Uporaba i farmakoekonomska analiza antihipertenzivnih lijekova u Hrvatskoj

Kučan Štiglić, Marta

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:273710

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb



Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Marta Kučan Štiglić

UPORABA I FARMAKOEKONOMSKA ANALIZA ANTIHIPERTENZIVNIH LIJEKOVA U HRVATSKOJ

DOKTORSKI RAD

Mentori:

prof. dr. sc. Dinko Vitezić

prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Zagreb, 2022.



University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Marta Kučan Štiglić

ANTIHYPERTENSIVE DRUG USAGE IN CROATIA AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

Professor Dinko Vitezić, Ph.D.

Professor Vesna Bačić Vrca, Ph.D.

Zagreb, 2022

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija.

ZAHVALA

Najiskrenije zahvaljujem mentoru **prof. dr. sc. Dinku Viteziću** na savjetima, stručnoj pomoći, razumijevanju, podršci i susretljivosti tijekom izrade i pisanja ovog rada. Njegova inicijativa i potpora rezultirale su mojim interesom za područje farmakoekonomike.

Od srca zahvaljujem mentorici **prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca** na korisnim savjetima, ohrabrivanju i velikom poticaju na daljnje bavljenje znanstvenom aktivnošću. Svojom je stručnošću i profesionalnošću uvelike usmjerila izradu ovog rada.

Iskreno zahvaljujem svojim prijateljima i bivšim kolegama iz JGL-a koji su me poticali u izradi ovog rada. Mnogi su od njih tijekom 17 godina, dijeleći svoje znanje i iskustvo, utjecali na moj osobni i stručni razvoj. Ozračje prijateljstva i zajednička posvećenost istom cilju – rastu, razvoju i afirmaciji JGL-a, uz poštivanje svih etičkih načela poslovanja farmaceutske tvrtke, zauvijek su obilježili moj profesionalni put. Posebnu zahvalnost dugujem jednom od osnivača i predsjedniku Upravnog odbora JGL-a **Ivi Usmianiu, mag. pharm., spec.**, osobi čiji je životni put posvećen očuvanju ugleda i daljnjoj promociji farmaceutske struke i osobi koja je uvijek isticala važnost ulaganja u znanje, naglašavajući da društvo ima najveću korist od praktične primjene znanja u industrijskoj sferi. Stav prema kojem treba težiti jačanju i funkcionalnom umrežavanju poduzetnika i akademske zajednice te prijenosu akademski stečenog znanja u praktičnu primjenu, u pandemijskim vremenima postaje još aktualniji.

Veliku zahvalnost dugujem i sadašnjem ravnatelju **doc. dr. Vladimiru Mozetiču** na susretljivosti, pomoći pri prikupljanju podataka, kao i na poticanju na otvorenost u promišljanjima, na neodustajanje od zacrtanih ciljeva i nastavak znanstvene aktivnosti.

Obitelji dugujem najveću zahvalnost jer bez njihove dugogodišnje potpore ne bi bilo ovog rada, a najveće hvala dugujem najmanjima, rođenima u vrijeme pohađanja doktorskog studija i izrade doktorskog rada, na strpljenju i ljubavi.

SAŽETAK

Odabir antihipertenzivnog liječenja ima važne terapijske i financijske implikacije, a tek rijetke smjernice za liječenje arterijske hipertenzije (AH) uključuju farmakoekonomske analize. Cilj istraživanja je identificirati i analizirati: promjene u upotrebi lijekova za liječenje AH u Hrvatskoj od 2000. do 2016. godine, promjene u obrascima propisivanja, prosječne cijene po definiranoj dnevnoj dozi (DDD), te provesti analizu troška i učinkovitosti liječenja AH u usporedbi sa scenarijem bez intervencije (BI) lijekovima: diuretici (D), blokatori kalcijskih kanala (C), beta-blokatori (B), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima / blokatori angiotenzinskih receptora (A). Podaci o potrošnji lijekova prikupljeni su iz Intercontinental Medical Statistics (IMS) baze podataka. Analiza troška i učinkovitosti obuhvatila je pet zdravstvenih stanja u Markovljevom modelu, odvojeno za muškarce i žene u dobi od 65 godina. Rezultati su predstavljeni kao povećanje QALY-a i povezanih financijskih ušteda ili troškova u eurima (EUR) za svaku terapijsku opciju u usporedbi sa scenarijem BI. Od 2000. do 2016. godine potrošnja lijekova za KVB rasla je 150,81%, a financijski izdaci rasli su 47,32%. Najčešće propisivani bili su lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav. Analiza troška i učinkovitosti za muškarce pokazuju da je liječenje s D rezultiralo povećanjem QALY-ja za 0,76 i uštedom od 886 EUR, liječenje s C povećanjem od 0,74 QALY-ja i uštedom od 767 EUR, liječenje s A povećanjem od 0,69 QALY-ja i uštedom od 834 EUR, liječenje s B povećanjem od 0,40 QALY-ja, ali uz dodatni trošak od 41 EUR. Rezultati za žene (u usporedbi s BI): liječenje s D rezultiralo je povećanjem od 0,93 QALY-ja i uštedom od 987 EUR, liječenje s C povećanjem od 0,89 QALY-ja i uštedom od 855 EUR, liječenje s A povećanjem od 0,86 QALY-a i uštedom od 991 EUR, liječenje s B povećanjem od 0,48 QALY-a, ali uz dodatan trošak od 148 EUR. U Hrvatskoj je primijećena promjena obrazaca propisivanja lijekova za liječenje AH, što je rezultat: promjene zakonskih akata, utjecaja farmaceutske industrije i utjecaja smjernica za liječenje AH na propisivanje. Liječenje AH s D, C i A isplativo je u usporedbi sa scenarijem bez intervencije. Liječenje sa D predstavlja najisplativiju terapijsku opciju. Liječenje s B rezultiralo je povećanjem QALY-ja u usporedbi s BI ali uz dodatan trošak, pa, s farmakoekonomskog aspekta na temelju rezultata istraživanja ova terapija nije preporučena kao prvi izbor u liječenju. Promjenom varijabli model može biti ponovno korišten, što može pridonijeti uvrštenju rezultata farmakoekonomskih analiza u nacionalne smjernice za liječenje AH, a time i racionalnijem liječenju AH u Hrvatskoj.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, antihipertenzivi, farmakoekonomika, analiza troška i učinkovitosti, propisivanje lijekova, terapijske smjernice za liječenje hipertenzije

SUMMARY

Background: Arterial hypertension (AH) is associated with a high economic burden for the individual patient and for society in general. The choice of pharmacologic treatment in people with hypertension has important therapeutic and financial implications, due to the fact that the financial costs associated with hypertension continue to increase. Possible factors that could influence changes in patterns of prescribing antihypertensives could be identified by monitoring national trends in hypertension treatment. Guidelines for treatment of hypertension often do not include outcomes of pharmacoeconomic evaluations.

Aim: The aims of our study were to identify and analyze changes in the usage of antihypertensive drugs in Croatia from 2000 to 2016 and to identify the changes in prescribing patterns as well as mean prices per defined daily dose (DDD). The study also evaluates cost-effectiveness of antihypertensives comparing diuretics (D), beta-blockers (B), angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin-II receptor blockers (A) and calcium channel blockers (C) with no intervention (NI).

Methods: Data on consumption of antihypertensives in Croatia were obtained from the International Medical Statistics database. According to the World Health Organization's Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology, per-annum volumes of drugs are presented in DDD per 1000 population per day (DDD/1000), while data on financial expenditure are presented in euros. The pharmacoeconomic study included five health states in a Markov model. Cost values included average cost of the drugs used, treatment in hospital and treatment in general practice (collected from Croatian Health Insurance Fund). The study was conducted separately for 65-year old men and women, with an initial probability of cardiovascular death risk of 2% and heart failure risk of 1%. The results were presented in terms of increase in QALYs and associated financial savings or costs in euros (€).

Results: The consumption of drugs for cardiovascular disease in Croatia during the period from 2000 to 2016 increased 150.81%, while financial expenditure in the same period increased 47.32%. The most frequently prescribed subgroup was Agents acting on the renin-angiotensin system (RAS). Their share among antihypertensives increased from 39.13% (2000) to 53.39% (2016). The share of diuretics in the same period decreased from 20.16% in 2000 to 12.73% in

2016. Results of pharmacoeconomic study for men (compared with NI): treatment with D resulted in a QALY increase of 0.76 and €886 in savings, treatment with C in an increase of 0.74 QALYs and €767 in savings, treatment with A in an increase of 0.69 QALYs and €834 in savings, treatment with B resulted in an increase of 0.40 QALYs, but with an additional cost of €41. Results for women (compared with NI): treatment with D resulted in an increase of 0.93 QALYs and €987 in savings, treatment with C in an increase of 0.89 QALYs and savings of €855, treatment with A in an increase of 0.86 QALYs and savings of €991, treatment with B in an increase of 0.48 QALYs, but with an additional cost of €148.

Conclusion: The prescribing patterns of antihypertensive drugs in Croatia have changed, which could be a result of a combination of different factors, such as changes in laws, pharmaceutical marketing, and guidelines on hypertension therapy. The most prescribed subgroup in all of the investigated years was agents acting on the RAS, mainly because of the increased prescribing of combinations of RAS agents plus diuretics. The financial implications of legal changes and the introduction of new generic drugs led to decreased cost per DDD of antihypertensives during the investigated period, but the total expenditure on antihypertensives in Croatia increased due to increased consumption. Treatment of AH with D, C and A is cost effective compared with the no-intervention scenario. Diuretics are the most cost-effective first-line treatment. The scenario with B resulted in additional QALY when compared with no intervention, but also additional costs; therefore, based on pharmacoeconomic principles, this therapy would not be recommended as first-line treatment.

Key words: arterial hypertension, antihypertensives, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, drug prescribing, therapeutic guidelines for the treatment of hypertension

POPIS KRATICA:

A	liječenje ACEI i ARB u Markovljevom modelu
ACEI	inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima
AH	arterijska hipertenzija
ARB	blokatori angiotenzinskih receptora
ATK	anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova
B	liječenje BB u Markovljevom modelu
BB	beta-blokatori
BI	"bez intervencije" – izostanak primjene lijekova u Markovljevom modelu (engl. *no intervention*)
BKK	blokatori kalcijevih kanala
C	liječenje BKK u Markovljevom modelu
D	liječenje diureticima u Markovljevom modelu
DBP	dijastolički krvni tlak
DDD	definirana dnevna doza (engl. *defined daily dose*)
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)
ESH	Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*)
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
ICER	inkrementni omjer troškova i učinkovitosti (engl. *incremental cost-efficiency ratio*)
IMS	Intercontinental Medical Statistics baza podataka
JNC	Zajednički nacionalni odbor za prevenciju, otkrivanje, procjenu i liječenje visokog krvnog tlaka (engl. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*)
KVB	kardiovaskularna bolest
MI	stanje infarkta miokarda u Markovljevom modelu
MU	stanje moždanog udara u Markovljevom modelu
NICE	Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*)
QALY	godina kvalitetnog života (engl. *quality adjusted life year*)
RAS	renin-angiotenzinski sustav
SKT	sistolički krvni tlak
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)
ZS	stanje zatajenja rada srca u Markovljevom modelu

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. TEORIJSKI DIO 4

2.1. Kardiovaskularne bolesti 4

2.1.1. Globalni epidemiološki aspekti 4

2.1.2. Epidemiološki aspekti – Hrvatska 6

2.2. Arterijska hipertenzija 9

2.2.1. Arterijska hipertenzija – epidemiološki aspekti 11

2.3. Definicija i liječenje AH 12

2.3.1. Arterijska hipertenzija – definicija sukladno smjernicama 14

2.3.2. Arterijska hipertenzija – liječenje sukladno smjernicama 19

2.3.3. Arterijska hipertenzija – smjernice temeljene na farmakoekonomskim principima 25

2.4. Ekonomika zdravstva i farmakoekonomika 28

2.4.1. Vrste troškova u farmakoekonomskim analizama 30

2.4.2. Vrste farmakoekonomskih analiza 32

2.4.3. Analiza minimizacije troškova (*Cost-Minimisation-Analysis, CMA*) 33

2.4.4. Analiza troška i koristi (*Cost-Benefit-Analysis, CBA*) 33

2.4.5. Analiza troška i učinkovitosti (*Cost-Effectiveness-Analysis, CEA*) 34

2.4.6. Inkrementni omjer troška i učinkovitost liječenja 37

2.4.7. Analiza troška i probitaka (*Cost-Utility-Analysis, CUA*) 39

2.4.8. Odračunavanje (diskontiranje) 41

2.4.9. Izrada farmakoekonomskog modela 42

2.4.10. Analiza osjetljivosti 45

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 46

3.1. Ograničenja istraživanja 47

4. MATERIJALI I METODE 48

4.1. Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova 48

4.2. Metodologija definiranih dnevnih doza 49

4.2.1. Definirane dnevne doze za kombinirane pripravke 50

4.2.2. Promjene definiranih dnevnih doza 51

4.2.3. Usporedbe potrošnje temeljene na sustavu definiranih dnevnih doza 51

4.3. Markovljev model 52

4.4. Izračun Markovljevog modela 53

4.4.1. Izračun vjerojatnosti 54

4.4.2. Izračun QALY-ja (godine kvalitetnog života) 58

4.5. Troškovi pojedinih stadija bolesti prikazanih u Markovljevom modelu 61

4.5.1. Troškovi na razini bolničke zdravstvene zaštite 61

4.5.2. Troškovi na razini primarne zdravstvene zaštite 62

4.5.3. Troškovi na razini specijaliziranih ustanova 64

4.6. Troškovi lijekova u Markovljevom modelu 64

4.7. Analiza osjetljivosti 66

5. REZULTATI 67

5.1. Rezultati analize potrošnje lijekova za liječenje KVB 67

5.1.1. Rezultati analize potrošnje lijekova za liječenje KVB (naturalno i financijski) 67

5.1.2. Rezultati analize cijena lijekova za liječenje KVB 68

5.1.3. Rezultati analize potrošnje pojedinih podskupina lijekova za liječenje KVB 69

5.1.4. Rezultati analize praćenja udjela pojedinih podskupina lijekova za liječenje KVB 71

5.1.5. Rezultati analize cijena lijekova za liječenje hipertenzije 73

5.2. Rezultati analize troška i učinkovitosti 74

5.2.1. Rezultati za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije i rizik srčanog zatajenja 0,1% 74

5.2.2. Rezultati za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije i rizik srčanog zatajenja 0,1% 77

5.2.3. Rezultati za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije i rizik srčanog zatajenja 0,01% 79

5.2.4. Rezultati za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije i rizik srčanog zatajenja 0,01% 82

5.3. Rezultati analize osjetljivosti 85

6. RASPRAVA 87

7. ZAKLJUČAK 95

8. LITERATURA 95

9. ŽIVOTOPIS 112

10. PRILOZI 115

10.1. Prilog 1. 115

10.2. Prilog 2. 127

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeća su grupa bolesti s više od milijardu oboljelih širom svijeta, a Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u svojem izvješću procjenjuje da je 2019. godine od KVB u svijetu umrlo 17,9 milijuna ljudi, što predstavlja 32% svih smrtnih slučajeva (1). Od 17 milijuna prijevremenih smrti (smrti u dobi ispod 70 godina) uzrokovanih nezaraznim bolestima u 2019. godini njih 38% uzrokovale su KVB. Također, procjenjuje se da je od ovih smrtnih slučajeva 85% bilo uzrokovano infarktom miokarda ili moždanim udarom. Nadalje, Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se više od tri četvrtine smrtnih slučajeva od posljedica KVB događa u zemljama s niskim i srednjim bruto nacionalnim dohotkom. Riječ je o bolestima čiji se nastanak i progresija uvelike mogu spriječiti i zaustaviti promjenom bihevioralnih čimbenika rizika kao što su: pušenje, nezdrava prehrana i pretilost, tjelesna neaktivnost i prekomjerna uporaba alkohola (1).

Među KVB, arterijska hipertenzija (AH) zauzima prvo mjesto kao najmasovnija nezarazna bolest čovječanstva. Procjenjuje se da 1,28 milijardi odraslih osoba u dobi od 30 do 79 godina diljem svijeta ima hipertenziju, a većina (dvije trećine) živi u zemljama s niskim i srednjim bruto nacionalnim dohotkom (2). Također se procjenjuje da čak 46% odraslih osoba s hipertenzijom nije svjesno svoje bolesti, dok se samo 42% od polovice odraslih s hipertenzijom dijagnosticira i liječi, odnosno smatra se da je AH regulirana samo kod 21% odraslih osoba. Budući da je AH glavni uzrok prerane smrti u cijelom svijetu, jedan od globalnih ciljeva smanjenja nezaraznih bolesti Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) je smanjenje prevalencije hipertenzije za 33% u razdoblju od 2010. do 2030. godine (2). Također, AH je jedan od glavnih čimbenika rizika za ishemijsku bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, bolesti perifernih krvnih žila i druge kardiovaskularne komplikacije. Rano otkrivanje i započinjanje liječenja temeljeno na prosudbi ukupnog kardiovaskularnog rizika presudno je za kardiovaskularnu i bubrežnu protekciju.

S obzirom na to da troškovi zdravstvene skrbi rastu u svijetu i da su troškovi liječenja limitirani, javlja se problem sve većeg razilaženja između dostupnih resursa i iznosa bruto nacionalnog dohotka izdvojenog za zdravstvo. Razlika između dostupnog proračuna i izdataka za lijekove se neprestano povećava što je posebno izraženo kod lijekova za liječenje AH, budući da je riječ o vodećem zdravstvenom problemu zbog kojeg bolesnici odlaze liječnicima obiteljske medicine. Sukladno tomu, značajan je i utjecaj lijekova za liječenje AH na zdravstvene

proračune. Također, hipertenzija je jedan od najvažnijih faktora rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (3) zbog čega je dodatno naglašena potreba za kliničkim smjernicama koje pomažu liječnicima u njenom adekvatnom liječenju. Različite smjernice nastale su temeljem rezultata kliničkih istraživanja, ali samo dio njih prilikom preporuke terapije uzima u obzir i sustavne farmakoekonomske evaluacije različitih terapijskih opcija kao bitan čimbenik koji doprinosi odluci o izboru terapije u liječenju AH. Farmakoekonomska evaluacija trebala bi, na temelju objektivnih informacija, služiti optimizaciji raspodjele resursa zdravstvene skrbi, tj. odgovoriti na pitanja je li korist pojedinih terapijskih opcija primjerena trošku koji proizlazi iz njihove uporabe. Stoga farmakoekonomska analiza koja bi komparativno evaluirala različite terapijske mogućnosti u liječenju hipertenzije, a u pogledu njihova troška i učinkovitosti, može doprinijeti izradi kvalitetnijih smjernica za liječenje AH. Uključivanje činjenično utemeljene farmakoekonomske analize u terapijske smjernice donijelo bi dodatnu vrijednost smjernicama za liječenje ove bolesti, a sama farmakoekonomska analiza i odgovor na pitanje kako kvalitetnije i učinkovitije vršiti preraspodjelu limitiranih sredstava za zdravstvo.

Do sada provedenim kliničkim studijama dokumentirana je djelotvornost antihipertenzivnih lijekova te potvrđena važnost odgovarajuće antihipertenzivne terapije kao čimbenika u smanjenju rizika kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta. Sukladno tomu, liječenje AH predstavlja važan izazov za javno zdravstvo, a u terapiji AH propisuju se lijekovi čiji je utjecaj propisivanja na zdravstvene budžete velik jer je riječ je o često propisivanim lijekovima, ali i o značajnom trošku liječenja kardiovaskularnih komplikacija AH. Različita stručna društva periodički izdaju smjernice s preporukama o korištenju antihipertenzivnih lijekova, a koje propisivačima pružaju pouzdane i neovisne preporuke u svrhu odabira najpogodnijeg lijeka za liječenje AH. Pristup hipertoničaru nikako ne smije biti simplificiran i usmjeren samo na snižavanje povišenog arterijskog krvnog tlaka, nego mora biti usredotočen na ukupno smanjivanje kardiovaskularnog i bubrežnog rizika.

Farmakoekonomski su principi vrlo rijetko uključeni u kliničke smjernice liječenja AH, a najpoznatije smjernice koje ih uključuju jesu NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) smjernice koje su važeće za Englesku i Wales u Ujedinjenom Kraljevstvu (4). NICE analiza i različite studije pokazale su da je liječenje hipertenzije visoko isplativo s aspekta troška i učinkovitosti, a rezultat su poboljšani zdravstveni ishodi. Pokazuju i da je uporaba lijekova iz skupine antihipertenziva rezultirala ukupnim uštedama u odnosu na opciju izostanka primjene lijekova jer dovodi do smanjenja pojavnosti kardiovaskularnih događaja. Terapijske smjernice za liječenje AH dostupne liječnicima u Hrvatskoj predstavljaju prijevod smjernica

pripremljenih od strane Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva. Iste nude najbolje dostupne i uravnotežene preporuke zdravstvenim djelatnicima uključenima u liječenje hipertenzije, ali nigdje ne uključuju ekonomsku evaluaciju čiji bi cilj bio usporediti korisnost drugih mogućih intervencija. Ekonomske analize u zdravstvu čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose iznošenju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov je cilj optimizirati troškovnu učinkovitost, odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženih sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina. U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih analiza, već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun prilikom aplikacije novog lijeka na pozitivnu listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Uzimajući u obzir njihovu važnost, ali i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu navedenih zdravstvenih analiza, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu. S obzirom na to da je stavka izdvajanja financijskih sredstava iz zdravstvenih proračuna za lijekove za liječenje AH značajna (upravo zbog velike incidencije hipertenzije), bilo bi korisno prilikom donošenja odluka o liječenju uključiti ekonomsku evaluaciju različitih podskupina antihipertenzivnih lijekova, a čiji bi cilj bio mjeriti i ocjenjivati korisnost određenog lijeka nekom od metoda farmakoekonomske evaluacije, koje pak mogu predstavljati pomoć u donošenju racionalne odluke o liječenju, odnosno dati objektivniji odgovor na pitanje „jesu li dodatne koristi od novog lijeka (ili određene podskupine antihipertenzivnih lijekova) vrijedne dodatnih troškova“.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su bolesti srca i krvožilnog sustava, a prema X. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) u tu skupinu ubrajaju se (5):

- akutna reumatska groznica (I00-I02)
- kronične reumatske srčane bolesti (I05-I09)
- hipertenzivne bolesti (I10-I15)
- ishemične (koronarna) bolesti srca (I20-I25)
- plućna bolest srca i bolesti plućne cirkulacije (I26-I28)
- ostali oblici srčane bolesti (I30-I52)
- cerebrovaskularne bolesti (I60-I69)
- bolesti arterija, arteriola i kapilara (I70-I79)
- bolesti vena, limfnih žila i limfnih čvorova, nesvrstane drugamo (I80-I89)
- ostale i nespecificirane bolesti cirkulacijskog sustava (I95-I99)

Najčešće u skupini KVB su ishemijske bolesti srca, cerebrovaskularne bolesti te hipertenzija, koja je i zasebna bolest i rizični čimbenik za neke bolesti srca (5).

2.1.1. Globalni epidemiološki aspekti

KVB kao vodeći uzrok smrti u suvremenom svijetu, sa značajnim udjelom u prijevremenom umiranju, morbiditetu i dizabilitetu stanovništva, važan su javnozdravstveni problem. U razvijenim zemljama svijeta KVB predstavljaju glavni uzrok smrti. U manje razvijenim dijelovima svijeta smrtnost je u porastu i prestiže stope smrtnosti od infektivnih bolesti. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, procjenjuje se da su 2012. godine KVB bile uzrok smrti 17,5 milijuna ljudi diljem svijeta predstavljajući 31% svih smrti u svijetu. Od tih smrtnih slučajeva, procjenjuje se da je 7,4 milijuna smrti uzrokovano ishemijskim bolestima srca, a 6,7 milijuna cerebrovaskularnim bolestima (6). Više od tri četvrtine smrti uzrokovanih KVB događa se u nisko dohodovnim zemljama, a udio prijevremenih smrti od KVB varira od 4% u

visoko dohodovnim zemljama do 42% u nisko dohodovnim zemljama, što upućuje da je riječ o bolestima na koje je moguće utjecati odgovarajućim mjerama prevencije. Procjenjuje se da će do 2030. godine 23,6 milijuna ljudi godišnje umirati zbog KVB (7).

