenje, što nije bio slučaj 2006. godine. U potpunosti su smanjene razlike između ACE-inhibitora/ARB-ova, tiazidnih diuretika i BKK-a, dok je BB iskazao još nepovoljnije rezultate s aspekta troška i učinkovitosti. Treba istaknuti i da je ICER za BKK u usporedbi s tiazidnim diureticima viši od 13.163 kn do 16.974 kn (žene prema muškarcima), a što je daleko ispod praga prihvatljivosti Nacionalnoga zdravstvenoga sustava Engleske i Walesa (20.000 do 30.000 GBP ili 173.200 do 259.800 kn za QALY).

ZAKLJUČAK

Vodeći računa o prikazanim svjetskim smjernicama može se zaključiti da će izbor inicijalnoga liječenja bolesnika s AH-om često biti uvjetovan pridruženim

komorbiditetom ili onim stanjima koja označuju kontraindikaciju za primjenu određene skupine antihipertenzivnih lijekova, a što je sukladno europskim ESH/ECS-smjernicama. U liječenju preostalih bolesnika, premda aktualne ESH/ECS-smjernice dopuštaju slobodan izbor inicijalne terapije, bilo kao monoterapije ili kombinirane terapije, racionalan je izbor koji vodi računa o farmakoekonomskim aspektima liječenja. Prije svega, treba naglasiti da je farmakoterapija AH-a, prema svim provedenim analizama isplativo liječenje – najskuplje je neliječenje, a posebno treba voditi računa o sniženju cijena lijekova na ovom području. NICE-analiza je potvrdila da liječenje bilo kojom od antihipertenzivnih skupina lijekova dovodi do poboljšanja zdravstvenih ishoda s više QALY-ja te rezultira ukupnom uštedom u odnosu na neliječenje (manje kardiovaskularnih događaja). Nadalje, analizom je utvrđeno da je primjena BKK-a u većine ljudi najisplativija terapijska opcija za početno liječenje AH-a.

Potrebno je učiniti lokalne farmakoekonomske analize sa svrhom utvrđivanja najpovoljnijega lijeka s obzirom na trošak i učinkovitost (sukladno NICE-smjernicama), te iz navedenoga proizlazi jasna potreba za lokalnim analizama i uvrštenjem u nacionalne smjernice liječenja AH-a. Pridržavanje smjernica za liječenje i njihova lokalna prilagodba, omogućit će racionalno liječenje AH-a s postizanjem ciljnih vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka, odnosno sniženjem ukupnoga koronarnog rizika.

Priprema ovoga preglednog rada potpomognuta je, bez utjecaja na sadržaj, sredstvima tvrtke Pfizer Croatia d.o.o.

The importance of guidelines and pharmacoeconomics in arterial hypertension treatment

SUMMARY *The importance of adequate antihypertensive drug therapy in reducing the risk of cardiovascular morbidity and mortality has been confirmed in many clinical trials. In order to manage arterial hypertension in accordance with the principles of evidence-based medicine, clinical guidelines have been developed by different international and local associations (e.g. European guidelines, ESH-ECS; United States guidelines, JNC-7; and England and Wales guidelines, NICE). Only a few guidelines, such as NICE guidelines, include pharmacoeconomic principles in the final product. The NICE analysis and other studies showed that treatment of hypertension is highly cost-effective and results in improved health outcomes. The use of the major antihypertensive drug classes was shown to result in overall cost savings in comparison with no treatment because of the reduction in cardiovascular events. NICE analysis also showed that calcium channel blockers were the most cost-effective therapy for the initial treatment of arterial hypertension in most patients.*

KEY WORDS *antihypertensive agents; calcium channel blockers; cost-benefit analysis; economics, pharmaceutical; evidence-based practice; hypertension*

LITERATURA

1. Vitezić D, Knezević A. Smjernice u propisivanju lijekova u hipertenziji. U: Klinička farmakologija. Francetić I, Vitezić D (ur.). Zagreb: Medicinska naklada: u tisku.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23.
3. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–44.
4. Tarride JE, Lim M, DesMeules M, et al. A review of the cost of cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2009;25(6):195–202.
5. Vitezić D, Mavrić Ž, Knezević A, Mršić Pelčić J, Župan G. Farmakoterapija u liječenju hipertenzije: značenje smjernica. *Medicina*. 2004;42:207–16.
6. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462–536.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–72.
8. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*. 1999;17(2):151–83.
9. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(11):1983–92.

10. **NICE clinical guideline 127.** Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127
11. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–701.
12. **ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group.** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981–97.
13. **Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al.** Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension.* 2006;47(3):352–8.
14. **Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O.** Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005;366(9496):1545–53.
15. **Vitezić D, Matana Kaštelan Z, Buble T, et al.** Agents acting on the renin-angiotensin system: usage in Croatia during a seven-year period. *Value Health.* 2009;12(7):A343.
16. **Mullins CD, Blak BT, Akhras KS.** Comparing cost-effectiveness analyses of anti-hypertensive drug therapy for decision making: mission impossible? *Value Health.* 2002;5(4):359–71.
17. **Vitezić D, Knežević A.** Smjernice u propisivanju lijekova u hipertenziji. U: Francetić I, Vitezić D. *Osnove kliničke farmakologije.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007:234–244.
18. **Vitezić D, Burke T, Mršić-Pelčić J, et al.** Characteristics of blood-pressure control in treated hypertensive patients in Croatia. *Blood Press Suppl.* 2005; 2:33–41.
19. **Vitezić D, Mađarević T, Gantumur M, et al.** Drug usage by outpatients in Croatia during an 8-year period: Influence of changes in pricing policy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(7):483–9.
20. **Vitezić D, Macolić Šarinić V.** Farmakoekonomika. U: Francetić I, Vitezić D. *Osnove kliničke farmakologije.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007:85–108.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Dinko Vitezić, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka
E-mail: dinko.vitezic@medri.uniri.hr
Telefon: +385 51 651 179