Prema podacima Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) iz 2019. godine, KVB su na razini Europe odgovorne za 3,9 milijuna smrtnih slučajeva godišnje (odnosno 45% svih smrtnih slučajeva), a u zemljama Europske unije odgovorne su za 1,8 milijuna smrtnih slučajeva godišnje (37% svih smrtnih slučajeva) (8). KVB su vodeći uzrok smrti žena u svim europskim državama, osim u Danskoj, Nizozemskoj, Republici San Marino, Ujedinjenom Kraljevstvu te vodeći uzrok smrti muškaraca uz izuzetak Belgije, Danske, Francuske, Irske, Luksemburga, Nizozemske, Norveške, Portugala, Republike San Marino, Slovenije, Španjolske, Švicarske i Ujedinjenog Kraljevstva.

Nešto manje od polovine smrti od KVB uzrokovano je ishemijskim bolestima srca (38% kod žena i 44% kod muškaraca), dok je moždani udar drugi najznačajniji uzrok smrti od KVB-a, i odgovoran za 26% kardiovaskularnih smrti kod žena i 21% svih kardiovaskularnih smrti kod muškaraca).

KVB su i vodeći uzrok smrti osoba u dobi do 70 godina na razini Europe te su odgovorne za više od 699 000 prijevremenih smrti svake godine kod muškaraca i 323 000 prijevremenih smrti kod žena do 70. godine života. U većini zemalja sjeverne, zapadne i južne Europe incidencija i smrtnost od KVB opadaju zadnjih tridesetak godina, dok je stagnacija ili lagani pad primjetan tek posljednjih godina u zemljama srednje i istočne Europe. Države koje posljednjih godina bilježe smrtnost od novotvorina veću od smrtnosti od KVB-a su zemlje visokog bruto nacionalnog dohotka.

Procjenjuje se da će u svijetu do 2030. godine 23,3 milijuna ljudi godišnje umrijeti od KVB (prvenstveno bolesti srca i moždanog udara)(9).

Prema podacima ESC-a (8) smatra se da liječenje KVB predstavlja trošak zemalja EU-a od oko 210 milijardi Eura godišnje. Od ukupnog troška procjenjuje se da 53% (111 milijardi Eura) otpada na troškove zdravstvenih proračuna, 26% (54 milijardi Eura) na troškove zbog gubitka produktivnosti i 21% (45 milijardi Eura) na troškove skrbi koja se odvija izvan formalnih institucija.

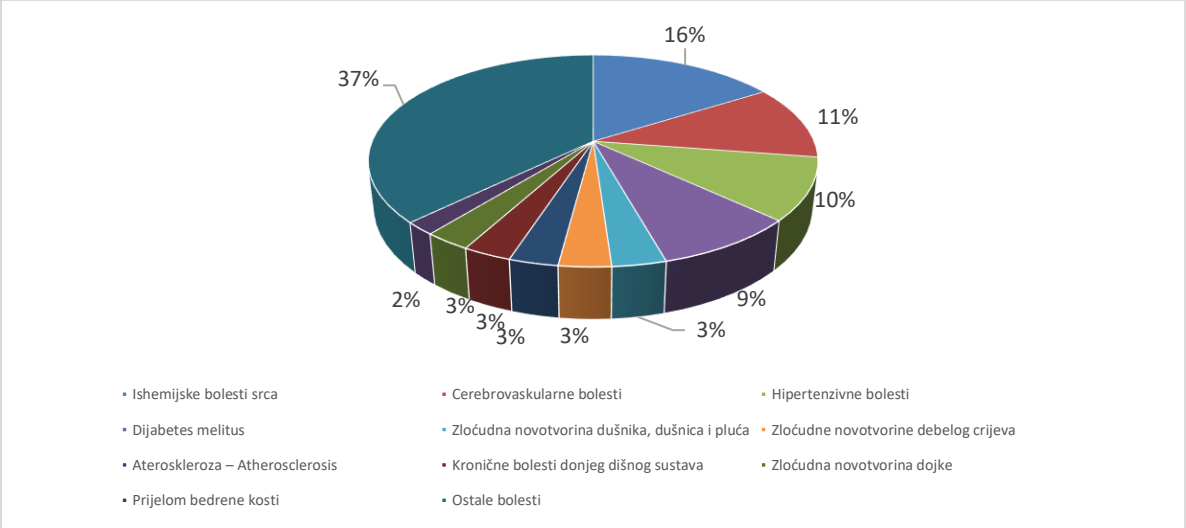
2.1.2. Epidemiološki aspekti – Hrvatska

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu), vodeći uzrok smrti u 2019. godini u Hrvatskoj bile su bolesti cirkulacijskog sustava, od kojih je ukupno umrlo 22 020 osoba (541,7/100 000 stanovnika)(10), kako je prikazano u tablici 1.

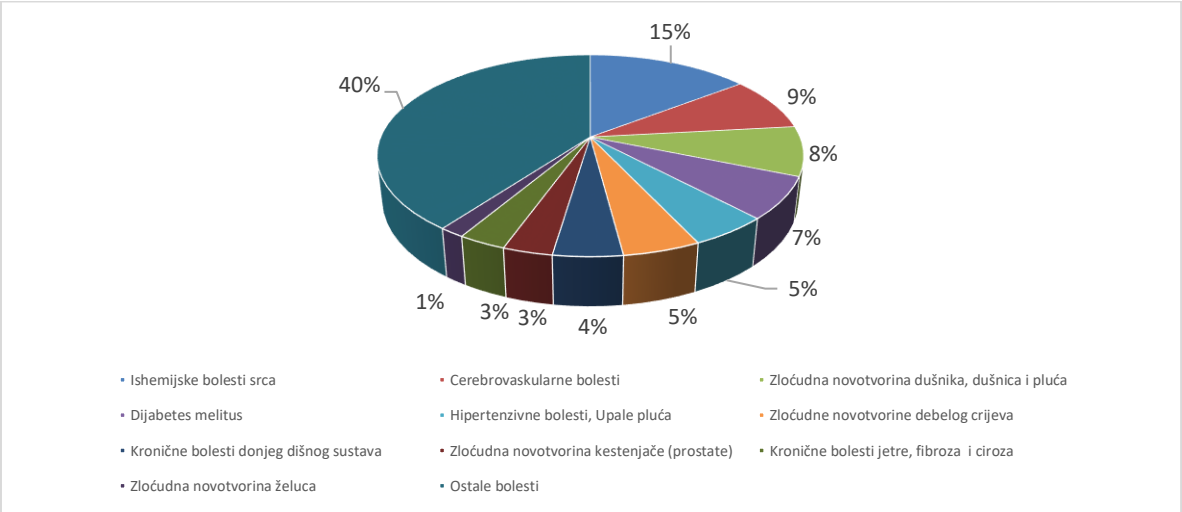
Tablica 1. Umrli u Hrvatskoj prema skupinama bolesti te udio i stope na 100.000 stanovnika u 2019. godini (izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Izvješće o umrlim osobana u Hrvatskoj u 2019. godini)

SKUPINA BOLESTI-STANJA	BROJ	%	STOPA NA 100.000 STANOVNIKA	RANG
Zarazne i parazitarne bolesti	188	0,36	4,62	10
Novotvorine	13.718	26,49	337,45	2
Bolesti krvi i krvotvornog sustava te određene bolesti imunološkog sustava	41	0,08	1,01	14
Endokrine bolesti, bolesti prehrane i metabolizma	4.034	7,79	99,23	3
Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja	1.348	2,60	33,16	7
Bolesti živčanog sustava	1.348	2,60	33,16	7
Bolesti oka i očnih adneksa		0,00	0,00	
Bolesti uha i mastoidnog nastavka		0,00	0,00	
Bolesti cirkulacijskog sustava	**22.020**	**42,51**	**541,66**	**1**
Bolesti dišnog sustava	2.313	4,47	56,90	5
Bolesti probavnog sustava	2.172	4,19	53,43	6
Bolesti kože i potkožnog tkiva	12	0,02	0,30	15
Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	123	0,24	3,03	11
Bolesti sustava mokraćnih i spolnih organa	1.182	2,28	29,08	8
Trudnoća, porod i babinje	2	0,00	0,05	16
Određena stanja nastala u perinatalnom razdoblju	87	0,17	2,14	12
Kongenitane malformacije, deformiteti i kromosomske abnormalnosti	70	0,14	1,72	13
Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi neuvršteni drugamo	324	0,63	7,97	9
Ozljede, otrovanja i neke druge posljedice vanjskih uzroka	2.812	5,43	69,17	4
UKUPNO	51.794	100,00	1.274,07	

Prema podacima iz 2019. godine, bolesti cirkulacijskog sustava bile su uzrok smrti kod 47,93% umrlih žena i 36,87% umrlih muškaraca (slika 1 i slika 2).



Slika 1. Struktura uzroka smrti prema bolestima u Hrvatskoj u 2019. godini – žene



Slika 2. Struktura uzroka smrti prema bolestima u Hrvatskoj u 2019. godini – muškarci

U tablici 2 prikazane su najčešće dijagnostičke podskupine kao uzrok smrti, iz čega je vidljivo da se više od 60% smrti odnosi na deset dijagnostičkih entiteta. Među prvih deset uzroka smrti u 2019. godini čak četiri su iz skupine KVB: najviše osoba umrlo je od ishemijske bolesti srca

(čak 7.965 umrlih osoba, odnosno 15,4% udjela u ukupnom mortalitetu) i cerebrovaskularnih bolesti (5.180), zatim hipertenzija (3.789) i ateroskleroza (1.180).

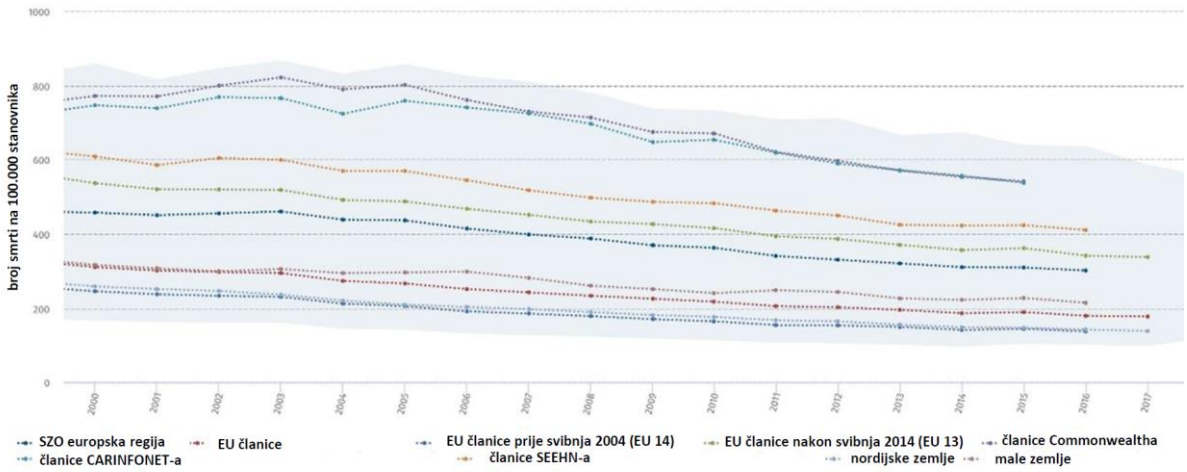
Tablica 2. Rang ljestvica te udio 10 vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj u 2019. godini – ukupno

RANG	MKB-10 ŠIFRA	DIJAGNOZA	BROJ	%
1	I20-I25	Ishemijska bolest srca	7.965	15,4
2	I60-I69	Cerebrovaskularne bolesti	5.180	10
3	E10-E14	Dijabetes melitus	4.017	7,8
4	I10-I15	Hipertenzivne bolesti, Upale pluća	3.789	7,3
5	C33-C34	Zloćudna novotvorina dušnika, dušnica i pluća	2.874	5,5
6	C18-C21	Zloćudne novotvorine debelog crijeva	2.095	4
7	J40-J47	Kronične bolesti donjeg dišnog sustava	1.908	3,7
8	I70	Ateroskleroza	1.180	2,3
9	K70, K73-K74	Kronične bolesti jetre, fibroza i ciroza	967	1,9
10	C61	Zloćudna novotvorina kestenjače (prostate)	807	1,6
	Ukupno 10 uzroka		30.782	59,4
	Ukupno umrli		51.794	

Također, u bolničkom morbiditetu KVB su godinama na prvom ili drugom mjestu po broju hospitalizacija, izmjenjujući se s malignim bolestima. U 2019. godini nalazile su se na prvom mjestu po broju hospitalizacija.

Kralj navodi trend smanjenja smrtnosti posljednjih deset godina od KVB što je izraženije za cerebrovaskularne bolesti, nego za ishemijsku bolest srca i to osobito za dob 0 – 64 godine (11). Dobno standardizirana stopa smrtnosti od KVB ukupno u Hrvatskoj 2000. godine iznosila je 572,7/100.000, a 2019. godine 541,7/100.000 stanovnika.

Ako se stopa smrtnosti dobno standardizira (što predstavlja ponderirani prosjek dobne stope smrtnosti na 100.000 osoba, pri čemu su ponderi razmjeri osoba u usporedbi s odgovarajućim dobnim skupinama standardne populacije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji), tada Hrvatska sa stopom od 541,7/100.000 umrlih od KVB spada među zemlje u Europi koje imaju srednje visoke stope smrtnosti. Prosjek za zemlje EU-a iznosi za "stare" članice prije 2004. godine 174,6/100.000, a za zemlje članice EU-a koje su pristupile od 2004. godine 428,9/100.000. Od zemalja u regiji znatno nižu stopu smrtnosti od KVB ima Slovenija, dok zemlje istočne Europe imaju uglavnom više, a zemlje zapadne i južne Europe uglavnom niže stope smrtnosti od Hrvatske sa stalnim trendom smanjenja (slika 3) (12).



Slika 3. Stopa smrtnosti od KVB u europskim zemljama, (podaci izraženi na 100.000 stanovnika) prema SZO (13)

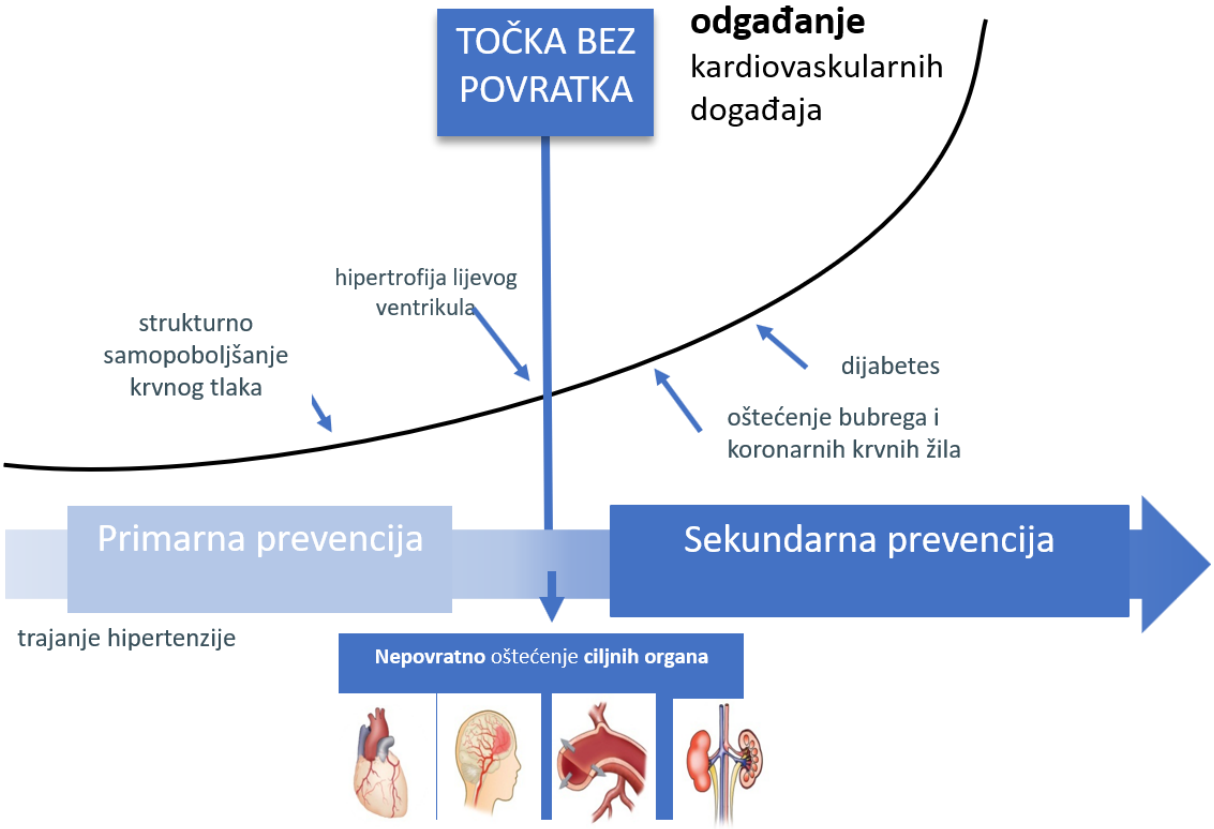
2.2. Arterijska hipertenzija

Prema izvješćima SZO-a, AH je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu danas. Predstavlja glavni neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularne, cerebrovaskularne i bubrežne bolesti i predstavlja značajan javnozdravstveni problem (14). Čak je i umjereno povišenje krvnog tlaka povezano sa skraćenim očekivanim trajanjem života. Promjene u načinu prehrane i načinu života mogu pomoći pri nadzoru nad vrijednostima krvnog tlaka i umanjiti opasnost od s njime povezanih komplikacija. Kod bolesnika kod kojih su navedene promjene neučinkovite ili nedovoljne, potrebno je liječenje lijekovima.

Da je riječ o velikom javnozdravstvenom problemu, potvrđuje i činjenica da je tema kojom se obilježio Svjetski dan zdravlja 2013. godine bila hipertenzija, a cilj aktivnosti vezanih uz Svjetski dan zdravlja bio je jačanje svijesti o problemu i posljedicama hipertenzije. Na rizike za razvoj visokog krvnog tlaka može se utjecati smanjenjem unosa soli, uravnoteženom prehranom, izbjegavanjem prekomjernog pijenja alkohola, redovitom tjelesnom aktivnosti i održavanjem normalne tjelesne težine.

Budući da je hipertenzija 1. stupnja (tablica 3) najzastupljeniji oblik hipertenzije (71%), njezina učestalost ima velik učinak na javno zdravlje. Učestalost hipertenzije 1. stupnja toliko je visoka da je usprkos razmjerno niskom riziku za pojedinca ta vrsta hipertenzije odgovorna za gotovo

60% koronarnih smrti (15). Hipertenzija počinje rano, a vrijednost arterijskog tlaka raste eksponencijalno s vremenom. Oštećenje ciljnih organa, koje hipertenziju čini važnim čimbenikom rizika za kardiovaskularnu pobol i smrtnost, može se primijetiti već u hipertenziji 1. stupnja. Njenim ranim liječenjem mogu se spriječiti kardiovaskularna oštećenja uzrokovana visokim vrijednostima arterijskog tlaka, sprečavajući time i razvoj visokorizične hipertenzije i smanjujući učestalost kardiovaskularnih događaja (16). Grafički prikaz važnosti ranog prepoznavanja i liječenja AH prije nego bolest uzrokuje komplikacije i oštećenja ciljanih organa (tj. prije progresije do tzv. „točke bez povratka“), a kako je prikazano na slici 4. Važnost pravovremenog prepoznavanja i liječenja arterijske hipertenzije, osim zdravstvenog, predstavlja i socio-ekonomski problem, budući da porastom komplikacija bolesti uvelike rastu i troškovi njihovog zbrinjavanja.



Slika 4. Grafički prikaz važnosti pravovremenog pristupa liječenju AH, prema Julius S. (16)

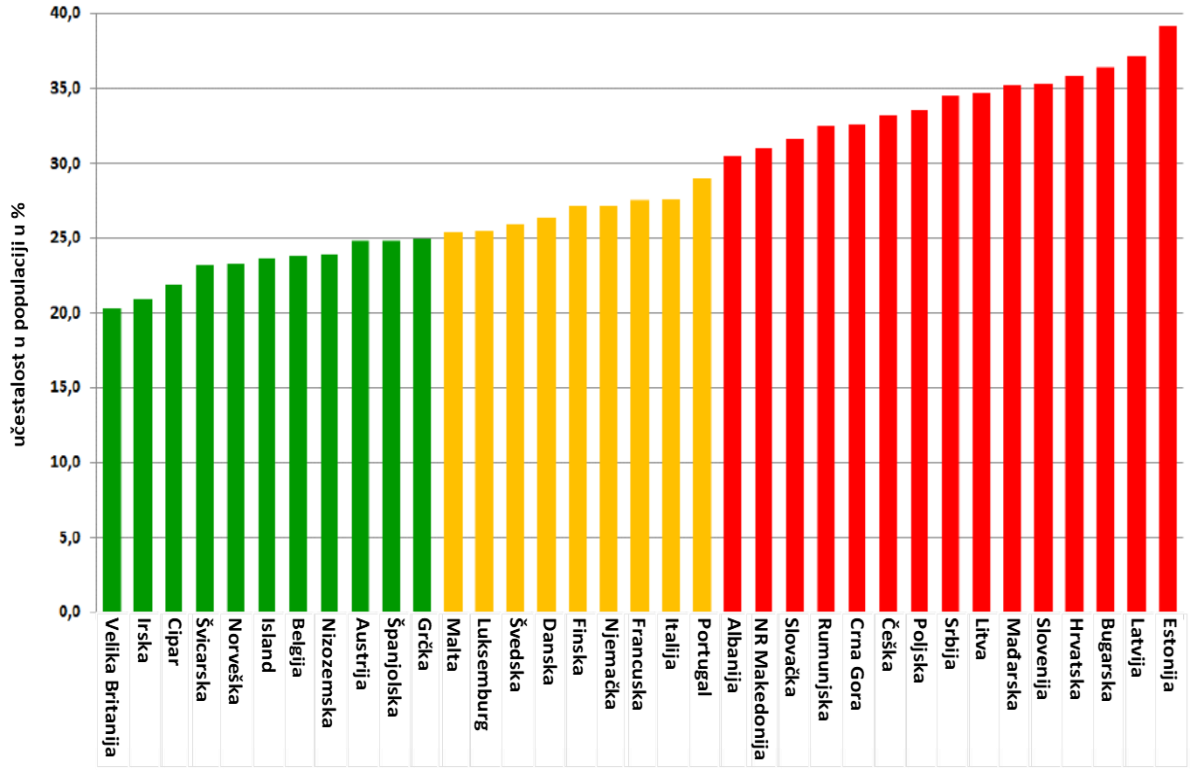
2.2.1. Arterijska hipertenzija – epidemiološki aspekti

Godine 1995. procijenjeno je da u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) od hipertenzije boluje ili lijekove za liječenje hipertenzije uzima 43 milijuna ljudi. Ova brojka predstavljala je skoro 24% odrasle populacije (17). Stopa učestalosti hipertenzije u SAD-u povećavala se s godinama, 2004. godine dosegla je 29% (18-19), a 2006. godine imalo ju je 76 milijuna odraslih osoba u SAD-u ili 34% populacije. Ovaj podatak donekle je u skladu s podacima Kearneya iz 2000. godine prema kojem se smatra da skoro milijarda ljudi ili oko 26% odraslog svjetskog stanovništva ima hipertenziju (20).

Danas se smatra da 4 od 10 odraslih osoba starijih od 25 godina ima hipertenziju, a pretpostavlja se da će 7 od 10 osoba starijih od 65 godina života tijekom života razviti hipertenziju (21). Očekuje se da će broj ljudi sa hipertenzijom u svijetu rasti obzirom na trendove starenja populacije (predviđa se da će u SAD-u 2050. godine udio stanovništva starijeg od 65 godina biti veći od 20%) (22).

Smatra se da je povišeni krvni tlak uzrokovao 10,7 milijuna smrti i 212 milijuna izgubljenih godina života u 2015. godini (23).

Hipertenzija je češća kod muškaraca nego kod žena (premda se nakon menopauze ta razlika smanjuje) i kod osoba niskog socioekonomskog statusa (24). Dvije trećine od svih osoba s hipertenzijom su u ekonomski niže dohodovnim zemljama (25) i riječ je o javnozdravstvenom problemu koji je moguće prevenirati. Prema istraživanju iz 2013. godine, u Hrvatskoj je svega 58,6% stanovnika svjesno svoje AH, od njih se 48,4% liječi, a kod samo 14,8% postignuta je dobra regulacija hipertenzije (26). U populaciji kojoj je dijagnosticirana AH i koja je primala antihipertenzivnu terapiju, zabilježeno je da je krvni tlak kontroliran kod samo 23% pacijenata (27). Prema podacima *Euro Heart Indexa* za 2016. godinu, Hrvatska se nalazi pri vrhu ljestvice europskih zemalja po prevalenciji hipertenzije (prema kriteriju izmjerenog krvnog tlaka višeg od 140/90 mmHg) (28). Slika 5 prikazuje da prema podacima *Euro Health Consumer Indexa* za 2018. godinu (29), Hrvatska bilježi više od 35% odrasle populacije sa hipertenzijom što ju svrstava na 4. mjesto liste zemalja, nakon Estonije, Latvije i Bugarske.



Slika 5. Učestalost hipertenzije u populaciji u zemljama EU, prema *Euro Health Consumer Index 2018 Report* (29)

Iako je za liječenje AH dostupan niz učinkovitih lijekova, a na sam razvoj i prognozu liječenja znatno utječu mnogi rizični čimbenici koje je promjenom životnih navika moguće izbjeći u znatnoj mjeri, AH je još uvijek loše kontrolirana u populaciji, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj.

2.3. Definicija i liječenje AH

Kliničke smjernice predstavljaju temeljne dokumente koji definiraju specifične praktične preporuke i standardne postupke u odabranim kliničkim entitetima i postupanja svakog liječnika u definiranim područjima. Svrha im je standardizacija i optimizacija kriterija i postupaka dijagnostike, liječenja i praćenja pacijenata te smanjenje troškova zdravstvenog

sustava. Također im je cilj smanjiti neopravdani pritisak na zdravstvenu zaštitu na sekundarnoj i tercijarnoj razini, a što znači rješavanje dijela zdravstvenih poteškoća pacijenata na primarnoj razini zdravstvene zaštite uz posljedično smanjenje liste čekanja u bolnicama i racionalizaciju potrošnje unutar zdravstvenog sustava (30). Hrvatski liječnički zbor (HLZ) u postupku Savjetovanja o Nacrtu prijedloga Iskaza o procjeni učinaka propisa za Zakon o zdravstvenoj zaštiti 2018. g. iznosi kako u Republici Hrvatskoj ne postoje obvezujuće kliničke (dijagnostičko-terapijske) smjernice koje bi se koristile u zdravstvenom sektoru zbog čega nedostaje podloga u odlučivanju koji postupak primijeniti u identičnim situacijama. Iz navedenog proizlaze brojni problemi, kako za pacijente i liječnike tako i za zdravstveni sustav u cjelini rezultirajući neujednačenom razinom zdravstvene zaštite na razini Republike Hrvatske. Predlaže se uvođenje jedinstvenog modela implementacije kliničkih smjernica gdje se informacijski sustav nameće kao adekvatno rješenje. Takav bi sustav trebao biti kreiran kroz algoritme po kojima bi svaki liječnik trebao postupati. U proteklih desetak godina HLZ i njegova stručna društva izdala su 71 smjernicu od kojih je većina objavljena u Liječničkom vjesniku i otisnuta u Zborniku smjernica HLZ-a 2004. – 2014. (31). U Hrvatskoj trenutno ne postoji model implementacije i obveze primjene takvih smjernica, kao ni sustav praćenja ishoda njihove provedbe.

U pripremanju smjernica nužno je provesti detaljnu analizu do tog trenutka provedenih kvalitetnih kliničkih istraživanja, a cilj bi bio da iste odražavaju ukupne koristi i sigurnost liječenja, uz vođenje računa o troškovima liječenja (ekonomski aspekti) (32). Smjernice zahtijevaju proces kontinuirane reevaluacije u određenim vremenskim razdobljima, u skladu s novim znanstveno-stručnim saznanjima.

Kao što je prethodno navedeno u području hipertenzije, kao najčešćeg kroničnog zdravstvenog problema razvijenog svijeta, provodi se velik broj kliničkih istraživanja te se stoga redovito i često objavljuju izmjene i nadopune već sastavljenih smjernica u skladu s novim saznanjima.

Brojnim kliničkim studijama potvrđena je važnost odgovarajuće antihipertenzivne terapije kao čimbenika u smanjenju rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Različite međunarodne stručne udruge periodički objavljuju kliničke smjernice za liječenje AH te se one koriste kao osnova za izradu lokalnih smjernica. S tom se svrhom u praksi najčešće primjenjuju:

1. Smjernice Europskog društva za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*, ESH) i Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC), a koje se od 2003. godine objavljuju kao zajedničke Smjernice za liječenje arterijske hipertenzije (33).

2. Smjernice SZO i Međunarodnog društva za hipertenziju (engl. *World Health Organization/International Society of Hypertension,* WHO/ISH) (34) čije je posljednje izdanje objavljeno 2021. godine (35).

3. Smjernice SAD-a koje donosi Zajednički nacionalni odbor za prevenciju, otkrivanje, procjenu i liječenje visokog krvnog tlaka (engl. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* – The JNC 8 Report) (36). Joint National Committee je objavio prve smjernice za liječenje hipertenzije 1970-ih i one su pripremljene kao stručni konsenzus umjesto skupa preporuka utemeljenih na dokazima. Ipak, smjernice JNC-a bile su mjerodavne preporuke za hipertenziju do 2013. godine kada je Nacionalni Institut za srce, pluća i krv (engl. *National Heart, Lung, and Blood Institute*, NHLBI) najavio prijenos odgovornosti za izradu smjernica na druge organizacije, tj. Američko udruženje za kardiologiju (engl. *American College of Cardiology,* ACC) i Američku udrugu za srce (engl. *American Heart Association,* AHA).

4. Smjernice britanskoga Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Clinical Excellence*, NICE) smjernice iz 2019. godine (37).

2.3.1. Arterijska hipertenzija – definicija sukladno smjernicama

Hipertenzija se može podijeliti na esencijalnu, primarnu ili idiopatsku te na sekundarnu. Kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom uzrok se ne može ustanoviti, a čini oko 90 – 95% bolesnika (38). Postoje značajne varijacije u procjeni prevalencije sekundarne hipertenzije u osoba oboljelih od AH i to u rasponu od 2% do 20%. Razlog tome je što se probir pacijenata sa AH na sekundarne oblike i posljedično postavljanje dijagnoze sekundarne hipertenzije uglavnom ne provodi rutinski i ovisno je o dostupnosti dijagnostičkih metoda (39). Kod preostalih bolesnika radi se o sekundarnoj hipertenziji, u kojoj je drugi definirani uzrok, poput renovaskularne bolesti, hiperaldosteronizma, feokromocitoma, koarktacije aorte i Cushingova sindroma (38-40). Uzrok hipertenzije nužno je ustanoviti kako bi liječenje bilo tome primjereno i ispravno.

Budući da je hipertenzija glavni čimbenik rizika za pojavu cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih incidenata te povećava incidenciju bubrežnog zatajenja, postoje različiti prijepori oko praga dijagnosticiranja hipertenzije. Mjerenje arterijskoga tlaka temeljna je

pretraga u postavljanju dijagnoze i stratifikaciji bolesnika s AH, a ključna je pri donošenju odluke o početku i načinu liječenja te u praćenju bolesnika.

Većina smjernica navodi razinu krvnog tlaka od 140/90 mmHg kao prag za postavljanje dijagnoze AH.

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za hipertenziju iz 2018. godine definicija hipertenzije ostala je nepromijenjena u odnosu na prethodnu verziju smjernica iz 2013. godine te je karakterizirana vrijednošću sistoličkog krvnog tlaka (SKT) ≥ 140 mmHg i/ili dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) ≥ 90 mmHg (41-42). U postavljanju dijagnoze hipertenzije ove smjernice, osim mjerenja krvnog tlaka u ordinaciji, ističu korisnost mjerenja tlaka u kućnim uvjetima ili korištenjem kontinuiranog mjerenja arterijskog krvnog tlaka. Novosti uključuju i preporuke za korištenje antihipertenziva kod osoba s visokim normalnim krvnim tlakom (SKT 130 – 139 / DKT 85 – 89 mmHg) kada je kardiovaskularni rizik vrlo visok te kod onih s hipertenzijom stupnja 1 (SKT 140 – 159 / DKT 90 – 99 mmHg) uključujući i starije bolesnike (65 – 80 godina), a u kombinaciji s promjenama životnog stila.

Preporučuje se da ciljne vrijednosti kod svih pacijenata budu 130/80 mmHg ili niže, a kod bolesnika < 65 godina savjetuju se vrijednosti 120 – 130 mmHg uz dijastoličke vrijednosti krvnoga tlaka manjim od 80 mmHg. Ove smjernice posebno naglašavaju pridavanje veće pažnje hipertenziji kod starijih osoba. Prilikom odabira terapije kod starijih osoba, biološka dob i opće stanje bolesnika umjesto kronološke dobi određuju izbor antihipertenzivne terapije. Za pacijente > 65 godina cilj liječenja je 130 – 140 mmHg. Ciljne vrijednosti ne bi smjele biti < 120 mmHg jer bi to moglo rezultirati štetnim posljedicama. Tablica 3 prikazuje definiciju i klasifikaciju arterijskog tlaka (mmHg) sukladno smjernicama ESC/ESH iz 2018. godine.

Tablica 3. Definicija i klasifikacija arterijskog tlaka (mmHg), prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog udruženja za hipertenziju iz 2018. godine (41)

KATEGORIJA	SKT		DKT
Optimalan	<120	i	<80
Normalan	120-129	i/ili	80-84
Visoko normalan	130-139	i/ili	85-89
Hipertenzija – 1. stupanj	140-159	i/ili	90-99
Hipertenzija – 2. stupanj	160-179	i/ili	100-109
Hipertenzija – 3. stupanj	≥180	i/ili	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥140	i	<90

Europske smjernice klasificiraju krvni tlak bez uporabe termina hipertenzija jer je prag za hipertenziju fleksibilna vrijednost koja može biti niža ili viša, a ovisna je o kardiovaskularnom riziku za svakoga pojedinog bolesnika. Tijekom dugog vremenskog razdoblja smjernice za liječenje AH stavljale su u središte isključivo vrijednost arterijskog krvnog tlaka, ali 1994. godine zajedničkom suradnjom ESC i ESH i Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society*) definirane su preporuke o prevenciji koronarne srčane bolesti u kliničkoj praksi te je naglašena prevencija koja je povezana s procjenom (kvantifikacijom) ukupnog kardiovaskularnog rizika (43). Taj je pristup danas generalno usvojen i kao takav uključen u smjernice Europskog kardiološkog društva i Europskog udruženja za hipertenziju. Stoga je granica za definiranje AH fleksibilna i ovisi, ne samo o visini arterijskog tlaka, već i o procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika.

U skladu sa ESC/ESH smjernicama iz 2018. godine (41) po postavljanju dijagnoze AH pristupa se procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika, a što uključuje osim vrijednosti krvnog tlaka i ostale čimbenike rizika, oštećenja ciljnih organa ili pridružene bolesti. Nakon toga slijedi odluka o farmakoterapiji. Kardiovaskularni rizik definiran je u četiri kategorije tj. nizak, umjeren, visok i vrlo visok dodatni rizik (tablica 4), a prisustvo KVB i/ili stadija 4 kronične bubrežne bolesti s oštećenjima organa svrstava bolesnika u kategoriju visokog rizika.

Tablica 1. Stratifikacija kardiovaskularnog rizika u četiri kategorije prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog udruženja za hipertenziju iz 2018. godine (41)

	ARTERIJSKI TLAK (mmHg)			
Rizični čimbenik, subkliničko oštećenje organa ili bolest	Visoko normalan sistolički arterijski tlak 130-139 ili dijastolički arterijski tlak 85-89	Stupanj 1 arterijske hipertenzije sistolički arterijski tlak 140-159 ili dijastolički arterijski tlak 90-99	Stupanj 2 arterijske hipertenzije sistolički arterijski tlak 160-179 ili dijastolički arterijski tlak 100-109	Stupanj 3 arterijske hipertenzije sistolički arterijski tlak ≥180 ili dijastolički arterijski tlak ≥110
bez rizičnih čimbenika		NIZAK RIZIK	UMJERENI RIZIK	VISOKI RIZIK
1-2 rizična čimbenika	NIZAK RIZIK	UMJERENI RIZIK	UMJERENI DO VISOKI RIZIK	VISOKI RIZIK
≥ 3 rizična čimbenika	NIZAK DO UMJERENI RIZIK	UMJERENI DO VISOKI RIZIK	VISOKI RIZIK	VISOKI RIZIK
oštećenje organa, stadij 3 kronične bubrežne bolesti ili dijabetes	UMJERENI DO VISOKI RIZIK	VISOKI RIZIK	VISOKI RIZIK	VISOKI DO VRLO VISOKI RIZIK
simptomatska kardiovaskularna bolest, stadij ≥4 kronične bubrežne bolesti sa oštećenjima organa/rizičnim čimbenicima	VRLO VISOKI RIZIK	VRLO VISOKI RIZIK	VRLO VISOKI RIZIK	VRLO VISOKI RIZIK

U tablici 4 za procjenu kardiovaskularnog rizika slijedeći rizični čimbenici utječu na prognozu:

- muški spol
- dob (muškarci ≥ 55 g, žene ≥ 65 g)
- pušenje
- dislipidemija (ukupni kolesterol > 4,9 mmol/l i/ili LDL kolesterol > 3,0 mmol/l i/ili HDL kolesterol kod muškaraca < 1,0 mmol/l i žena < 1,2 mmol/l i/ili triglyceridi > 1,7 mmol/l)
- glukoza natašte 5,6 – 6,9 mmol/l
- abnormalan test opterećenja glukozom
- pretilost (Indeks tjelesne mase, ITM ≥ 30 kg/m^2)
- abdominalna pretilost (opseg struka: muškarci > 102 cm, žene > 88 cm)
- obiteljska anamneza prerane KVB (muškarci < 55 g, žene < 65 g)

Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje započeti farmakološko antihipertenzivno liječenje kod pojedinaca s potvrđenom dijagnozom hipertenzije i sistoličkim krvnim tlakom ≥ 140 mmHg ili dijastoličkim krvnim tlakom ≥ 90 mmHg, a početak farmakološkog antihipertenzivnog liječenja osoba s utvrđenim KVB ili kod onih kod kojih nisu utvrđene KVB, ali imaju visoki kardiovaskularni rizik, šećernu bolest ili kroničnu bubrežnu bolest pri vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka od 130 – 139 mmHg (35).

Američki JNC 8 (36) panel objavio je smjernice za liječenje AH kod odraslih nakon što je odbor stručnjaka sintetizirao sve dostupne znanstvene dokaze u području dijagnostike i liječenja hipertenzije. JNC 8 (36) preporučuje pragove za liječenje visokog krvnog tlaka, ciljeve i farmakoterapiju na temelju dokaza. Predložene ciljne vrijednosti krvnog tlaka manje su

agresivne, a isto se odnosi i na prag započinjanja liječenja kod starijih bolesnika, bolesnika mlađih od 60 godina te onih sa šećernom bolesti ili oštećenjem bubrežne funkcije. Temeljni cilj panela sastojao se u određivanju vrijednosti krvnog tlaka pri kojima treba započeti liječenje, stoga je predloženo da kod osoba u dobi ≥ 60 godina liječenje započne pri vrijednostima krvnog tlaka ≥ 150/90 mmHg. Ova preporuka ne redefinira hipertenziju jer i dalje ostaje granična vrijednost od 140/90 mmHg (prema JNC 7). Smjernice su fokusirane na tri ključna pitanja:

1. Poboljšava li početak liječenja hipertenzije na definiranim pragovima vrijednosti krvnog tlaka primjenom antihipertenzivne terapije zdravstvene ishode?

2. Poboljšava li postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka antihipertenzivnom terapijom zdravstvene ishode?

3. Razlikuje li se primjena antihipertenziva iz različitih skupina prema postizanju određenih zdravstvenih ishoda?

Treba napomenuti da zajedničke smjernice Američkog udruženja za kardiologiju (engl. *American College of Cardiology, ACC*) i Američke udruge za srce (engl. *American Heart Association, AHA*) smjernice iz 2019. godine (44) upozoravaju da čak i blagi porast krvnog tlaka pridonosi opasnim posljedicama za kardiovaskularno zdravlje, pa su zato snižene vrijednosti za klasifikaciju krvnog tlaka. Posljedica navedene promjene je povećan broj pacijenata s hipertenzijom, odnosno onih koji zahtjevaju primjenu lijekova. Odabir liječenja treba se temeljiti na vrijednostima krvnog tlaka i desetogodišnjem riziku za razvoj KVB, poglavito ateroskleroze. Temelj liječenja predstavlja promjena životnog stila što se preporučuje kao terapija u svim stupnjevima hipertenzije. Smanjene su vrijednosti krvnog tlaka za postavljanje dijagnoze hipertenzije s vrijednosti od 140 mmHg na 130 mmHg za sistolički tlak te s 90 mmHg na 80 mmHg za dijastolički tlak, a prethodna kategorija "prethipertenzije" (120 – 129/<80) kategorizirana je kao "povišeni krvni tlak" (engl. *elevated blood pressure*). Također je istaknuto da bi se liječenjem i kod osoba starije dobi trebale postići vrijednosti kao i kod mladih (120/80 mm Hg) što je radikalan pristup. Farmakoterapija je preporuka za sve starije od 65 godina sa sistoličkim tlakom ≥ 130 mm Hg, dok se prethipertenzija (sistolički tlak: 120 – 129 mm Hg; dijastolički tlak: < 80 mm Hg) može regulirati samo uz promjenu životnih navika, bez lijekova. Terapija 1. stupnja hipertenzije (sistolički tlak: 130 – 139 mm Hg; dijastolički tlak: 80 – 89 mm Hg) ovisi o desetogodišnjem riziku. Ukoliko je rizik < 10% preporuka je

promjena životnih navika, a ako pacijenti imaju aterosklerotske promjene ili imaju kardiovaskularni rizik ≥ 10%, moraju se dodatno koristiti lijekovi. U svih pacijenata s 2. stupnjem hipertenzije (sistolički tlak: ≥ 140 mm Hg; dijastolički tlak: ≥ 90 mm Hg) preporuka je uporaba lijekova i promjena životnih navika.

Smjernice britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (NICE) (37), objavljene 2019. godine naglašavaju da se u slučajevima krvnog tlaka između 140/90 mmHg i 180/110 mmHg preporuča praćenje tlaka u ambulantnim uvjetima s potvrdom dijagnoze, a u slučajevima tlaka 180/110 mmHg ili višim preporuča specijalistička obrada s procjenom oštećenja ciljnih organa. Ako se ambulantno praćenje krvnog tlaka ne može provesti, preporuka je kućno praćenje krvnog tlaka s ciljem potvrđivanja dijagnoze hipertenzije.

2.3.2. Arterijska hipertenzija – liječenje sukladno smjernicama

Temeljem randomiziranih kliničkih pokusa kojima je ispitivana učinkovitost terapije u prevenciji kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta, ESC/ESH smjernice iz 2007. godine (45) isticale su da svi antihipertenzivi ostvaruju svoj osnovni terapijski učinak samim snižavanjem arterijskog tlaka, bez obzira na skupinu. Stoga je preporuka bila liječenje hipertenzije započeti lijekom iz bilo koje od slijedećih skupina:

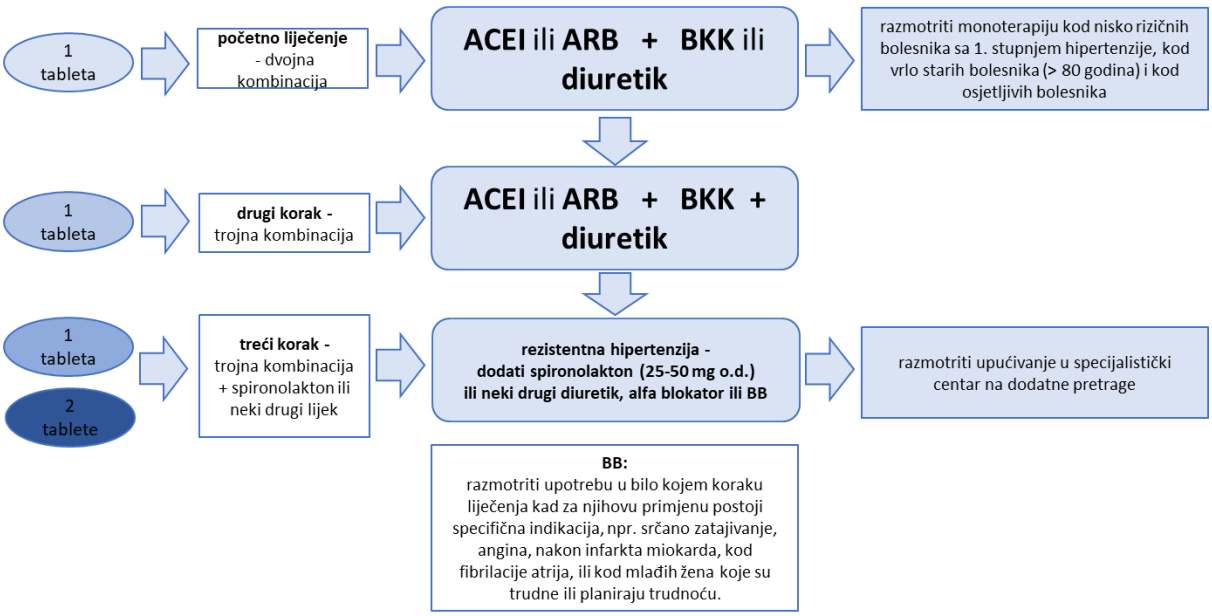
- diuretici (niskodozirani tiazidi),
- beta-blokatori (BB),
- blokatori kalcijskih kanala (BKK),
- inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI),
- blokatori angiotenzinskih receptora ili antagonisti receptora za angiotenzin II (ARB).

Smjernice su navodile i da hipertenziju treba liječiti lijekom ili kombinacijom lijekova koji se uzimaju jedanput na dan, a izbor antihipertenziva činiti prema sljedećim kriterijima:

1. prethodno povoljnom ili nepovoljnom individualnom iskustvu bolesnika s određenim lijekom;

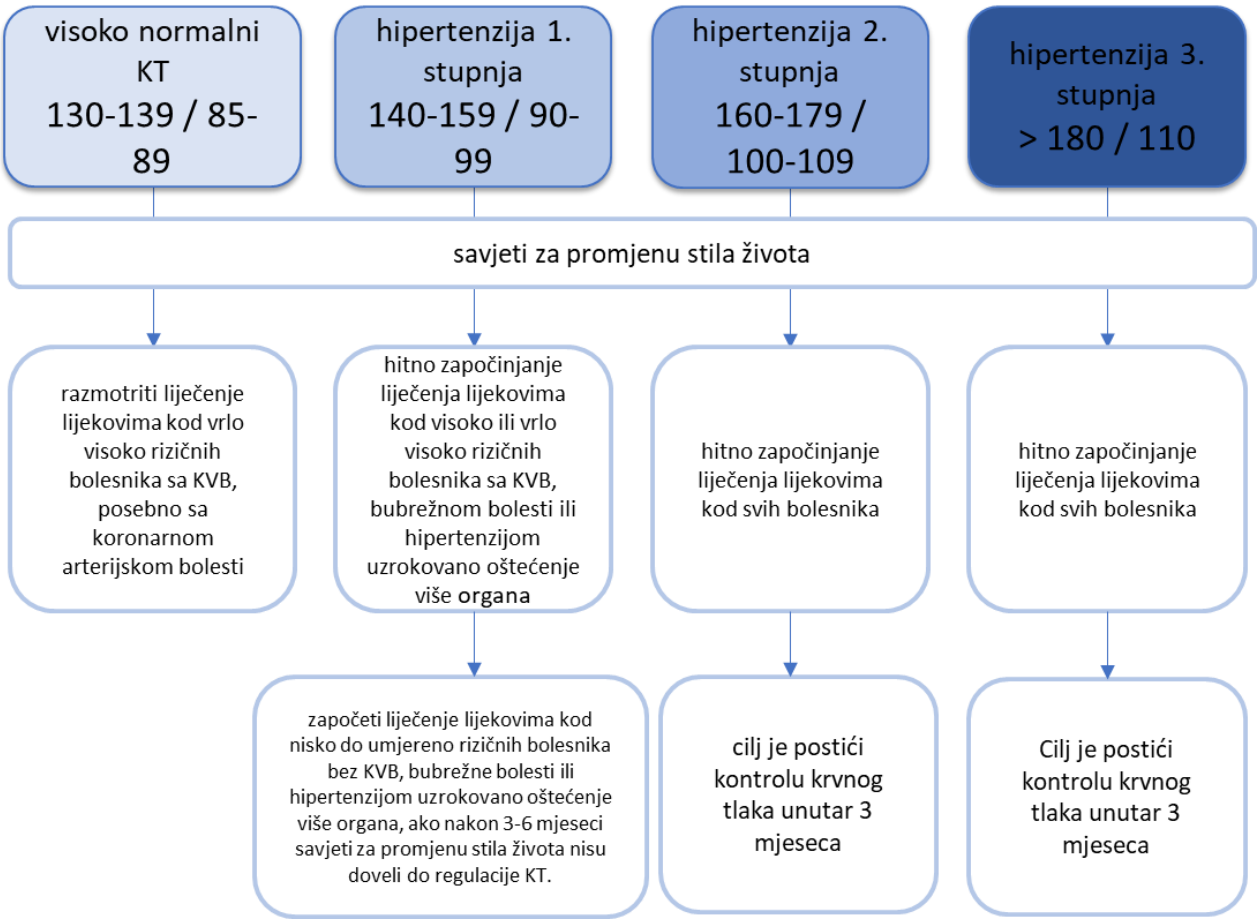
2. učinku određene skupine antihipertenziva na prisutne čimbenike kardiovaskularnog rizika (ukupni individualni profil kardiovaskularnog rizika);
3. prisutnosti supkliničkog oštećenja ciljnih organa, kardiovaskularne ili renalne bolesti te šećerne bolesti, zbog mogućnosti boljeg liječenja određenom skupinom;
4. prisutnosti drugih stanja i bolesti kao kontraindikacije za određenu skupinu;
5. mogućih negativnih interakcija s drugim lijekovima koje bolesnik uzima zbog drugih razloga;
6. cijene lijeka, koja nikada ne smije biti ispred djelotvornosti, podnošljivosti i zaštite pojedinog bolesnika (46).

Smjernice ESC/ESH iz 2018.godine navode da u slučajevima kada je uz hipertenziju pridružen i drugi komorbiditet postoje prednosti određenih skupina antihipertenziva što dovodi do višestruko korisnog djelovanja. Primjerice zbog svoje metaboličke neutralnosti inhibitori renin-angiotenzinskog sustava (RAS) (ACEI i ARB) imaju prednost kod hipertoničara s povećanim rizikom od nastanka dijabetesa, naročito ako postoji mikroalbuminurija ili proteinurija (41). Kod bolesnika s metaboličkim sindromom prednost u liječenju daje se inhibitorima RAS i BKK. Strategija liječenja hipertenzije kod bolesnika s kroničnom bolesti srca podrazumijeva ciljanu vrijednost sistoličkog tlaka manju od 130 mmHg, dok se kod bolesnika s preboljelim infarktom miokarda preporučuju BB. Kod bolesnika s drugom kroničnom bolesti srca prednost se daje BB i BKK, a kod onih sa srčanim zatajenjem ili teškom disfunkcijom lijeve klijetke preporuka je primjena diuretika, BB, ACEI ili ARB i/ili antagonista mineralokortikoidnih receptora. Kod bolesnika s rizikom od atrijske fibrilacije, preporučuju se ACEI ili ARB (ako je prisutno i zatajenje srca, preporučaju se i BB i/ili antagonisti mineralokortikoidnih receptora, dok se u bolesnika sa hipertrofijom lijeve klijetke preporučuju ACEI ili ARB i/ili BKK, dok se istodobno ne preporučuje primjena dva lijeka iz skupine RAS blokatora). Sukladno navedenim smjernicama, hipertenziju je kod bolesnika s perifernom vaskularnom bolesti i aterosklerozom preporučljivo liječiti BKK i RAS blokatorom. Kod bolesnika s nefropatijom ciljana vrijednost tlaka je manja ili jednaka 130/80 mmHg, a u liječenju se prednost daje RAS blokatorima radi smanjenja albuminurije ili proteinurije te se ne preporučuje istodobna primjena dva lijeka iz skupine RAS blokatora. Općenita je preporuka da se kod bolesnika starijih od 65 godina učini individualna prilagodba terapije i doza u bolesnika, dok se kod izolirane sistoličke hipertenzije prednost daje BKK i diureticima. Algoritam temeljne strategije liječenja, sukladan ESC/ESH smjernicama iz 2018. godine (47) (slika 6), prikladan je i za bolesnike s oštećenim ciljnim organima, cerebrovaskularnom bolesti, šećernom bolesti ili s perifernom arterijskom bolesti.



Slika 6. Algoritam temeljne strategije liječenja lijekovima za nekompliciranu hipertenziju sukladno ESC/ESH smjernicama iz 2018. godine (47)

Kod pacijenata starijih od 65 godina cilj liječenja su vrijednosti 130 – 140 mmHg, a ciljne vrijednosti ne bi smjele biti < 120 mmHg zbog mogućih štetnih posljedica. Preporuka je započeti antihipertenzivno liječenje kombinacijom dvaju lijekova (ACEI ili ARB u kombinaciji s BKK ili diuretikom). Također, budući da adherencija igra glavnu ulogu u neodgovarajućoj kontroli krvnog tlaka, preporuka je fiksna kombinacija dvaju ili u rjeđim slučajevima triju antihipertenziva. Prikladna je uporaba antihipertenziva kod osoba s visokim normalnim krvnim tlakom (130 – 139/85 – 89 mmHg) kada je kardiovaskularni rizik vrlo visok te pri hipertenziji 1. stupnja (140 – 159/90 – 99 mmHg), a što uključuje i osobe starije dobi (65 – 80 godina). Preporučene promjene životnog stila uključuju dijetu, restrikciju alkohola, fizičku aktivnost, redukciju stresa i prestanak pušenja. Konzumacija NaCl u količini višoj od 10 g na dan dovodi do slabijeg odgovora na liječenje te zahtijeva više od 3 antihipertenzivna lijeka. Prikaz preporučenih intervencija ovisno o stupnju hipertenzije, sukladno ESC/ESH smjernicama iz 2018. g., prikazuje slika 7.



Slika 7. Prikaz preporučenih intervencija ovisno o stupnju hipertenzije i hipertenzijom uzrokovano oštećenje ciljnih organa, sukladno ESC/ESH smjernicama iz 2018. g. (41)

Zajednička radna skupina koja je radila na izradi američkih smjernica JNC 7 (48), smatrala je da inicijalno liječenje hipertenzije u većine bolesnika treba započeti primjenom tiazidskih diuretika kao početnog liječenja nekompliciranе hipertenzije 1. i 2. stupnja. Temelj za navedeno su rezultati ALLHAT-studije (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) (49) prema kojoj se diuretici smatraju neizostavnima u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s hipertenzijom. Prema nekim studijama (50), objavljenim neposredno nakon donošenja JNC 7 smjernica, u kojima je uspoređivana učinkovitost placeba, malih doza diuretika, BB, ACEI, ARB i blokatora alfa-receptora u prevenciji kardiovaskularnih događaja, zaključeno je da su niskodozirani diuretici bili superiorni u odnosu na placebo u prevenciji svih ispitivanih događaja (koronarna bolest, moždani udar, srčano zatajenje, veliki kardiovaskularni događaji, kardiovaskularni i ukupni mortalitet). Prema JNC 7 smjernicama preporučuje se primjena drugih lijekova kao inicijalnog liječenja u slučajevima u kojima bolesnik s hipertenzijom ima i drugu pridruženu bolest (kod

bolesnika s anginom preporučuju se BB ili BKK; bolesnicima nakon preboljelog infarkta miokarda preporučuje se primjena ACEI inhibitora, BB ili antagonista aldosterona; dok je kod bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem preporučena primjena ACEI i ARB). U SAD-u se pri primjeni diuretika najčešće koriste lijekovi iz skupine tiazida (hidroklorotiazid) (51), dok se u Europi najčešće koristi klortalidon (u Hrvatskoj prema bazi HALMED-a (52) nije odobren niti jedan lijek koji sadržava monokomponentni hidroklorotiazid). Rezultati nekih studija pokazuju kliničku prevagu u učinkovitosti klortalidona u odnosu na hidroklorotiazid (53). Beta-blokatori su za razliku od prethodnih JNC 6 smjerica (54) svrstani u terapiju drugog izbora, a njihova je uporaba kao lijekova početnoga izbora u liječenju hipertenzije (bez pridružene bolesti) meta-analizom Lindholma i sur. dovedena u pitanje (55). Ne preporučuje se primjena lijekova iz skupine α-blokatora u početnom liječenju hipertenzije obzirom na njihov nizak potencijal u prevenciji KVB u usporedbi s lijekovima ostalih podskupina (56).

Smjernice SZO iz 2021. godine (35) za odrasle osobe s hipertenzijom kojima je potrebno farmakološko liječenje preporučuju kao početnu terapiju korištenje lijekova iz bilo koje od sljedeće tri skupine antihipertenziva:

1. tiazidski diuretici
2. ACEI/ARB
3. BKK

Uvjetna preporuka navodi kombiniranu terapiju kao početno liječenje, po mogućnosti primjenom jedne tablete radi poboljšanja adherencije. Antihipertenzivni lijekovi koji se koriste u kombinaciji isti su kao i preporučeni lijekovi prve linije terapije tj. tiazidski diuretici, ACEI/ARB i BKK.

JNC 8 (36) panel objavio je 2014. godine smjernice za liječenje AH gdje je preporuka za početno liječenje hipertenzije kod ljudi svih rasa (osim crne), uključujući bolesnike sa šećernom bolesti, primjena tiazidskih diuretika ili BKK ili ACEI/antagonista AT-1 receptora. To je značilo promjenu u odnosu na prethodne smjernice u kojima je početno liječenje kod većine bolesnika primjena tiazidskih diuretika. Također, sukladno preporukama JNC 8, glavni cilj liječenja AH je postizanje i održavanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka, a ako ciljne vrijednosti krvnog tlaka nisu postignute unutar mjesec dana od početka terapije, potrebno je povećati dozu početnog lijeka ili dodati drugi lijek. Nužno je redovito praćenje vrijednosti krvnog tlaka i prilagodba liječenja do postizanja ciljnih vrijednosti krvnog tlaka, a ako ciljne vrijednosti nisu postignute kombinacijom dva lijeka uvodi se i treći lijek prema smjernicama, uz napomenu da

se ne koriste kombinacije ACE-inhibitora i antagonista AT-1 receptora kod istog bolesnika. Ako ciljne vrijednosti krvnog tlaka nisu postignute kombinacijom navedenih lijekova (zbog kontraindikacija ili nedjelotvorne trostruke terapije), mogu se primijeniti antihipertenzivi drugih skupina. Kod bolesnika kod kojih se navedenom strategijom ne postiže kontrola krvnog tlaka te kod onih s komplikacijama, indicirana je specijalistička obrada.

Jednu od najvećih novosti u novim ESC/ESH smjernicama (41) predstavlja naputak da se antihipertenzivno liječenje treba započeti kombinacijom dvaju lijekova (ACEI ili ARB u kombinaciji s BKK ili tiazidskim diuretikom). Posebna pozornost usmjerena je na adherenciju bolesnika budući da ista ima važnu ulogu u neodgovarajućoj kontroli krvnog tlaka. Stoga je preporuka da se, kada god je moguće, primjenjuje fiksna kombinacija dvaju ili u rjeđim slučajevima triju antihipertenziva.

Glavne razlike između američkih ACC/AHA (44) i europskih ESC/ESH (41) smjernica su u klasifikaciji hipertenzije, terapijskom pristupu, ciljevima liječenja te u sigurnosnim granicama (eng. *safety boundaries*) arterijskog krvnog tlaka. Navedene razlike mogu utjecati na liječenje velikog broja pacijenata.

Američke smjernice smatraju ACEI, ARB, BKK i diuretike ravnopravnim u izboru terapije prve linije, a kombinirane antihipertenzive ako je tlak 20/10 mmHg viši od željenih ciljnih vrijednosti.

Ciljevi su liječenja također različiti, tako da europske smjernice imaju manje agresivan pristup u odnosu na američke i preporuka je snižavanje tlaka ispod 140/90, a kao sekundarni cilj ispod 130/80 mmHg. Američke smjernice postavljaju granicu od < 130/80 mmHg za gotovo sve pacijente, a što je u skladu sa rezultatima SPRINT (57-58) studije u kojoj su pacijenti sa strožom kontrolom arterijskog tlaka (< 120 mmHg) imali veću redukciju mortaliteta i kardiovaskularnih događaja od pacijenta sa ciljnim vrijednostima arterijskog tlaka < 140 mmHg.

Također, europske smjernice uvode pojam “sigurnosnih granica” te se ne preporuča snižavanje arterijskog tlaka ispod vrijednosti od 120 mmHg za većinu pacijenata mlađih od 65 godina kao ni ispod 130 mmHg za pacijente starije od 65 godina. Spomenuto je navedeno unatoč činjenici da snižavanje tlaka čak i unutar normalnih vrijednosti pridonosi manjem kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu bez značajnih negativnih posljedica.

2.3.3. Arterijska hipertenzija – smjernice temeljene na farmakoekonomskim principima

Farmakoekonomski principi i farmakoekonomske analize ugrađene su u mali broj smjernica. Primjer kvalitetnih smjernica koje uključuju navedene principe su one Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost, odnosno NICE smjernice (4). Glavna metoda za određivanje isplativosti zdravstvenih intervencija u NICE smjernicama je do 2012. godine bila analiza troška i probitaka (engl. *cost-utility analysis*), od kada se stavlja veći naglasak na analizu troška i koristi (engl. *cost-benefit analysis*), kako bi donosioci odluka u zdravstvenim sustavima u procjenu zdravstvenih intervencija kvalitetnije uključili sve relevantne dobrobiti (zdravstvene, nezdravstvene i koristi za zajednicu). Analiza troška i probitaka koristi se kako bi se mogle usporediti zdravstvene intervencije koje imaju različite terapijske ciljeve (59).

Tako NICE smjernice za liječenje AH u završne preporuke uključuju i zaključke provedene analize troška i probitaka (engl. *cost-utility analysis*), a analiziraju se sve skupine lijekova koji se rabe u liječenju AH te svi dostupni lijekovi na tržištu prema cijenama definiranim za tržište Engleske i Walesa. Smjernice se redovito ažuriraju, budući da dolazi do promjena i kliničkih i ekonomskih podataka (promjene cijena lijekova).

NICE je proveo farmakoekonomsku analizu za procjenu liječenja 2006. godine te ponovno 2011. i 2019. godine s ciljem ponovne evaluacije i prilagodbe smjernica novim saznanjima i ekonomskim parametrima. U analizi su korišteni uravnoteženi klinički ishodi uz analizu troška i učinkovitosti svih antihipertenzivnih lijekova. U smjernicama iz 2006. i 2011. godine NICE je koristio model primijenjen na bolesnicima s esencijalnom hipertenzijom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti te je analiza učinjena za 65-godišnju ženu i muškarca s rizikom KVB od 2%, šećerne bolesti od 1,1% i zatajivanja srca od 1%. Provedena je također i analiza osjetljivosti u odnosu na učinke koji uzrokuju promjene u navedenim razinama rizika. U modelu su korišteni lijekovi prvog izbora, a predstavnici pojedinih skupina lijekova uzeti u analizu bili su:

1. ACEI – ramipril (10 mg)
2. ARB – losartan (100 mg)
3. BB – atenolol (100 mg)
4. BKK – amlodipin (10 mg)
5. diuretici – bendroflumetiazid (2,5 mg).

Ishodi su u analizi prikazani kao godina kvalitetnoga života (engl. *quality adjusted life-years*, QALY), gdje jedan QALY predstavlja jednu godinu kvalitetnoga, zdravog života. QALY je indeks kojim se mjeri i vrednuje korisnost zdravstvenog ishoda bilo koje zdravstvene intervencije te integrira korisnost duljine trajanja života i kvalitete života u jednu jedinstvenu mjeru. QALY indeksom može se opisati vrijednost ishoda svake zdravstvene tehnologije koja utječe na kvalitetu života i/ili duljinu trajanja života pacijenata – znači, svake intervencije u zdravstvu (Drummond et al., 2009) (60). Rezultati analize prikazani su kao inkrementni (rastući) omjer troška i učinkovitosti liječenja (engl. *Incremental cost-effectiveness ratio*, ICER). S obzirom na to da je u vremenskom razdoblju između objave smjernica 2006. (61) i 2011. godine (kada su objavljene nove inačice smjernica) došlo do izmjene cijena lijekova (najizraženije kod amlodipina), primjećuju se određene razlike u ovim analizama. Naime, došlo je do znatnoga smanjenja u iznosu ICER-a za skupinu lijekova BKK, ali su u obje istraživane godine bili najpovoljnija opcija s aspekta troška i učinkovitosti. Analizom iz 2011. godine utvrđeno je da su BKK financijski povoljnija opcija u odnosu na liječenje BB i neliječenje što predstavlja razliku u odnosu na prethodno istraživanje. Ova je analiza pokazala da je liječenje hipertenzije visoko isplativo s aspekta troška i učinkovitosti, a rezultat istraživanja potvrđuje poboljšani zdravstveni ishod. Zaključak smjernica je da su primjenom glavnih antihipertenzivnih skupina lijekova zabilježene ukupne uštede u odnosu na modelirani slučaj bez primjene lijekova. Primjena antihipertenziva dovodi do smanjenja pojavnosti kardiovaskularnih događaja, a kod većine ljudi BKK najisplativija su opcija za početno liječenje AH.

Smjernice NICE iz 2011. godine za početak liječenja pacijenata s hipertenzijom 1. stupnja uključuju i komponentu temeljenu na kardiovaskularnom riziku, a koja je posljedica konsenzusa:

• uključivanje u terapiju pacijenta mlađih od 80 godina sa 1. stupnjem hipertenzije, a koji imaju jedno ili više od sljedećeg:

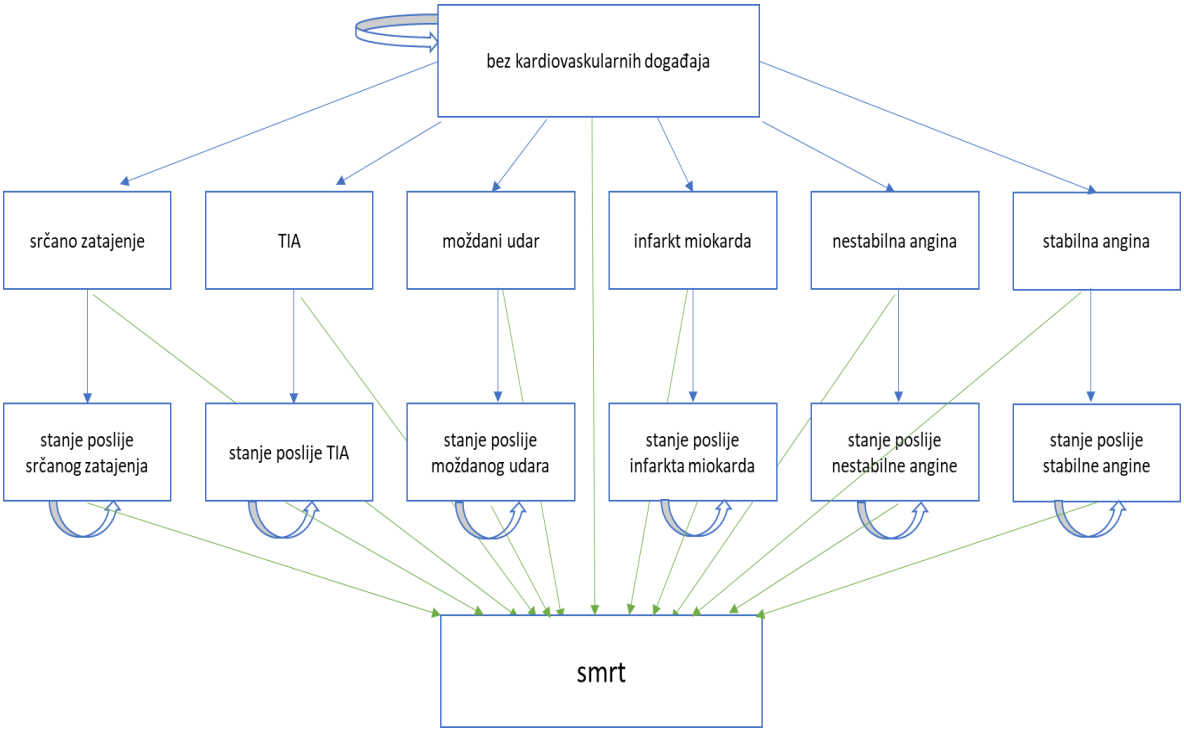
1. oštećenje ciljanih organa;
2. utvrđenu KVB;
3. bubrežnu bolest;
4. dijabetes;
5. 10-godišnji kardiovaskularni rizik ≥ 20% – predstavlja novi kriterij dodan u smjernice 2019. godine.

U farmakoekonomskoj analizi iz 2019. godine provedena je analiza troška i učinkovitosti na modelu 60-godišnjeg muškarca i žene, a sukladno studiji koja ovu dob smatra tipičnom za početno dijagnosticiranje hipertenzije 1. stupnja (62). U modelu su promatrane osobe koje imaju primarnu hipertenziju 1. stupnja (krvni tlak viši od 135/85mmHg te krvni tlak viši od 150/95 mmHg dobiven kontinuiranim mjerenjem), koje nemaju zabilježena oštećenja organa, dijagnosticiranu KVB, bolest bubrega ili šećernu bolest. Model je proveden za muškarce i žene u dobi od 40, 50, 60, 70 i 75 godina kroz analizu osjetljivosti. Model nije proveden za osobe mlađe od 40 godina budući da se smatra da je u toj populaciji hipertenzija manje učestala, a NICE smjernice predlažu uzimanje u obzir različitih drugih čimbenika prilikom donošenja odluke o terapiji kod takvih pacijenata (pozitivna obiteljska anamneza kod takvih pacijenata obično zahtijeva individualno donošenje odluke o terapiji).

Za potrebe izrade farmakoekonomske analize izrađen je Markovljev model koji uključuje šest različitih kardiovaskularnih događaja, tj. stabilnu anginu, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, tranzitornu ishemijsku ataku, moždani udar i srčano zatajenje.

Model predviđa da pacijenti mogu biti samo u jednom od navedenih zdravstvenih stanja u isto vrijeme, a mogući prijelazi definirani su između svakog od zdravstvenih stanja, kao i vjerojatnost da se svaki prijelaz dogodi unutar određenog vremenskog razdoblja (ciklusa od jedne godine). Slika 8 prikazuje zdravstvena stanja u modelu i moguće prijelaze pacijenata između svakog od njih.

Za svaki od opisanih mogućih kardiovaskularnih događaja u modelu su korištena dva zdravstvena stanja, stanje samog događaja i stanje nakon događaja. Razlog za navedeno je što u prvom stadiju svakog od stanja postoje različiti troškovi i različite vrijednosti kvalitete života. U modelu je pretpostavljeno da nakon što osoba prijeđe u stanje nakon događaja u njemu ostaje, osim u slučaju smrti, odnosno ponavljanje događaja nije predviđeno u modelu. To se smatralo razumnim pojednostavljenjem za potrebe modeliranja.



Slika 8. Prikaz Markovljevog modela korištenog u farmakoekonomskoj analizi prilikom izrade NICE smjernica za liječenje hipertenzije 2019. godine (37)

Provedena analiza pokazala je da je liječenje hipertenzije 1. stupnja troškovno učinkovito za pacijente oba spola i većinu istraživanih dobnih skupina (ako pacijent nema oštećenja ciljanih organa, utvrđenu kardiovaskularnu, bubrežnu bolest ili šećernu bolest), bez obzira na utvrđeni kardiovaskularni rizik. Iznimka su žene mlađe dobi s niskim kardiovaskularnim rizikom za koje je moguće da rezultati pokazuju troškovnu učinkovitost ispod one koju predviđa model. Zaključci provedene studije bili su donekle osjetljivi na pretpostavku modeliranja koja se odnosila na trajanje liječenja. Primjerice, u slučaju kratkotrajnog liječenja kod mlađih osoba s niskim rizikom ono može biti neisplativo.

2.4. Ekonomika zdravstva i farmakoekonomika

Ekonomika zdravstva bavi se mikroekonomskom evaluacijom zdravstvenih tehnologija, tržišnom ravnotežom u proizvodnji zdravstvenih usluga, ocjenjivanjem zdravstvenih sustava, planiranjem i financiranjem, organizacijom zdravstvenog osiguranja i nejednakostima u sustavu zdravstva (63-64).

Farmakoekonomika je disciplina ekonomike zdravstva koja identificira, mjeri i uspoređuje troškove i ishode (posljedice) primjene farmaceutskih proizvoda odnosno zdravstvenih intervencija (65).

Porast troškova zdravstvene zaštite, a koji zauzima sve veći udio u ukupnoj ekonomiji, postaje složen problem te raste svjesnost o nužnosti uvođenja farmakoekonomskih analiza prilikom donošenja odluka o alokaciji sredstava u zdravstvu.

Na povećanje troškova zdravstvene zaštite utječu demografske promjene (starenje stanovništva); epidemiološke promjene; stalni tehnološki napredak u medicini (dostupnost sve većeg broja novih tehnologija); nove metode u otkrivanju bolesti i liječenju; porast incidencije broja oboljelih od kroničnih bolesti; uvođenje novijih, uspješnijih i sigurnijih lijekova te nove i proširene indikacije za postojeće lijekove. Utjecaj svakako ima i marketing farmaceutske industrije kao i povećana očekivanja bolesnika koji zahtijevaju brzu primjenu novih lijekova, ali i široka dostupnost informacija o lijekovima.

Farmakoekonomika daje odgovore na pitanja:

– Je li vrijednost određenog zdravstvenog programa, intervencije ili lijeka veća u odnosu na druge intervencije koje bi se mogle provesti s raspoloživim proračunom?

– Je li zdravstveni novac koji je uložen u određeni program (lijek) mogao biti iskorišten na drugačiji način?

Farmakoekonomiku karakterizira izrazito interdisciplinarni pristup, odnosno značajna suradnja pojedinih struka koje su u svojim osnovama različite, ali njihovim usklađivanjem dolazi se do rješenja koja niti jedna struka zasebno ne bi mogla ostvariti (slika 9). Ona je karika koja povezuje ekonomiku zdravstva i kliničko humanističke ishode u zdravstvu, a to je ono što ju razlikuje od klasičnog ekonomskog principa.



Slika 9. Interdisciplinarni pristup u farmakoekonomici, prema: Francetić I, Vitezić D, Klinička farmakologija (65)

2.4.1. Vrste troškova u farmakoekonomskim analizama

Jedan od osnovnih elemenata farmakoenomskih procjena su troškovi koji se najčešće izražavaju u novčanim jedinicama, a trošak pritom predstavlja gubitak vrijednosti resursa izražen u novčanim jedinicama. U farmakoekonomici troškove dijelimo na izravne (medicinske, nemedicinske), neizravne i neopipljive (tablica 5).

Tablica 4. Primjeri izravnih, neizravnih, i neopipljivih troškova u farmakoekonomskim analizama prema: Francetić I, Vitezić D, Klinička farmakologija (65)

IZRAVNI TROŠKOVI	NEIZRAVNI TROŠKOVI	NEOPIPLJIVI TROŠKOVI
troškovi izravno povezani s bolešću ili intervencijom	troškovi neizravno povezani s bolešću ili intervencijom	troškovi koje nije moguće izmjeriti
troškovi organizacije i rada unutar zdravstvene organizacije/jedinice (bolnice, odjela, ambulante i sl.)	izgubljeni prihodi koje nije bilo moguće ostvariti zbog bolesti - izostanak s posla bolesnika ili članova obitelji	troškovi boli, patnje, straha, nelagodnosti ("duševne boli")
vrijeme zdravstvenih radnika	troškovi koji se stvaraju izvan zdravstvenog sektora , bolesnika ili njegove obitelji	
bolnička oprema		
izravni troškovi bolesnika (prijevoz i sl.)		
sredstva koja se moraju uporabiti za liječenje bolesti i ne mogu se koristiti drugačija		

Vrlo često neizravni troškovi čine veći udio u ukupnim troškovima zbog čega ih je potrebno adekvatno definirati na početku provođenja studije.

Među troškovima su fiksni, promjenjivi, ukupni, prosječni i marginalni. Fiksni su troškovi oni koji ostaju nepromijenjeni s količinom ostvarenog ishoda. Mjere se najčešće unutar jedne godine, u osnovi obuhvaćaju nekretnine i pokretnine (npr. zgrada, zemlja, oprema, i sl.) te opće troškove održavanja (čišćenje, rasvjeta i zagrijavanje i sl.), a u slučaju da se analiza provodi kroz duže razdoblje, neki fiksni troškovi prelaze u promjenjive. Promjenjivi troškovi su troškovi materijalnih izdataka i izdataka za plaću zdravstvenih radnika te se mijenjaju s količinom stvorenog ishoda (troškovi za lijekove, materijalni izdaci, radno vrijeme zdravstvenih djelatnika i zalihe krvi). Ukupni je trošak zbroj fiksnih i promjenjivih troškova. Prosječni je trošak ukupni trošak zdravstvenog sustava (svi troškovi povezani s pružanjem medicinskih usluga) podijeljen s brojem pruženih jediničnih usluga. Marginalni pak troškovi podrazumijevaju troškove nastale stvaranjem dodatne jedinice ishoda (usluge). Troškovi prirasta (engl. *incremental cost*) predstavljaju razliku između marginalnih troškova različitih alternativnih terapijskih postupaka.

2.4.2. Vrste farmakoekonomskih analiza

Analiza ukupnih troškova spada u skupinu djelomičnih farmakoekonomskih analiza pri čemu je važno točno odrediti koji će se troškovi uzeti u obzir u usporedbi s najmanje dva alternativna postupka. Pravila koja pri tom treba poštovati jesu:

1. potrebno je jasno naglasiti s kojeg se stajališta provodi studija (razina pojedinca, bolnice, doma zdravlja, regije ili opće društvene zajednice) zato što su za svaku od navedenih perspektiva bitni različiti troškovi;
2. nije potrebno računati troškove koji su isti za obje (ili više) alternativa;
3. troškove koji ne utječu na odluku o primjeni programa moguće je izostaviti;
4. potrebno je procijeniti jesu li troškovi koji ulaze u izračun znatni u raspodjeli sredstava ili toliko niski da ne utječu na odluke o zdravstvenoj zaštiti ili zdravstvenoj politici.

Analiza troška nije potpuna farmakoekonomska analiza jer ne obuhvaća ishode, tj. troškovi nisu pridruženi ishodu liječenja. U analizi troška koriste se modeli koji mogu biti statički (primjenjuju se u slučaju da bolesnici ne prelaze iz jedne u drugu skupinu bolesnika) i dinamički (primjenjuju se u slučajevima kroničnih bolesti kada bolesnici prelaze iz jedne skupine bolesnika u drugu te u slučajevima dugotrajnog liječenja).

Prema Drummondu i suradnicima (66, 67) zdravstveno-ekonomske analize mogu se podijeliti u šest skupina:

1. analize koje opisuju ishod intervencije;
2. analize koje opisuju troškove intervencije;
3. analize koje uspoređuju ishod i troškove intervencije;
4. analize koje izračunavaju učinak jedne intervencije u usporedbi s drugom (dvije ili više alternativa);
5. analize koje izračunavaju troškove jedne intervencije u usporedbi s drugom (dvije ili više alternativa);
6. analize koje izračunavaju učinak i troškove jedne intervencije u usporedbi s drugom (analiza minimizacije troškova, analiza troška i koristi, analiza troška i učinkovitosti i analiza troška i probitaka).

2.4.3. Analiza minimizacije troškova (*Cost-Minimisation-Analysis, CMA*)

Analiza minimizacije troškova uspoređuje terapijske programe koji se ne razlikuju po svom kliničkom ishodu, tj. korist (eng. *benefit*) svakoga programa je jednaka. Cilj je utvrditi koji je program jeftiniji i odabir je programa ovisan o cijeni. Ova analiza zahtijeva da intervencije koje se uspoređuju imaju identične kliničke ishode, a razlikuju se samo u ukupnim troškovima. Ova metoda može se koristiti za usporedbu generičkih terapijskih ekvivalenata (68) ili primjerice usporedbu propisivanja generičkih i/ili bioekvivalentih lijekova umjesto originalnih lijekova za istu indikaciju.

2.4.4. Analiza troška i koristi (*Cost-Benefit-Analysis, CBA*)

Analiza troška i koristi primjenjuje se u slučajevima kada treba usporediti programe koji imaju različite terapijske ciljeve. Takva je analiza u potpunosti određena kao ekonomska, budući da se troškovi i korist iskazuju novčanim jedinicama. Katkad je primjena ove analize neprikladna jer je neke kliničke ishode vrlo teško izraziti novčanom jedinicom (npr. sprječavanje infarkta, sprječavanje prijeloma kuka, bolja kvaliteta života i sl.). CBA upućuje na prihvaćanje onoga programa u kojemu korist premašuje troškove. Ova se analiza rijetko koristi u zdravstveno-ekonomskim procjenama. Prvi je korak izračunavanje spremnosti pacijenta da plati ishod (engl. *willingness to pay*) te izračun svih troškova terapije, direktnih i indirektnih. Zatim se od iznosa oduzme trošak terapije i dobije analiza troška i koristi (68). CBA primjenjujemo u donošenju strateške odluke na makrorazini, kad se s ograničenim proračunom treba opredijeliti između različitih oblika intervencija ili programa.

2.4.5. Analiza troška i učinkovitosti (*Cost-Effectiveness-Analysis, CEA*)

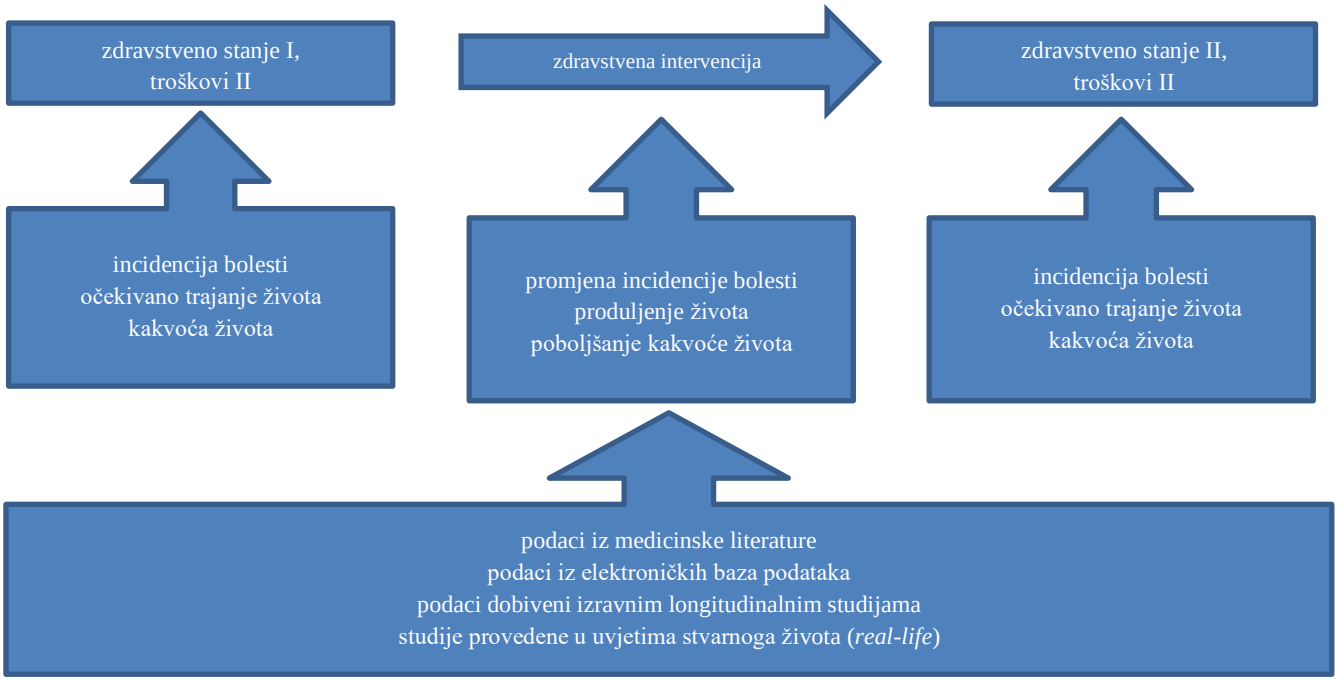
Analiza troška i učinkovitosti tehnika je koja se najčešće primjenjuje u farmakoekonomskim analizama. Predstavlja osnovu ostalim analizama (analiza minimizacije troškova, analiza troška i probitaka), a najčešće se koristi u farmakoekonomskim studijama koje se prilažu uz dokumentaciju za donošenje odluke o uvrštenju zdravstvene intervencije ili lijeka na državne liste zdravstvenog osiguranja ili prilikom registracije lijeka.

Analiza troška i učinkovitosti uspoređuje troškove dvaju ili više zdravstvenih intervencija koje imaju isti ili sličan klinički ishod (npr. liječenje lijekovima, test probira, cijepljenje i mamografija) i daje odgovor na pitanje: „Na koji način najbolje potrošiti limitirani proračun da se postigne zadani cilj?“

Cilj pojedine intervencije je smanjenje broja oboljelih od određene bolesti, ublažavanje simptoma bolesti, smanjenje ukupne smrtnosti i sl. Ovi ciljevi intervencije određuju jedinicu završnog učinka koja je jednodimenzionalna (npr. spriječen infarkt miokarda ili spriječen moždani udar), ali često se kao mjerilo uspješnosti neke intervencije ili programa računaju dobivene godine života (engl. *life year gained*). Nedostatak analize je da dobivene godine života ne upućuju na njihovu kvalitetu, već samo daju kvantitativan podatak. Primjerice, takva studija ne daje odgovore na pitanja postaje li bolesnik radno aktivan, je li zadovoljan, pati li od bolova, je li pod posebnom skrbi, i na druga slična pitanja. Taj nedostatak ispravlja analiza troška i probitaka, koja uzima u obzir kvalitetu života bolesnika.

Način na koji se može ocijeniti je li određena zdravstvena intervencija bila uspješna ili ne, utvrđivanje je zdravstvenog stanja populacije prije i poslije poduzete intervencije, a navedene intervencije mogu biti u osnovi različite, poput dijalize kod kroničnih bolesnika sa zatajivanjem bubrežne funkcije u usporedbi s liječenjem lijekovima kod bolesnika sa zatajenjem srca, ali im je zajednički ishod jednak, npr. očuvane godine života.

Oblikovanje karakteristične analize troška i učinkovitosti prikazano je na slici 10.



Slika 10. Oblikovanje karakteristične analize troška i učinkovitosti, prema: Francetić I, Vitezić D, Klinička farmakologija (65)

Analiza troška i učinkovitosti objektivni je pokazatelj koji uspoređuje druge terapijske opcije sa standardnom terapijom ili placebom, međutim, općeprihvaćena standardizacija za provođenje analize troška i učinkovitosti još nije usvojena, premda u većini europskih zemalja, Australiji, Novom Zelandu, SAD-u i Kanadi postoje smjernice kako napraviti i provesti farmakoekonomsku analizu, odnosno standardi koje treba zadovoljiti farmaceutska industrija prilikom predaje dokumentacije o predlaganju lijeka/intervencija za državne liste zdravstvenoga osiguranja ili za stavljanje u promet novog lijeka.

S obzirom na to da je bitno za koga se analiza troška i učinkovitosti izvodi (tko je naručitelj), perspektivu studije bitno je definirati prije početka izvođenja studije kako bi se na ispravan način prikupili podaci o troškovima. Procjena i odabir troškova, metoda i ishoda ovise o perspektivi same procjene. Tablica 6. prikazuje kako odabir perspektive određuje troškove i ishode koji će se u farmakoekonomskoj analizi procjenjivati (69).

Tablica 5. Utjecaj izbora perspektive na identifikaciju troškova prema Babar ZU (69)

		PERSPEKTIVA			
		pacijenta	pružatelja usluge	platitelja	društva
TROŠKOVI	ZDRAVSTVENE USLUGE	pokriveni	troškovi pruženih usluga	pokriveni	svi
	PRODUKTIVNOSTI	isključeni	isključeni	isključeni	uključeni
	NEMATERIJALNI	isključeni	isključeni	isključeni	uključeni
	PRIJEVOZ	ukoliko su plaćeni	isključeni	ukoliko su plaćeni	svi
	DRUGI NEZDRAVSTVENI	ukoliko su plaćeni	isključeni	ukoliko su plaćeni	svi

Ako je farmakoekonomska studija definirana perspektivom pacijenta, tada se prate troškovi koji opterećuju samog pacijenta (participacija pacijenta u zdravstvenoj zaštiti, gubitak osobnih prihoda pacijenta kao neizravni trošak te ostali neizravni troškovi koje podmiruje pacijent (npr. troškovi putovanja)). Perspektiva pacijenta postaje jedna o najvažnijih prilikom provedbe farmakoekonomskih analiza budući da njeni ishodi sagledavaju pozitivne i negativne učinke alternativnih metoda liječenja te procjenjuju utjecaj terapija na kvalitetu života (70).

Ako studija definira perspektivu pružatelja usluge, tada ona obuhvaća realne troškove pružanja usluge koje pružaju bolničke i druge zdravstvene ustanove (lijekovi, postupci, boravak u bolnici, rad i plaće djelatnika, materijal i oprema).

Ako se studija provodi iz perspektive platitelja (npr. osiguravatelja ili poslodavca), što je najčešći slučaj, tada obuhvaća troškove liječenja koje snosi osiguravatelj, a može obuhvatiti i indirektne troškove kao što su npr. nadoknade tijekom bolovanja. U farmakoekonomskim analizama u Hrvatskoj nacionalni osiguravatelj Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) priznaje isključivo troškove zdravstvene zaštite koji se plaćaju iz proračuna HZZO-a.

Najšira i idealna perspektiva farmakoekonomske analize bila bi ona društvena jer bi sagledavala korist potencijalne nove terapije ili nove zdravstvene intervencije za društvo u cjelini, odnosno troškove i ishode iz najšire moguće perspektive. Društvena perspektiva farmakoekonomskih

analiza obuhvatila bi sve direktne i indirektne troškove (gubitak produktivnosti, troškovi zdravstvene skrbi i troškovi njegovatelja) (68). Idealno bi bilo kada bi svaka farmakoekonomska analiza sagledavala sve koristi i troškove iz društvene perspektive, neovisno o tome tko plaća troškove, a tko ostvaruje korist (71). Ipak, ova se perspektiva rijetko koristi zbog vrlo složenog postupka kvantificiranja svih troškova i ishoda.

2.4.6. Inkrementni omjer troška i učinkovitost liječenja

Rastući (inkrementni) omjer troška i učinkovitosti liječenja (engl. *incremental cost-effectiveness ratio, ICER*) vrlo često je dio analize troška i učinkovitosti i analize troška i probitaka. ICER opisuje koliko treba dodatno platiti ili investirati za određenu dobrobit koja je dobivena novim lijekom, novim uređajem ili novim terapijskim postupkom.

ICER se koristi kao osnova za rangiranje zdravstvenih intervencija, odnosno olakšava donošenje odluka o interevencijama koje je moguće primijeniti za određeni ograničeni proračun. Koristi se kad je kliničkim studijama dokazano da novi lijek ima bolji medicinski učinak od dotadašnjeg, ali je znatno skuplji od već postojećeg lijeka u prometu. Ova analiza određuje vrijednost boljeg učinka nove intervencije, a rezultat pomaže pri donošenju odluka je li nova zdravstvena intervencija prihvatljiva za određeni ograničeni proračun.

ICER opisuje slijedeća formula:

$$\text{ICER} = \frac{\text{troškovi lijeka B} - \text{troškovi lijeka A}}{\text{ishod B} - \text{ishod A}} = \frac{\text{razlika u trošku}}{\text{razlika u koristi}}$$

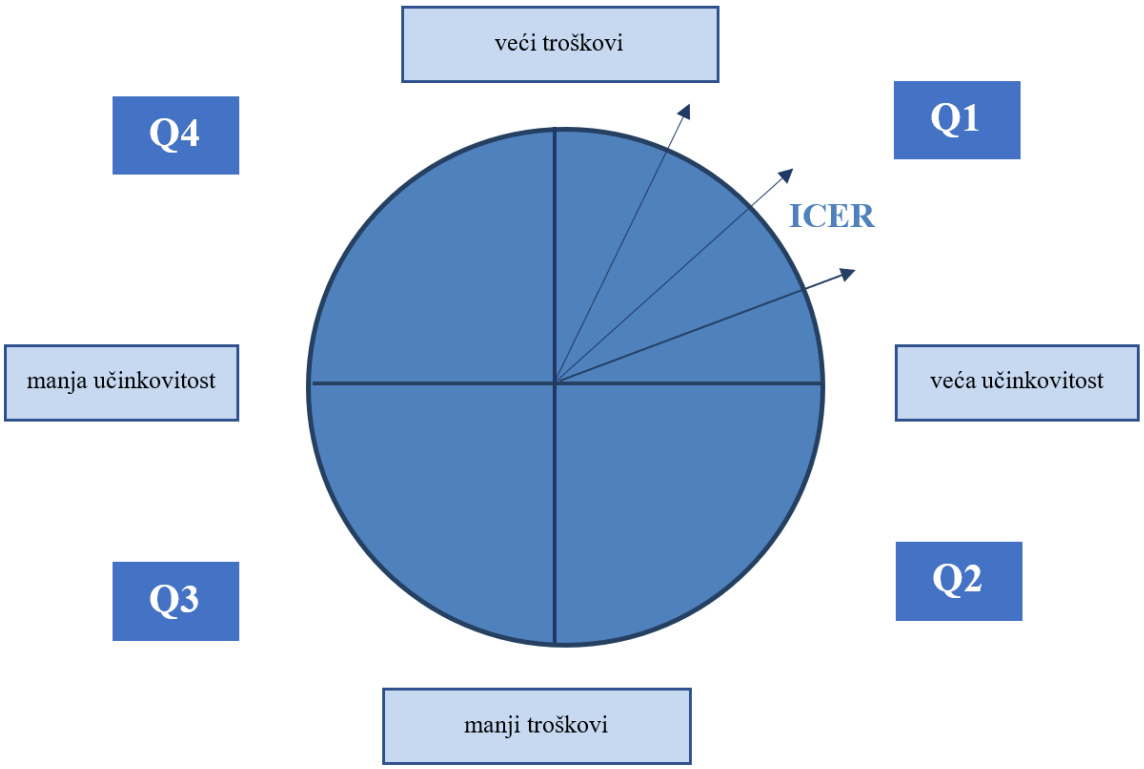
pri čemu B označuje novi lijek ili novu intervenciju, dok je A lijek ili intervencija usporedbe, tj. dosadašnje standardno liječenje. U izračunu je uvijek potrebno na prvom mjestu navesti novi

lijek, a zatim lijek usporedbe (standardno liječenje). Dobitak negativne vrijednosti za ICER pokazatelj je uštede u slučaju primjene nove intervencije.

Prema grafičkom prikazu (slika 11), moguće je donijeti odluku o prihvaćanju ako se radi o novom lijeku s većom učinkovitošću, a manjim troškovima, jer za takve lijekove dodatne farmakoekonomske studije nisu potrebne. Lijekove svrstane u kvadrant Q2 nazivamo dominantnim lijekovima. Odluka o neprihvaćanju jednostavna je za nove lijekove s nižom učinkovitošću u odnosu prema dosadašnjem liječenju, ali s većim troškovima (kvadrant Q4). Takav lijek sigurno neće biti predložen za uvrštenje u listu lijekova (ili registraciju) od strane farmaceutske tvrtke. Lijekovi manje učinkovitosti i manjih troškova (kvadrant Q3) izuzetak su na tržištu.

Isplativost ne znači nužno smanjenje troškova, već optimizacija troškova tako da najisplativija zamjena nije uvijek i najjeftinija alternativa za postizanje određenog terapijskog cilja. Stoga je analiza troška i učinkovitosti potrebna ako s poznatim lijekom uspoređujemo novi, učinkovitiji i redovito skuplji lijek (slučaj iz kvadranta Q1). Nagib svakog pojedinog vektora na grafičkom prikazu pokazuje ICER. Navedena situacija je najčešća te je nužna farmakoekonomska procjena za donošenje objektivne odluke u zdravstvenoj politici, ICER zato predstavlja osnovu za buduće planiranje zdravstvenog proračuna.

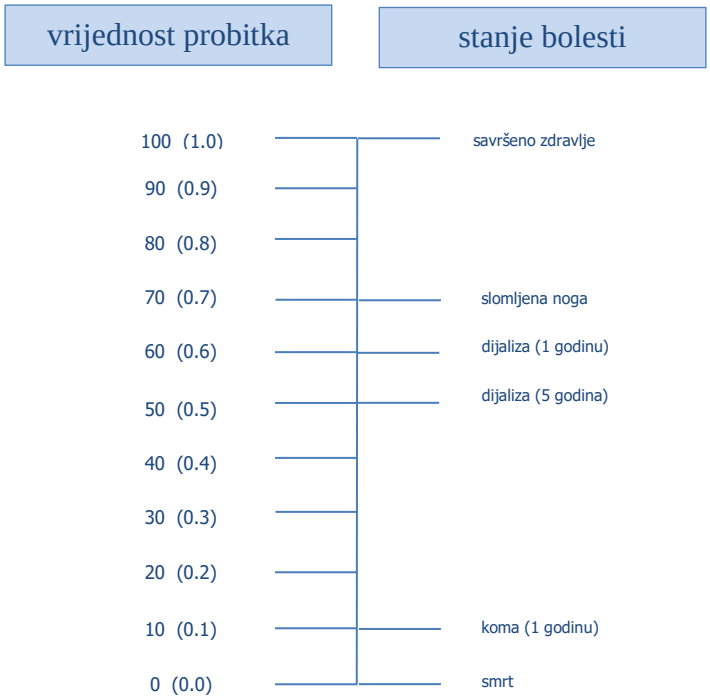
Različite države svijeta različito definiraju iznos ICER-a da bi se zdravstvena intervencija u određenoj državi smatrala isplativom, tako se u SAD-u lijekovi čiji ICER iznosi do 50.000 USD za godinu dobivena života smatraju isplativima, a Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje da za zemlje u razvoju prihvatljivi prag ICER-a bude do razine tri nacionalna dohotka po glavi stanovnika za dobivenu godinu života. Svjetska banka preporučuje prihvatiti ICER koji iznosi do razine jednog nacionalnog dohotka po glavi stanovnika. Sukladno navedenom naputku, u Hrvatskoj bi tako prag ICER-a za pojedinu zdravstvenu intervenciju ili lijek bio između 10.000 i 30.000 USD.



Slika 11. Inkrementni omjer troška i učinkovitosti (ICER); Q1, Q2, Q3, Q4 =kvadranti 1,2,3,4. prema Francetić I, Vitezić D, Klinička farmakologija (65)

2.4.7. Analiza troška i probitaka (*Cost-Utility-Analysis, CUA*)

Analiza troška i probitaka procjena je vrijednosti postupaka ili zdravstvenih programa pri čemu je mjera vrijednosti koja se rabi za usporedbu ishoda određenoga programa (lijeka) – probitak. Probitak predstavlja vrijednost za određenu razinu zdravstvenoga stanja (ili za poboljšanje zdravstvenoga stanja), odnosno njime se procjenjuje sklonost pojedinaca prema određenom postupku iskazana zdravstvenim stanjem. Probitak označuje vrijednost na skali od 0 do 1, pri čemu broj 0 predstavlja smrt, a 1 savršeno zdravlje (slika 12).



Slika 12. Primjer ljestvice skale probitka prema Rascati K. L., *Essentialis of Pharmacoeconomics* (68)

Krajnji ishod koji se koristi u analizi troška i probitaka kvaliteta je života bolesnika. Probitak je alternativan način mjerenja posljedica terapijskog postupka. Najčešće korištena jedinica završnog učinka, tj. godina kvalitetnog života (QALY, engl. *quality adjusted life year*) je umnožak probitka i dobivenih godina života i kao takav predstavlja parametar kvalitete života. Primjerice, jedna godina života potpunog zdravlja je jednaka 1*1=1 QALY, a jedna godina života sa probitkom od 0.5 će iznositi 1*0.5=0.5 QALY. Analizu troška i probitaka neki autori uvrštavaju u posebnu vrstu analize troška i učinkovitosti jer se obje analize provode na isti način, ali je ishod analize troška i probitaka mjeren QALY jedinicama (68). Prednost CUA analize je što može usporediti različite ishode i bolesti s različitim ishodima koristeći jednu jedinicu (QALY, tj. standard koji omogućuje međusobnu usporedbu programa). Odnosno, postupak izračunavanja i usporedbe ICER-a za određeni lijek ili zdravstvenu intervenciju analizom troška i probitaka daje inkrementni omjer cijene i probitaka izražen u financijskim jedinicama po QALY-ju, odnosno pokazuje koliko treba uložiti da se dobije jedan dodatni QALY. Primjerice, ako zdravstvena intervencija A košta 4000 USD, dobivene godine su 5 godina, a probitak je 0.8, QALY postupka A iznosi 4. Ako zdravstvena intervencija B košta 5000 USD, dobivene su 5 godine života, a probitak je 1, QALY postupka B je 5, što znači da intervencija B više doprinosi kvaliteti života pacijenta. Nasuprot tome, CEA analiza govori da kod oba lijeka postoji trošak od 1000 USD/QALY, tj. 1000 USD po QALY-ju, ali CUA analiza

ukazuje da će pacijent imati veću kvalitetu života intervencijom B, stoga je povoljnije odabrati intervenciju B (68).

2.4.8. Odračunavanje (diskontiranje)

Odračunavanje (diskontiranje, engl. *discounting*) ekonomski je pojam koji označava matematički postupak izračunavanja sadašnje vrijednosti budućih troškova. Temelji se na pretpostavci da će pojedinac (društvo) imati veću sklonost potrošiti resurse u sadašnjosti negoli u budućnosti i po cijenu da je u sadašnjem trenutku ostvareno manje negoli bi imao pravo u budućnosti (72-73), a što se temelji na ekonomskom pojmu "pozitivne sklonosti vremenu" (odnosno nesigurnost koju donosi budućnost).

U ekonomici se ovaj postupak smatra vrlo važnim za ocjenu budućih troškova i koristi određene intervencije, ali pri sadašnjem donošenju odluke o toj intervenciji. Radi se o preračunavanju budućih troškova i učinaka na sadašnju vrijednost. Troškovi za većinu intervencija koje se žele diskontirati izračunavaju se na početku, a rezultati se javljaju tijekom razdoblja u budućnosti. Diskontiranje se koristi za zdravstvene programe trajanja duljeg od jedne godine.

Izraz kojim iskazujemo odračunavanje je sljedeći:

$PV = F_t (1 + r)^{-t}$

pri čemu je:

PV = sadašnja vrijednost

r = omjer odračuna, diskontna stopa

t = vrijeme (godine)

F_t = budući troškovi u godini t

Ovisno o tome koji se omjer odračuna primjenjuje, može se promijeniti ishod farmakoekonomske studije, a što može utjecati na konačnu odluku o uključenju lijeka ili zdravstvene intervencije u proračun. Zato je preporučljivo provesti analizu osjetljivosti utjecaja

omjera odračuna na rezultat, a kako bi se provjerila robusnost rezultata farmakoekonomske studije.

Omjer odračuna koji treba uzeti u obzir pri farmakoekonomskim analizama nije isti u svim državama, ali je najčešće između 3 i 5% (tablica 7). Premda većina donositelja odluka predlaže ili zahtijeva korištenje istog omjera odračunavanja za troškove i ishode, postoje izuzetci poput Nizozemske gdje je opravdana primjena diferencijalnog diskontiranja kao posljedica produljenog očekivanog životnog vijeka stanovništva (tj. buduća vrijednost koristi ne umanjuje se previše u odnosu na sadašnju vrijednost), ili Francuske, gdje je uobičajen niži omjer odračuna od 2% ako je vremenski horizont studije duži od 30 godina (74).

DRŽAVA	STOPA DISKONTIRANJA		
	troškovi	zdravstveni ishodi	analiza osjetljivosti
Australija	5%	5%	0%
Velika Britanija	3.5%	3.5%	1.5%
Francuska	4% za < 30 godina	4% za < 30 godina	0 - 6%
	2% za ≥ 30 godina	2% za ≥ 30 godina	
Nizozemska	4%	1.5%	0%
Njemačka	3%	3%	0, 5, 7 i 10%
Finska	3%	3%	0%
Portugal	5%	5%	0% za zdravstvene ishode
Kanada	5%	5%	0% i 3%
Novi Zeland	3.5%	3.5%	0, 5 i 10%

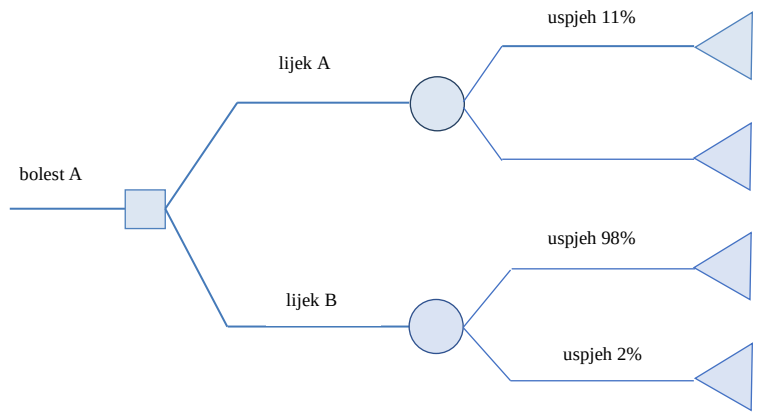
Tablica 6. Smjernice odračunavanja (diskontiranja) u različitim državama, prema *Cancer Reasearch Economics Support Team* (73)

2.4.9. Izrada farmakoekonomskog modela

Klinička ispitivanja koja su provedena za dokazivanje kliničke učinkovitosti lijeka ili zdravstvene intervencije najčešće ne odgovaraju zahtjevima farmakoekonomskih studija te se stoga poseže za modeliranjem. Modeliranje je postupak kojim se podaci kliničkih istraživanja simuliraju primjenom određenog modela. Takvim načinom modeliranja omogućava se da se zdravstveni ishodi prikazuju u određenom duljem razdoblju, a dobiveni rezultati kliničkih studija budu prenosivi iz jedne u drugu državu te da rezultati učinkovitosti lijekova budu

preneseni u stvarni život. Također, model omogućuje izvršavanje preračuna troškova i ishoda liječenja na dulje razdoblje i u konačnici pretvorbu kliničkih ishoda na dugotrajne zdravstveno-ekonomske ishode te prilagodbu ukupnih ishoda kliničkih studija na posebne podskupine bolesnika. Omogućava prenošenje rezultata kliničkih studija iz jedne države u drugu, kao i prenošenje rezultata o učinkovitosti lijeka u kliničkom pokusu na onu u stvarnom životu.

Modeli su jednostavni prikazi određenih sustava te je nužno da budu što jednostavniji i istodobno dovoljno složeni. Potrebno je koristiti adekvatnu strukturu koja je u dovoljnoj mjeri osjetljiva na procese koje model opisuje. Modeli se dijele na statičke i dinamičke, pri čemu se najčešće koriste statički modeli. Oni podrazumijevaju stalan broj oboljelih tijekom vremena, čime nisu pogodni za farmakoekonomske studije zaraznih bolesti, odnosno intervencije poput cijepljenja jer podrazumijevaju stalan broj oboljelih tijekom vremena. Primjeri statičkih modela su stablo odluke (engl. *decision tree*) i Markovljev model.

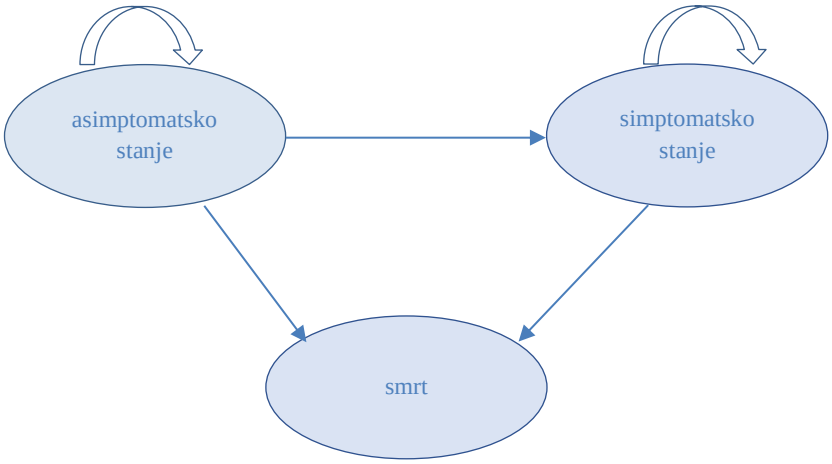


Slika 13. Primjer stabla odluke, prema: Francetić I, Vitezić D, Klinička farmakologija (65)

Stablo odluke (slika 13) sastoji se od analitičke i vizualne komponente, a primjenjuje se u slučaju ocjene različitih zdravstvenih intervencija i strategija uz uvijek istu incidenciju bolesti. Grane modela prikazuju moguće zdravstvene programe koji se međusobno uspoređuju, a u svakoj točki grananja prikazan je postotak mogućnosti da se razvije određeni stadij bolesti/zdravlja. U završnim točkama modela mogu se pridružiti ishodi poput QALY-ja, godine sačuvanog života, ozdravljenje, smanjeni broj dana na bolovanju i drugo. Koristan je za usporedbu terapijskih opcija s razmjerno usporednim učincima.

Ako kronične bolesti zbog različitih nepouzdanosti povezanih s kliničkim ishodima, kao i zbog potrebe praćenja kliničkih ishoda tijekom vremena, zahtijevaju matematičke modele temeljene na probabilističkim vrijednostima, tada se pristupa primjeni Markovljevog modela. Naziv je dobio prema ruskom matematičaru Andreju Andrejeviču Markovu (75-76).

Markovljev model statički je model koji pojednostavljuje model stabla odluke zbog čega je pogodan za kronične bolesti kod kojih se tijekom duljeg razdoblja zdravstveno stanje ne mijenja (poput psorijaze, kronične opstruktivne bolesti pluća, KVB, šećerne bolesti i sl.). U Markovljevom modelu (primjer na slici 14) zdravstvena stanja bolesti koja se prate prikazana su krugovima, a u strelicama koje međusobno povezuju te krugove iskazan je postotak prelaska iz jednog zdravstvenog stanja u drugo, dok povratne strelice pokazuju mogućnost ostanka u tom stanju.



Slika 14. Primjer Markovljeva modela, prema: Francetić I, Vitezić D, Klinička farmakologija (65)

2.4.10. Analiza osjetljivosti

Svaka farmakoekonomska analiza sadrži određenu dozu nepouzdanosti, a analiza osjetljivosti (engl. *sensitivity analysis*) omogućuje da se ta nepouzdanost kvantificira. Uzimajući u obzir nemogućnost jednoznačnog određivanja vrijednosti većine parametara koji se koriste pri izračunu pojedine analize, potrebno je u modelu mijenjati vrijednosti svih važnih parametara kako bi se testirala robusnost modela te pouzdanost zaključaka pod različitim pretpostavkama. Analiza osjetljivosti zapravo je tehnika koja opetovano uspoređuje ulazne vrijednosti i posljedice variranjem pretpostavki na kojima se temelje procjene. Na taj način testira održivost zaključaka variranjem onih stavki oko kojih postoji neizvjesnost (77).

Analiza osjetljivosti može biti deterministička (engl. *Deterministic Sensitivity Analysis*) i probabilistička (engl. *Probabilistic Sensitivity Analysis*). Determinističke analize mogu biti jednosmjerne, dvosmjerne, višesmjerne ili ekstremne, a uključuju variranje jednog ili više parametara za različite vrijednosti te promatranje njihova utjecaja na rezultate studije. Probabilističke analize osjetljivosti uključuju korištenje probabilističkih distribucija vrijednosti parametara te uporabu statističkih metoda analize. Jedna vrijednost za sve parametre bit će odabrana slučajnim postupkom i simulirana te je potrebno taj postupak ponavljati mnogo puta (1 000 do 10 000 puta).

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni ciljevi istraživanja su:

- utvrditi trendove u propisivanju lijekova za liječenje AH u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2016. godine

- identificirati promjene u obrascima propisivanja pojedinih podskupina antihipertenziva

- utvrditi prosječne cijene lijekova za liječenje AH prema definiranim dnevnim dozama (DDD)

- provesti farmakoekonomsku analizu troška i učinkovitosti kojom će se procijeniti isplativost glavnih podskupina antihipertenzivnih lijekova: diuretika, BB, inhibitora RAS i BKK na način da se svaka od navedenih podskupina antihipertenziva usporedi sa učinkom slučaja bez korištenja lijekova (BI).

Sekundarni ciljevi istraživanja su:

- utvrditi moguće čimbenike koji utječu na promjene u propisivanju lijekova za liječenje AH u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2016. godine, budući da odabir lijekova za liječenje hipertenzije ima bitne terapijske i financijske implikacije

- provesti analizu osjetljivosti i provjeriti robusnost rezultata provedene farmakoekonomske analize

Rezultati ove studije namijenjeni su dopuni smjernica farmakoterapije AH na nacionalnoj razini, a model bi se mogao prilagoditi i ponovno upotrijebiti u slučajevima promjene bilo kojeg od parametara uključenih u model.

3.1. Ograničenja istraživanja

Utvrđeno je da ne postoji Markovljev model za analizu troška i učinkovitosti lijekova za liječenje hipertenzije na nacionalnoj razini u zemljama u razvoju, pa tako ni u Hrvatskoj. Svrha provedene farmakoekonomske analize izgradnja je Markovljevog modela i provođenje studije kojoj je cilj utvrditi troškovnu učinkovitost različitih podskupina antihipertenzivnih lijekova. Jedno od ograničenja istraživanja može biti činjenica da bi korištenje opcije BI kao usporedbe bilo neetično u stvarnom životu. Također, studija ne uključuje kombinacije antihipertenziva kao opciju, niti kao varijablu uključuje farmakoekonomske posljedice različite adherencije pacijenata prilikom poštivanja uzimanja propisane terapije.

Isto tako, korišteni Markovljev model pojednostavljen je prikaz moguće stvarne situacije (npr. bubrežno zatajenje ili šećerna bolest kao česta komplikacija izostavljeni su iz modela). Cijene korištenih lijekova i troškovi na primarnoj i bolničkoj razini variraju tijekom vremena što bi moglo promijeniti ishode. Premda postoje moguća ograničenja, cilj je bio stvoriti model koji se može lako prilagoditi i ponovno upotrijebiti u skladu s budućim promjenama koje se odnose na bilo koju od varijabli uključenih u model te promovirati korištenje farmakoekonomskih načela u uspostavljanju farmakoterapijskih smjernica na nacionalnom nivou.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

U svrhu praćenja potrošnje lijekova u prometu, a koji su različite i kemijske strukture i različitog djelovanja, lijekovi se razvrstavaju u skupine koje sadržavaju lijekove koji su terapijski i /ili kemijski bliski te se takvim skupinama dodjeljuju pojedine šifre. SZO je stoga 1982. godine usvojila Anatomsko-terapijsko-kemijsku klasifikaciju lijekova (ATK sustav), a koji je bio u primjeni u nordijskim zemljama. SZO je 1996. godine prepoznala potrebu da razvije ATK sustav kao međunarodni standard za različite studije koje su uspoređivale potrošnju lijekova u različitim državama. Danas je ATK sustav prihvaćen od svih zemalja članica i omogućava istovjetan način praćenja potrošnje lijekova i takve je podatke moguće jednoznačno uspoređivati. ATK sustav je podložan reviziji, koju provodi Centar za statistiku lijekova pri SZO *(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*), sa sjedištem u Norveškom institutu za javno zdravstvo u Oslu (78).

Unutar svake glavne terapijske skupine, ATK sustav razlikuje još 4 razine:

1. razina – označena jednim slovom – označava glavnu anatomsku skupinu,
2. razina – označena s dva broja od 01 na više – označava farmakološku/terapijsku podskupinu,
3. razina – označena jednim slovom – označava kemijsku/farmakološku/terapijsku podskupinu,
4. razina – označena jednim slovom – označava kemijsku/farmakološku/terapijsku podskupinu,
5. razina – označena s dva broja od 01 na više – označava međunarodno nezaštićeno ime lijeka.

Prema ATK klasifikaciji, lijek koji je razvrstan na 5 razina ima šifru koja se sastoji od 7 oznaka koje su kombinacija slova i brojki.

4.2. Metodologija definiranih dnevnih doza

Lijekovima razvrstanim prema ATK sustavu potrošnju možemo pratiti financijski, praćenjem količine (od praćenja prema broju pakovanja, broju recepata do praćenja potrošnje prema količini aktivne tvari u gramima ili drugim odgovarajućim jedinicama), ili praćenjem putem propisivanih dnevnih doza koje su u ATK sustavu utvrđene za svaki pojedini lijek.

Definirana dnevna doza (DDD) pretpostavljena je prosječna doza održavanja po danu za lijek propisan odrasloj osobi u najčešćoj indikaciji (definicija SZO). To je tehnička jedinica koja omogućava praćenje potrošnje lijekova, nacionalne i internacionalne usporedbe, a ne ovisi o kretanju cijena i veličini pakovanja te ne mora biti u proporcionalnoj vezi s propisivanom ili preporučenom dnevnom dozom lijeka. DDD kao takva nije preporučena terapijska doza i ne predstavlja osnovu za uvrštenje lijekova na Listu lijekova ili za izračunavanje cijene lijekova. Uzimajući u obzir da je broj DDD-a podatak koji ne ovisi o cijeni i o obliku lijeka, on nam omogućava usporedbu između različitih sredina, različitih vremenskih perioda i različitih populacijskih skupina.

Svjetska zdravstvena organizacija utvrđuje DDD za pojedini lijek i to nakon što se utvrdi ATK šifra lijeka i nakon njegovog stavljanja u promet najmanje u jednoj zemlji prema slijedećim pravilima:

– utvrđuje se na temelju uporabe u odraslih osoba tjelesne mase od 70 kg (i kod oblika lijekova namijenjenih djeci, a izuzetak su lijekovi namijenjeni isključivo dječjoj populaciji, npr. hormon rasta ili tablete natrij-fluorida);

– DDD se računa prema dozi održavanja kod lijekova kod kojih se razlikuje početna doza od doze održavanja;

– kod lijekova koji se mogu koristiti u prevenciji i liječenju, DDD se izračunava prema terapijskoj dozi, osim ako je prevencija vezana uz glavnu indikaciju;

– različiti stereoizomeri imaju različite ATK šifre, a time i različite DDD, dok različite soli istog lijeka imaju iste DDD-e;

– različiti oblici istog lijeka imaju isti DDD, osim kad su značajno različitih bioloških raspoloživosti ili kada se koriste u različitim indikacijama.

Definirane dnevne doze ne utvrđuju se za lijekove za lokalnu primjenu, serume, cjepiva, antineoplastike, alergene, opće i lokalne anestetike i kontrastna sredstva.

4.2.1. Definirane dnevne doze za kombinirane pripravke

Izračunavanje DDD za kombinirane pripravke provodi se prema principu da se kombinacija lijeka računa kao jedna dnevna doza, bez obzira na broj aktivnih supstancija koje kombinacija uključuje (79). Tako npr. ako terapijska shema za pacijenta uključuje uzimanje dva odvojena lijeka, od kojih svaki sadržava po jednu aktivnu supstanciju, potrošnja se mjeri na temelju definiranih dnevnih doza za svaku aktivnu tvar pojedinačno. Ako terapijska shema uključuje proizvod koji predstavlja kombinaciju dviju aktivnih tvari, tada se kombinacija smatra jednom dnevnom dozom, bez obzira na broj djelatnih tvari u kombinaciji. Za izračun dnevnih doza kombiniranih pripravaka primjenjuju se slijedeća pravila:

1. u slučajevima kada ATK oznaka definira glavnu komponentu, DDD za kombinacije jednak je DDD-u za glavnu komponentu (primjenjuje se izuzev lijekova za povišeni krvni tlak);
2. za kombinacije antihipertenziva (koji su prema ATK klasifikaciji svrstani u grupe C02L, C02N, C03E, C07B-F, C08 i C09), izračun definiranih dnevnih doza se temelji na prosječnom broju doziranja po danu (npr. 1 tableta predstavlja definiranu dnevnu dozu za kombinirani pripravak iz skupine antihipertenziva primijenjen jednom dnevno, 2 tablete predstavljaju definiranu dnevnu dozu za kombinirani pripravak iz skupine antihipertenziva primijenjen dva puta dnevno);
3. za neke lijekove iz ATK skupina A02AD, A02BD, A02BX utvrđuju se fiksne definirane dnevne doze za sve kombinacije u broju tableta, neovisno od jačine pojedine kombinacije;
4. za sve kombinirane pripravke koje ova pravila ne zahvaćaju, postoji posebna lista točno definiranih DDD-ova pri Centru za statistiku lijekova pri SZO.

4.2.2. Promjene definiranih dnevnih doza

Definirane dnevne doze utvrđuje spomenuti Centar za statistiku lijekova pri SZO, na zahtjev regulatornog tijela, proizvođača ili npr. istraživača. Zbog kompleksnosti izračuna i što veće ujednačenosti i usporedivosti podataka preporučuje se da se promjene DDD-a ne rade češće od jednom u tri godine, kada se vrši prva evaluacija novih DDD-a, koji nakon toga ostaju nepromijenjeni pet godina (80).

U našem istraživanju, koje obuhvaća vremensko razdoblje od 2000. do 2016. godine, dogodile su se izvjesne promjene definiranih dnevnih doza prema podacima SZO (81). Da bi se metodološki postigla veća ujednačenost ispitivanih podataka tijekom istraživanog razdoblja, za sve izračune uzeta je DDD koja je službeno utvrđena posljednje godine razdoblja istraživanja, bez obzira što je bila različite vrijednosti u nekoj od prethodnih godina.

4.2.3. Usporedbe potrošnje temeljene na sustavu definiranih dnevnih doza

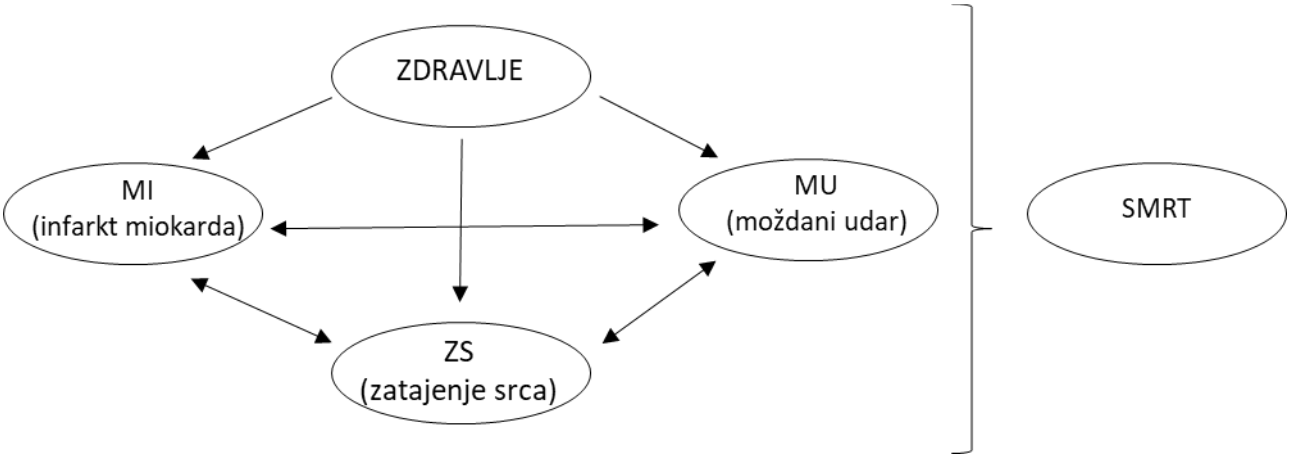
Obradom podataka o potrošnji gotovih lijekova metodologijom DDD po ATK klasifikaciji, dobivaju se podaci koji daju sliku farmakoterapijske prakse u jednoj sredini, tijekom definiranog razdoblja, te su usporedivi s podacima drugih sredina koje koriste istu metodologiju praćenja. DDD je također pogodan za ispitivanje trendova u potrošnji kroz određeno vrijeme i za različita područja.

Potrošnja lijekova se iskazuje kao broj DDD/1000 stanovnika/dan i u izračunima se koriste definirane dnevne doze utvrđene od SZO za godinu na koju se izvješće odnosi. Cijena 1 DDD-a liječenja izražava se u eurima.

Prema podacima Državnog zavoda za statistiku, tijekom razdoblja koje je obuhvaćeno istraživanjem (2000. – 2013. godine) u Hrvatskoj su zabilježena dva popisa stanovništva, onaj iz 2001. (82) i iz 2011. godine (83). Prema statističkom izvješću "Popis stanovništva, kućanstva i stanova 2011", ukupan broj stanovnika u Hrvatskoj 2001. godine bio je 4.437.460, a 2011. godine 4.284.899. Tijekom izračuna vrijednosti DDD/1000 stanovnika/dan, u svim promatranim godinama, u izračun je uvrštena vrijednost s popisa 2011. godine, tj. 4.284.899, bez obzira na eventualne promjene u broju stanovnika kroz godine.

4.3. Markovljev model

Za potrebe izrade Markovljevog modela analizirani su prethodno korišteni modeli (84, 85, 86), nakon čega je model prilagođen lokalnim prilikama u Hrvatskoj. Markovljev model korišten u izračunu predstavlja pojednostavljenu sliku stvarnosti i uključuje pacijente s esencijalnom hipertenzijom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (isključujući pacijente s već postojećim KVB, zatajenjem srca ili dijabetesom) i prikazan je na slici 15.



Slika 15. Prikaz ishodišnog Markovljevog modela korištenog u izračunu

Za analizu je korišten Markovljev model koji podrazumijeva određen broj stanja te dane vjerojatnosti prelaska iz jednog stanja u drugo. U obzir je uzeto pet različitih stanja u kojima se pacijent može nalaziti u svakom koraku modela:

1. ZDRAVLJE (zdrava osoba)
2. MI (infarkt miokarda)
3. ZS (zatajenje rada srca)
4. MU (moždani udar)
5. SMRT

U svakom koraku pacijent se nalazi u točno jednom stanju. Jedan korak predstavlja jednu godina života te su u model uključene tranzicijske vjerojatnosti prelaska iz jednog u drugi stadij u ciklusu od jedne godine.

Na temelju vjerojatnosti prijelaza, i neovisno o odabranoj opciji liječenja tijekom svakog koraka modela (što predstavlja godinu dana), dio pacijenata ulazi u jedno od zdravstvenih stanja (MI,

MU, ZS, SMRT), dok ostatak pacijenata ostaje u stanju bez događaja. Na početku modela promatra se kohorta od 1000 pacijenata u stanju ZDRAVLJE (zdravi pojedinci). Na temelju vjerojatnosti prijelaza, za svaki novi korak izračunava se novi broj pacijenata u svakom stanju. Model uključuje 35 koraka (godina).
Softver koji se koristi za pokretanje modela studije i za analizu osjetljivosti je R softver (programski jezik i softversko okruženje za statističko računanje, proizvod *R-foundation*-a) (87).

Studija se provodi iz perspektive platitelja (osiguravatelja).

4.4. Izračun Markovljevog modela

Model pretpostavlja da se vjerojatnosti prijelaza iz stanja ZDRAVLJE u sva druga stanja povećavaju kako model napreduje jer se rizik od KVB, zatajenja rada srca i smrti od KVB te smrti iz drugih uzroka povećava sa starenjem. Korišteni Markovljev model je nehomogen, tj. vjerojatnosti prijelaza iz stanja u stanje nisu iste u svakom koraku, već se mijenjaju s protokom vremena, odnosno ovise o tome u kojem se koraku zamišljena kohorta nalazi. Sve ostale vjerojatnosti ostaju iste tijekom cijelog modela (nehomogeni Markovljev model).

Osnovna analiza napravljena je uzimajući u obzir pacijente koji na početku modela imaju 65 godina starosti te 2% rizika od KVB i 0,98% rizika od zatajenja rada srca. Model je proveden zasebno za žene i za muškarce. Godišnje povećanje rizika od KVB za muškarce iznosi 0,03%, a za žene 0,008%. Za godišnje povećanje rizika od zatajenja rada srca u modelu su pretpostavljene dvije različite vrijednosti (0,01% i 0,1%) te je provedena zasebna analiza za svaku od vrijednosti.

Cilj je rada procijeniti i usporediti cijene i učinkovitost različitih skupina lijekova u odnosu na odabir ne korištenja lijekova (BI). Model se temelji na liječenju nekomplicirane hipertenzije koja se može liječiti jednom od slijedećih terapijskih opcija:

1. D (liječenje diureticima – tiazidi)
2. C (liječenje BKK)

3. B (liječenje BB)
4. A (liječenje ACEI/ARB)

Ukupno je analizirano deset Markovljevih modela (pet za žene i pet za muškarce). Svaki od navedenih deset Markovljevih modela započeo je s drugom stohastičkom matricom koja se zatim nastavila mijenjati u svakom koraku procesa sa starenjem pacijenata. Ako se koristio lijek te su vjerojatnosti (kao i vjerojatnosti iz stanja ZDRAVLJE u stanja MI, ZS i MU) pomnožene s odgovarajućim faktorima.

Korištena je simulacija na kohorti od 1000 pacijenata u 35 koraka pri čemu su u svakom koraku određeni udjeli pacijenata prešli u druga stanja (ili ostali u istom stanju), kako je definirano modelom.
Za svaku je promatranu skupinu simulacija provedena samo jednom (u ovoj metodi nema potrebe za više ponavljanja jer bi svaka simulacija dala identičan rezultat). Model je deterministički (u svakoj simulaciji dobije se isti ishod).

Za svaki od analiziranih 10 modela izračunat je ukupni QALY i ukupni troškovi. QALY je izračunat kao suma QALY vrijednosti za svaki korak (godinu) modela, dok je ukupna cijena izračunata kao suma cijene odabranog lijeka i cijena liječenja. Ukupno dobiven QALY odnosi se na ukupnih 35g koje pacijent provede u modelu (od 65. godine do 100. godine života pacijenta) – QALY je u relaciji sa ukupnim troškovima za sve navedene godine. Na cijene lijekova primijenjeno je diskontiranje po godišnjoj stopi od 3%.

4.4.1. Izračun vjerojatnosti

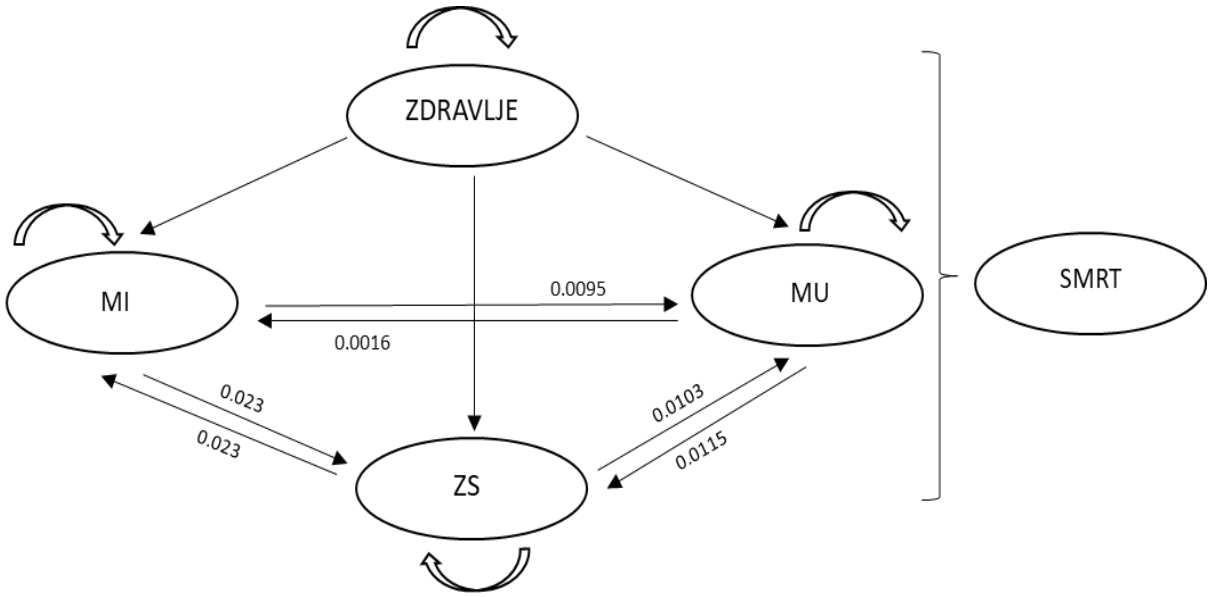
Kao što je prethodno napomenuto, istraživanje je provedeno s početnom vjerojatnošću rizika od KVB od 2%, i rizikom od zatajenja srca od 0,98%. Tranzicijske vjerojatnosti za stanja MI, ZS i MU, točnije vjerojatnosti prijelaza iz svakog od ta tri stanja u preostala dva, dobivena su prema podacima iz literature (88-94).

Sažeti prikaz vjerojatnosti prijelaza nalazi se u tablici 7 (vjerojatnosti su iste i za muškarce i za žene) (88-94).

Tablica 7. Tranzicijske vjerojatnosti za stanja MI, ZS i S (prema literaturnim podacima) (89, 93-94)

	ZAVRŠNO STANJE			
POČETNO STANJE		MI	ZS	MU
	MI		0,0230	0,0095
	ZS	0,0230		0,0103
	MU	0,0016	0,0115	

Dijagram zdravstvenih stanja u Markovljevom modelu s prijelaznim vjerojatnostima za BI prikazuje slika 16, a prikazane vjerojatnosti odnose se na BI (za žene i za muškarce). U ostalim modelima (ostale opcije liječenja, tj. B, C, A) vjerojatnosti se množe s odgovarajućim faktorima.



Slika 16. Prikaz Markovljevog modela s prijelaznim vjerojatnostima za BI

Vjerojatnosti prijelaza iz stanja MI, ZS i MU u stanje SMRT se razlikuju kod muškaraca i žena i prema literaturnim podacima (93, 89) prikazane su u tablici 9.

Tablica 8. Vjerojatnosti prijelaza iz stanja MI, ZS i MU u stanje SMRT za muškarce i žene (93, 89)

	Muškarci	Žene
MI	0,0258	0,0217
ZS	0,0768	0,0727
MU	0,3548	0,3507

Vjerojatnosti prijelaza iz stanja ZDRAVLJE u sva ostala stanja određuju se pomoću vrijednosti prikazanih u tablici 9 i tablici 10, a koje prikazuju distribuciju primarnih kardiovaskularnih događaja kod muškaraca i kod žena u odnosu na godine života. Godišnji rast vjerojatnosti primarnih kardiovaskularnih događaja prema dobi iz tablice 10 i tablice 11 procijenjen je na 0,03% godišnje za muškarce i 0,008% godišnje za žene sukladno literaturnim podacima (95).

Tablica 9. Distribucija primarnih kardiovaskularnih događaja kod muškaraca ovisno o dobi

Godine	MI	MU	KVB SMRT	UKUPNO
65-74	0,173	0,270	0,557	1,000
75-84	0,161	0,343	0,496	1,000
85+	0,186	0,351	0,463	1,000

Tablica 10. Distribucija primarnih kardiovaskularnih događaja kod žena ovisno o dobi

Godine	MI	MU	KVB SMRT	UKUPNO
65-74	0,121	0,382	0,497	1,000
75-84	0,102	0,464	0,434	1,000
85+	0,100	0,501	0,399	1,000

Vjerojatnosti iz tablice 9 i tablice 10 množe se s godišnjim rizikom od KVB (2% za 65. godinu života te s povećanjem za svaku narednu godinu) kako bi se dobila tranzicijska vjerojatnost iz ZDRAVLJE (zdravog stanja) u MI (infarkt miokarda) i MU (moždani udar). Isto vrijedi i za tranziciju iz stanja ZDRAVLJE u stanje SMRT, međutim na tu vjerojatnost se pribraja i smrt

kojoj KVB nisu uzrok. Podaci vjerojatnosti smrti kojoj nisu uzrok kardiovaskularni događaji nalaze se u tablici 11 (91-92, 96-97).

Tablica 11. Vjerojatnosti smrti kojoj nisu uzrok kardiovaskularni događaji

Godina	Muškarci	Žene
65	0,0148	0,0107
75	0,0318	0,0241
85	0,0517	0,0465

S ciljem dobivanja vjerojatnosti za sve godine života (od 65. i dalje) potrebno je odrediti eksponencijalne „*proportional rate growth or decrease*“ funkcije koristeći odgovarajuće vrijednosti iz tablice 11 za muškarce i za žene. Rizici od smrti za koju nisu odgovorne KVB za godine života 65, 75 i 85 odgovaraju navedenim vrijednostima iz tablice 11, a za sve ostale godine ti rizici odgovaraju vrijednostima prema spomenutim funkcijama. Te se vrijednosti koriste za izračun rizika od smrti za koju nisu odgovorne KVB u odnosu na godinu života u svakom koraku modela.

Za vjerojatnost pojavljivanja novog infarkta miokarda kod pacijenata koji su već u MI stanju (bez korištenja lijekova) koristi se vrijednost 0,0721 (za muškarce i za žene) (89).

Sve spomenute vjerojatnosti odnose se na BI opciju, odnosno bez primjene lijekova. Zato na početku modela, ako je odabrana jedna od D, C, B ili A metoda primjene lijekova, sve navedene tranzicijske vjerojatnosti množe se s pripadnim koeficijentom za odabrani lijek. Ti koeficijenti izvedeni su u odnosu na BI metodu iz meta-analiza različitih prethodno objavljenih usporednih studija (90-92), a prikazani su u tablici 12.

Tablica 12. Koeficijenti umnoška tranzicijskih vjerojatnosti ovisno o terapijskoj opciji

	D	C	B	A
MI	0,780	0,796	0,855	0,850
ZS	0,530	0,731	0,761	0,650
MU	0,690	0,656	0,851	0,690
SMRT	0,910	0,883	0,939	0,900

Vjerojatnosti da pacijent ostane u stanju u kojem se nalazio u prethodnom koraku računa se koristeći pretpostavku da je za svako stanje suma svih vjerojatnosti prijelaza u preostala stanja 100%.

Opisani postupak daje potrebne tranzicijske vjerojatnosti za Markovljev model. Na početku modela promatra se kohortu od 1000 pacijenata u stanju ZDRAVLJE, s povišenim krvnim tlakom, 65 godina starosti, za koju se pretpostavlja da ima 2% rizika od KVB te 0.98% rizika od zatajenja rada srca, sukladno dostupnim literaturnim podacima (89). Jedan korak modela predstavlja jednu godinu života. Model obuhvaća 35 koraka (godina). Pomoću prethodno navedenih tranzicijskih vjerojatnosti (89, 93-94), za svaki novi korak, tj. godinu života definira se koliko pacijenata se nalazi u svakom stanju Markovljevog modela (ZDRAVLJE, MI, MU, ZS, SMRT). Osim pretpostavke da se iz stanja SMRT ne prelazi u druga stanja, pretpostavlja se i da jednom kad napusti stanje ZDRAVLJE, pacijent se više ne može vratiti u njega. Također, budući da se rizici od bolesti i smrti povećavaju s godinama, u svakom slijedećem koraku vjerojatnosti prijelaza iz stanja ZDRAVLJE u ostala stanja se mijenjaju, dok ostale vjerojatnosti prijelaza između pojedinih stanja ostaju iste (tablica 7). Godišnji porast rizika od KVB iznosi 0,03% za muškarce i 0,008% za žene, sukladno literaturnim podacima (95). Budući da nije dostupan literaturni podatak o godišnjem porastu rizika od zatajenja srca, u izračun su uzete vrijednosti u kojima on iznosi 0,1% i 0,01%, te su prikazani rezultati sa obje navedene vrijednosti.
Također, prikazani su rezultati sa i bez uključenih troškova rehabilitacije, budući da u Hrvatskoj nisu svi pacijenti sa akutnim infarktom miokarda i cerebralnog infarkta uključeni u program rehabilitacije u specijaliziranim bolnicama, a troškovi rehabilitacije predstavljaju značajan financijski iznos u ukupnim troškovima.

4.4.2. Izračun QALY-ja (godine kvalitetnog života)

Mjera ishoda korištena u analizi je kvaliteti prilagođena godina života (QALY). Za izračun QALY vrijednosti, potrebno je svakom stanju i svakoj godini života pridružiti probitak.

Zbog nedostupnosti vrijednosti probitaka u Hrvatskoj, podaci o probicima dobiveni su iz literaturnih podataka (89). Koeficijenti korisnosti za svako stanje bolesti prikazano u Markovljevom modelu prikazani su u tablici 13.

U tablici 13. stanje „MI“ predstavlja godinu u kojoj se dogodio infarkt miokarda. „Stanje nakon MI“ predstavlja naredne godine u kojima pacijent nije prešao u jedno od drugih stanja, ali nije ni doživio novi infarkt miokarda. Ako bi pacijent doživio novi infarkt miokarda, onda se za tu godinu opet uzima QALY vrijednost za „MI“ stanje.

Tablica 13. Koeficijenti korisnosti za stanja bolesti prikazana u Markovljevom modelu

Stanje	Korisnost
ZDRAVLJE	1
MI	0,76
Stanje nakon MI	0,88
MU	0,63
ZS	0,71
SMRT	0

Koeficijenti korisnosti međusobno se množe kako bi se dobio koeficijent korisnosti za određenu kombinaciju stanja i godine života. U tablici 14 prikazani su podaci o koeficijentima korisnosti ovisno o godini života. Budući da pacijenti obuhvaćeni istraživanjem u modelu imaju 65 godina i više, u izračunu su korištene vrijednosti iz posljednja dva retka, odnosno koeficijenti korisnosti za dobnu skupinu 65 – 74 te dobnu skupinu pacijenata starijih od 75 godina (90). Ukupni QALY izračunava se kao zbroj QALY-a za svaki ciklus (godinu) u svakom od modela.

Tablica 14. Koeficijenti korisnosti ovisno o godini života

Godina	Korisnost
45-54	0.85
55-64	0.79
65-74	0.78
75+	0.73

Opisani Markovljev model proveden je za muškarce i za žene te za svaku od pet metoda liječenja, što ukupno daje 10 modela. Za svaki model izračunat je ukupni QALY i ukupna cijena. QALY je izračunat kao suma QALY vrijednosti za svaki korak (godinu) modela, dok je ukupna cijena izračunata kao suma cijene odabranog lijeka i cijena liječenja. Na cijene lijekova primijenjeno je diskontiranje po godišnjoj stopi od 3%. Rezultati su prikazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) svih istraženih scenarija, u usporedbi s opcijom BI.

4.5. Troškovi pojedinih stadija bolesti prikazanih u Markovljevom modelu

Istraživanje troškova liječenja tri stanja navedena u Markovljevom modelu: akutni infarkt miokarda, moždani udar i srčano zatajenje, obuhvatilo je zbroj troškova na slijedećim razinama:

1. bolničke zdravstvene zaštite,

2. primarne zdravstvene zaštite,

3. troškove rehabilitacije u specijalnim bolnicama za dijagnoze akutni infarkt miokarda i cerebralni infarkt.

Troškovi liječenja stanja navedenih u Markovljevom modelu predstavljaju zbroj navedenih troškova, jer se pretpostavlja se pacijent koji se nalazi u nekom od stanja bolesti opisanih u Markovljevom modelu, nakon zbrinjavanja u stacionarnoj ustanovi (troškovi bolničke zdravstvene zaštite), odlazi na rehabilitaciju u specijalne bolnice za dijagnoze akutni infarkt miokarda i cerebralni infarkt (troškovi rehabilitacije), te biva zbrinjavan u ordinaciji izabranog liječnika obiteljske medicine (troškovi primarne zdravstvene zaštite). Svi navedeni troškovi odnose se na ukupnih 35g koje pacijent provede u modelu (od 65. godine do 100.godine života pacijenta), i u prikazu rezultata istraživanja u relaciji su sa QALY-jem koji je izračunat za isto razdoblje.

4.5.1. Troškovi na razini bolničke zdravstvene zaštite

U Hrvatskoj je za plaćanje liječenja akutnih ležećih bolničkih bolesnika uvedena klasifikacija koja se zasniva na sustavu koji je razvio tim sa Sveučilišta Yale pod nazivom *Diagnosis Related Groups* (DRG), a u nas su to dijagnostičko-terapijske skupine (DTS). Osnovna ideja plaćanja po DTS-u je plaćanje po epizodi, pri čemu je epizoda razdoblje od prijema do otpusta iz bolnice, a trajanje može varirati. Može biti jedan ili mnogo dana, a svi troškovi nastali u tom razdoblju uključeni su u cijenu. Navedeno znači da je sva zdravstvena zaštita uključena u epizodu i da postoji samo jedno plaćanje za epizodu te se ovaj pristup obično naziva plaćanje "po slučaju" i koristi se u svim zemljama Europske unije.

Tako je u analiziranom slučaju, a sukladno članku 102. Odluke o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja (Narodne novine 56/2017), utvrđena cijena zdravstvene zaštite bolesnika oboljelih od akutnih bolesti u bolničkim zdravstvenim ustanovama koji imaju sličnu bolničku potrošnju i slične kliničke osobitosti primjenom DTS-a:

a) Akutni infarkt miokarda – šifra DTS postupka: F41B; koeficijent 1,40
b) Moždani udar – šifra DTS postupka: B70C; koeficijent 0,84
c) Zatajivanje srca – šifra DTS postupka: F62B; koeficijent 0,49

Sukladno članku 103. navedene Odluke, osnovna vrijednost kojom se množe koeficijenti za DTS utvrđena je u iznosu od 7.500,00 kuna i kao takva je korištena u izračunu.

4.5.2. Troškovi na razini primarne zdravstvene zaštite

Na razini primarne zdravstvene zaštite istraživanje je provedeno u ordinacijama opće (obiteljske) medicine koje su u sastavu Doma zdravlja Primorsko-goranske županije putem sustava Medicus.net (informatička podrška koja evidentira i obrađuje sve postupke provedene u liječničkoj ordinaciji). U istraživanje je uključena 71 ordinacija obiteljske medicine.
Obuhvaćeni su pacijenti kojima je u veljači, svibnju i listopadu 2017. godine prvi puta dijagnosticirana jedna od slijedećih dijagnoza prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (98):

a) Akutni infarkt miokarda:
- I21 – Akutni infarkt miokarda
- I21.0 – Akutni transmuralni infarkt prednje stijenke miokarda
- I21.1 – Akutni transmuralni infarkt donje stijenke miokarda
- I21.2 – Akutni transmuralni infarkt miokarda ostalih lokalizacija
- I21.3 – Akutni transmuralni infarkt miokarda nespecificirane lokalizacije
- I21.4 – Akutni subendokardijalni infarkt miokarda
- I21.9 – Akutni infarkt miokarda, nespecificirani

b) Cerebralni infarkt:
- I63 – Cerebralni infarkt
- I63.0 – Cerebralni infarkt zbog tromboze ekstracerebralnih arterija

- I63.1 – Cerebralni infarkt zbog embolije ekstracerebralnih arterija
- I63.2 – Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenoze ekstracerebralnih arterija
- I63.3 – Cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija
- I63.4 – Cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija
- I63.5 – Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenoze cerebralnih arterija
- I63.6 – Cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih vena, aseptični
- I63.8 – Ostali cerebralni infarkti
- I63.9 – Cerebralni infarkt, neoznačeni

c) Zatajivanje srca:

- I50 – Insuficijencija srca
- I50.0 – Kongestivna insuficijencija srca
- I50.1 – Insuficijencija lijevog ventrikula
- I50.9 – Insuficijencija srca, nespecificirana

Ukupan broj pacijenata obuhvaćenih dijagnozama I21-I21.9 je 537, od čega 409 muškaraca i 128 žena.
Ukupan broj pacijenata obuhvaćenih dijagnozama I63-I63.9 je 291, od čega 191 muškarac i 100 žena.
Ukupan broj pacijenata obuhvaćenih dijagnozama I50-I50.9 je 275, od čega 214 muškaraca i 61 žena.

Za svaku od navedenih podskupina dohvatom iz programa izlistani su svi dijagnostičko-terapijski postupci provedeni u razdoblju od jedne godine nakon nastupa dijagnoze (99). Svakom od provedenih dijagnostičko-terapijskih postupaka pridodana je vrijednost u kunama, sukladno Odluci o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja, prema kojoj je svaki DTP vrednovan s određenim koeficijentom i sukladno tomu plaćen Domu zdravlja od ugovornog osiguravatelja (Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje).

Također, troškovima je pridodan i trošak lijekova propisanih na recept u ordinaciji obiteljske medicine prema podacima evidentiranih realiziranih recepata u ljekarnama. Trošak lijeka je

izračunat sukladno Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje koja je važeća u trenutku propisivanja lijeka (Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, NN 63/2016, 66/2017, 14/2018, Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, NN 12/2017, 53/2017, 99/2017) (100).

Za navedene troškove (DTP i trošak lijekova propisanih na recept) izračunat je prosjek troška po pacijentu.

4.5.3. Troškovi na razini specijaliziranih ustanova

U model je uključen i trošak pacijenata s dijagnozama akutnog infarkta miokarda i cerebralnog infarkta, tj. trošak provedenog rehabilitacijskog postupka u specijaliziranim ustanovama. Za akutni infarkt miokarda kao uzorak uzet je prosječan trošak boravka pacijenta s navedenom dijagnozom u Specijalnoj bolnici Thalassotherapija Opatija, a koja je i Referentni centar Ministarstva zdravlja za rehabilitaciju srčanih bolesnika (rehabilitacija u trajanju od 21 dan na trošak osiguravatelja – HZZO).

Za cerebralni infarkt uzet je prosječan trošak boravka pacijenta s navedenom dijagnozom u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, prema čijim podacima prosječan boravak pacijenta (ovisno o tijeku rehabilitacijskog postupka) iznosi 75 dana.

4.6. Troškovi lijekova u Markovljevom modelu

Troškovi lijekova korišteni za izračun dobiveni su na način da je korištena cijena u eurima (EUR) za jednu DDD najpropisivanijeg lijeka (iz izračuna DDD/1000 stanovnika/dan) iz svake ispitivane podskupine za 2016. godinu:

- Iz skupine D (diuretika, ATK: C03) – indapamid – 0,15 EUR/DDD (najpropisivaniji lijek iz skupine je fursemid, ali aktualne smjernice za liječenje hipertenzije (101) ne preporučuju diuretike Henleove petlje u liječenju hipertenzije)
- Iz skupine C (BKK, ATK: C08) – amlodipin – 0,05 EUR/DDD
- Iz skupine B (BB, ATK: C07) – bisoprolol – 0,22 EUR/DDD
- Iz skupine A (ACEI / ARB, ATK: C09) – ramipril – 0,05 EUR/DDD

4.7. Analiza osjetljivosti

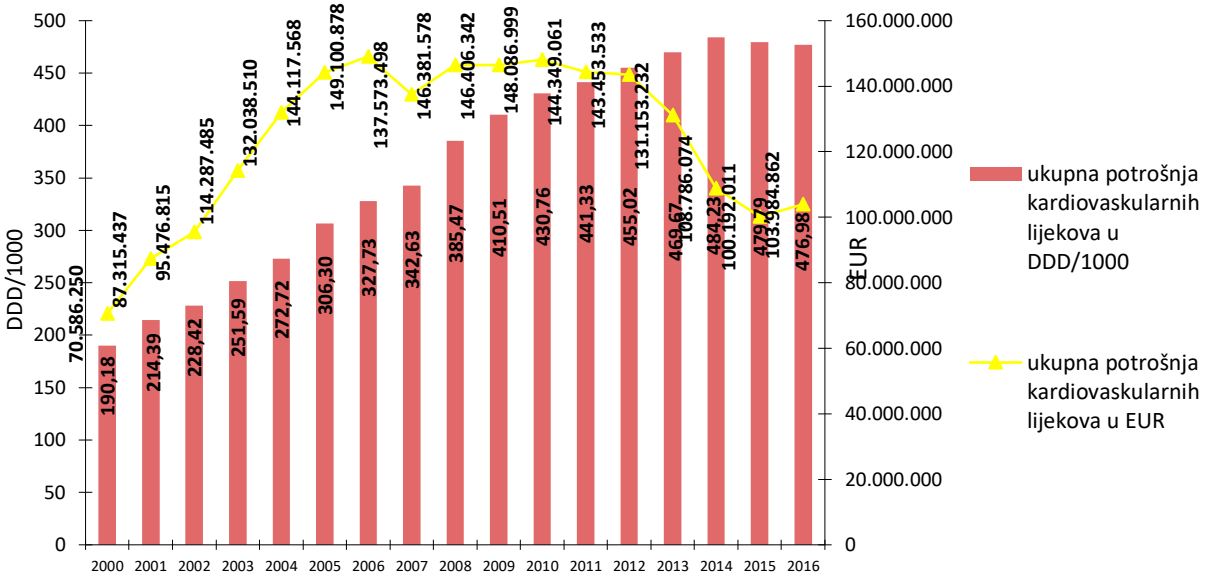
Putem provedene analize osjetljivosti cilj je pokazati kako različite vrijednosti poput troška lijekova, godišnjeg rizika od KVB-a i godišnjeg rizika od ZS te spol utječu na isplativost. Korištene su tri različite razine rizika od KVB (1%, 2%, 3%) i četiri različite razine rizika od ZS (0%, 0,98%, 2%, 3%). Korištene su dvije različite cijene pojedinih lijekova (cijene lijekova na Osnovnoj listi HZZO-a iz 2016. i 2019, godine), a model je zasebno pokrenut za muškarce i za žene.

5. REZULTATI

5.1. Rezultati analize potrošnje lijekova za liječenje KVB

5.1.1. Rezultati analize potrošnje lijekova za liječenje KVB (naturalno i financijski)

Ukupna potrošnja lijekova za liječenje KVB (ATK skupina C) porasla je od 190,18 DDD/1000 u 2000. godini na 484,23 DDD/1000 u 2014. godini, od kada počinje lagani pad na 476,98 DDD/1000 zabilježenih u 2016. godini (slika 17).



Slika 17. Ukupna potrošnja kardiovaskularnih lijekova u Hrvatskoj u DDD/1000 i EUR od 2000. do 2016. godine

U 17-godišnjem razdoblju potrošnja ovih lijekova porasla je 150,81%, dok je financijski izdatak za iste lijekove porastao 47,32% (sa 70,59 milijuna EUR 2000. godine na 103,98 milijuna EUR u 2016. godini), ali je dostigao svoj maksimum u 2006. godine s utrošenih 149,1 milijun EUR (slika 17).

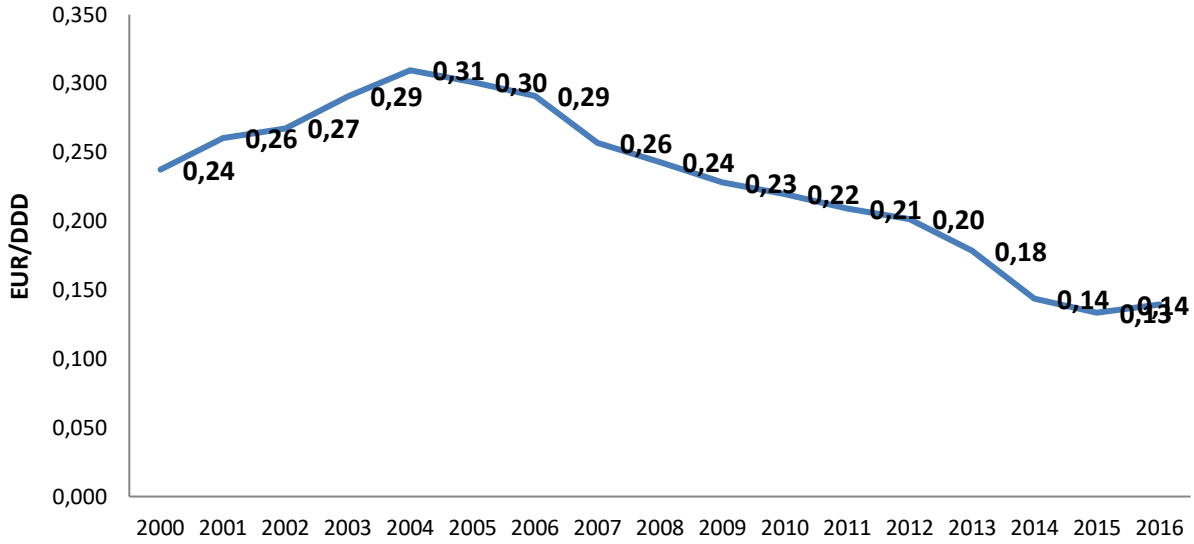
Stopa porasta potrošnje kardiovaskularnih lijekova u razdoblju od 2000. do 2008. godine kretala se u rasponu 1,73% – 6,54% godišnje, što je više od stopa rasta zabilježenih u razdoblju od 2009. do 2013. godine (2,45% – 6,50% godišnje). Godine u kojima je primijećen pad potrošnje bile su 2015. godina (pad od 0,92% u odnosu na prethodnu godinu) i 2016. godina (pad od 0,59% u odnosu na prethodnu godinu).

Godišnje stope rasta ukupnog financijskog izdatka za lijekove za liječenje KVB nisu proporcionalne stopama rasta potrošnje u DDD/1000. Financijski izdatak za ove lijekove rastao je prosječnom stopom rasta od 13,48% godišnje od 2000. do 2006. godine, kada je dosegao maksimalni iznos od 149.100.878 EUR, što predstavlja maksimalni iznos utrošen na lijekove ove skupine u čitavom promatranom razdoblju. Nakon što je 2007. godine zabilježen pad financijskog izdatka u odnosu na prethodnu godinu za 7,73%, ukupno izdvajanje za kardiovaskularne lijekove doseglo je drugi maksimalni iznos 2010. godine, s ukupno utrošenih 148.086.999 EUR. Nakon 2011. godine ukupni iznos počeo je opadati s godišnjom stopom pada od 5,48%, a slab rast zabilježen je samo u 2016. godini u odnosu na prethodnu (utrošeno 103.984.862 EUR).

U istom razdoblju (od 2010. do 2016. godine) zamjetan je porast u propisivanju kardiovaskularnih lijekova u DDD/1000 (od 430,76 DDD/1000 u 2010. godini na 476,98 DDD/1000 u 2016. godini), uz pad financijskih izdvajanja za spomenute lijekove (od 148.086.999 EUR u 2010. godini na 103.984.862 EUR u 2016. godini).

5.1.2. Rezultati analize cijena lijekova za liječenje KVB

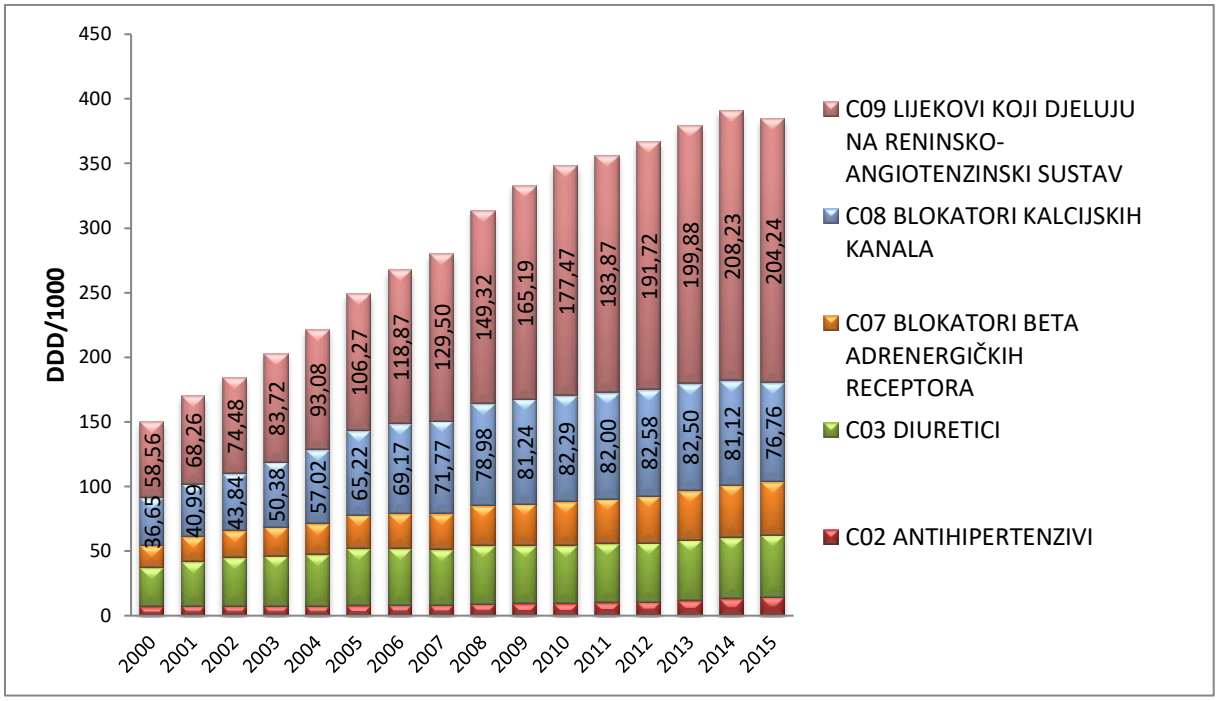
Prosječna cijena za 1 DDD kardiovaskularnih lijekova pala je tijekom promatranog razdoblja s 0,24 EUR/DDD u 2000. godini na 0,14 EUR/DDD u 2016. godini. Povećanje cijene za 1 DDD zabilježeno je u razdoblju od 2000. do 2004. godine (maksimalna vrijednost dostignuta je 2004. godine, kada je cijena 1 DDD-a bila 0,31 EUR), od kada počinje pad cijene prema najnižoj zabilježenoj vrijednosti od 0,13 EUR u 2015. godini, nakon čega slijedi blagi rast na 0,14 EUR/DDD u 2014. godini (slika 18).



Slika 18. Prosječna cijena 1 DDD-a kardiovaskularnih lijekova u Hrvatskoj od 2000. do 2016. godine (EUR)

5.1.3. Rezultati analize potrošnje pojedinih podskupina lijekova za liječenje KVB

Tijekom čitavog ispitivanog razdoblja primjećuje se povećanje propisanih DDD-ova slijedećih podskupina: tiazidski diuretici, antihipertenzivi u užem smislu i BB. Propisivanje BKK kao i propisivanje lijekova koji djeluju na RAS također bilježi povećanje u razdoblju do 2014. godine, odnosno 2015. godine (slika 19).



Slika 19. Propisivanje različitih antihipertenzivnih lijekova u Hrvatskoj od 2000. do 2016. godine

Najpropisivanija podgrupa lijekova tijekom čitavog istraživanog razdoblja bili su C09 (Lijekovi sa djelovanjem na RAS) s 55,56 DDD/1000 propisanih u 2000. godini, iza kojih slijede C08 (BKK) s 36,65 DDD/1000 te C03 (diuretici) s 30,17 DDD/1000 propisanih iste godine. Najveći porast u propisivanju uočava se u propisvanju lijekova s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav i to u razdoblju između 2000. i 2016. godine.

Propisivanje BB poraslo je sa 17,54 DDD/1000 u 2000. godini na 41,68 DDD/1000 u 2016. godini, a u istom razdoblju uočena je i razlika u propisivanju pojedinih lijekova iz navedene podskupine. Uvođenje bisoprolola na tržište 2000. godine i bisoprolola u kombinaciji s diuretikom 2006. godine te nebivolola 2008. godine, rezultiralo je porastom njihovog udjela u propisivanju. Propisivanje atenolola kao najpropisivanijeg BB 2000. godine je u kontinuiranom padu tijekom čitavog promatranog razdoblja, dok su bisoprolol i nebivolol najpropisivaniji BB 2016. godine.

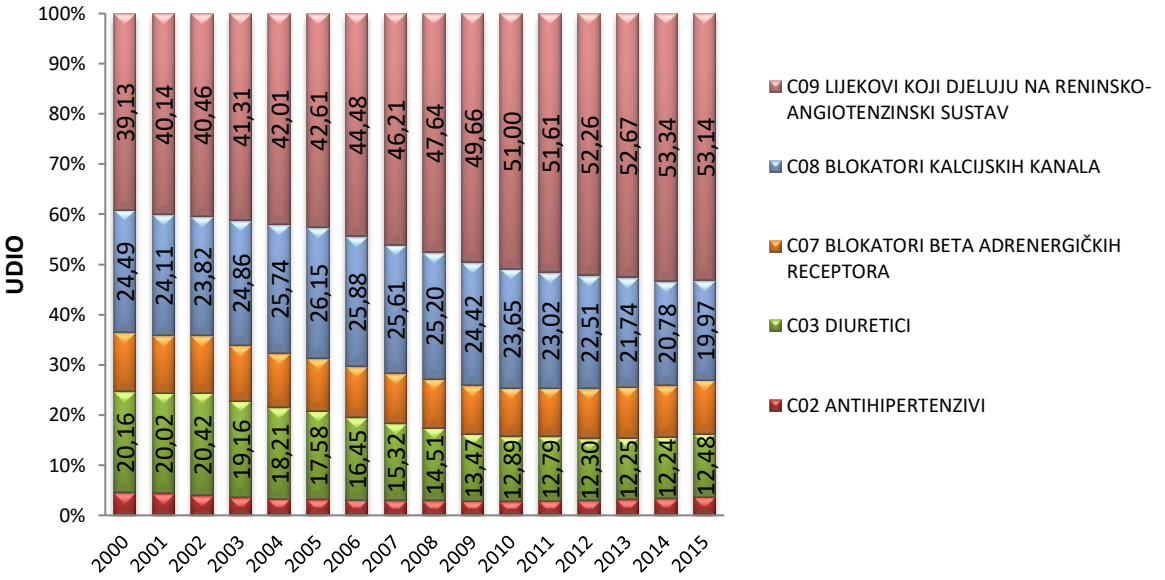
Propisivanje podskupine BKK raslo je od 36,65 DDD/1000 u 2000. godini na 82,58 DDD/1000 u 2012. godini te od tada započinje pad u propisivanju na 70,74 DDD/1000 u 2016. godini. Najpropisivaniji BKK ostao je amlodipin (porast s 12,54 DDD/1000 u 2000. na 54,50 DDD/1000 u 2009.), iako je primjetna stagnacija njegovog propisivanja nakon 2009., i to na

42,83 DDD/1000 u 2016. godini. Lacidipin se na tržištu pojavio 2000. godine te je od tada zabilježen kontinuirani rast njegovog propisivanja, tako da je 2016. postao drugi najpropisivaniji lijek iz podskupine s 14,42 DDD/1000. Lerkanidipin je na tržištu prisutan tek od 2010. godine, a na kraju istraživanog razdoblja bio je treći najpropisivaniji lijek iz podskupine s 10,12 DDD/1000 u 2016. godini.

5.1.4. Rezultati analize praćenja udjela pojedinih podskupina lijekova za liječenje KVB

Tijekom svih promatranih godina, podgrupa s najvećim udjelom u propisivanju među antihipertenzivima lijekovi su koji djeluju na RAS (podskupina C09). Propisivanje im je raslo čak 244,94% u posljednjoj u odnosu na prvu promatranu godinu što predstavlja najveću stopu porasta propisivanja među svim istraživanim podgrupama. Među njima najveći udio u propisivanju zauzima podgrupa ACEI (C09A) koja bilježi porast u propisivanju s 50,39 DDD/1000 u 2000. godini na 99,64 DDD/1000 u 2014. godini, a nakon čega slijedi blagi pad na 88,09 DDD/1000 u 2016 .godini. U podskupini lijekova koji djeluju na RAS (podskupina C09) zabilježene su najveće promjene u propisivanim lijekovima, najvećim dijelom zbog pomaka u propisivanju s ACEI kao monoterapije prema propisivanju ACEI u kombinaciji s diureticima. Podgrupa u kojoj se nalaze ACEI i u kombinaciji sa diureticima (C09B) rasla je čak 856,58% tijekom istraživanog razdoblja. Najpropisivaniji ACEI 2000. godine bio je lizinopril (propisano 37,15 DDD/1000), a u 2016. godini najpropisivaniji je ramipril (propisano 59,44 DDD/1000). Jedina dostupna kombinacija ACEI i diuretika na tržištu 2000. godine bila je kombinacija lizinoprila i diuretika (propisano 7,31 DDD/1000). Među lijekovima koji djeluju na RAS (podskupina C09), najveće stope rasta zabilježene su u podskupini ARB (podskupina C09C), čije je propisivanje raslo s 0,28 DDD/1000 u 2000. godini na 19,44 DDD/1000 u 2016. godini. Predominantni lijekovi koji se propisuju iz ove skupine su losartan i valsartan, kako u monoterapiji tako i u kombinaciji sa diureticima. Tijekom 2013. godine na tržištu se pojavila kombinacija valsartana, amlodipina i hidroklorotiazida, koja je u 2016. godini zabilježila 3,82 DDD/1000, što predstavlja treći najpropisivaniji lijek iz podskupine C09D (antagonisti angiotenzina u kombinacijama).

Neovisno što je ukupno propisivanje svih lijekova za liječenje AH u porastu tijekom istraživanog razdoblja, udio pojedinih podskupina pokazuje značajne izmjene tijekom navedenog perioda. Najznačajniji udio 2000. godine pripadao je lijekovima koji djeluju na RAS (udio od 39,13%), BKK (24,49%) i diureticima (20,16%). Tijekom 17-godišnjeg razdoblja lijekovi koji djeluju na RAS ostali su podskupina s najvećim udjelom u potrošnji, udio je povećan na čak 53,39% u 2016. godini, dok je u istom razdoblju pao udio propisivanja diuretika (C03) s 20,16% u 2000. godini na 12,89 % u 2010. godini, od kada je ostao na približno istoj razini (12,73% udjela u 2016. godini) (slika 20).



Slika 20. Udio različitih podskupina antihipertenzivnih lijekova u Hrvatskoj od 2000. do 2016. godine

5.1.5. Rezultati analize cijena lijekova za liječenje hipertenzije

Uvidom u kretanje cijena pojedinih podskupina lijekova za liječenje hipertenzije tijekom istraživanog razdoblja uočava se da je prosječna cijena za 1 DDD pala u svim podskupinama, izuzev u skupini diuretika, gdje se primjećuje porast od 21,14% i BB gdje je zabilježen porast od 4,60% (tablica 15).

Tablica 15. Prosječne cijene lijekova za liječenje hipertenzije u Hrvatskoj 2000. – 2016.

	Cijena za 1 DDD (EUR)																
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
C02 ANTIHIPERTENZIVI	0,54	0,57	0,58	0,58	0,57	0,51	0,48	0,47	0,46	0,40	0,42	0,42	0,38	0,37	0,27	0,22	0,21
C03 DIURETICI	0,07	0,07	0,07	0,07	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09
C07 BLOKATORI BETA ADRENERGIČKIH RECEPTORA	0,17	0,20	0,23	0,25	0,29	0,31	0,36	0,36	0,33	0,32	0,29	0,25	0,25	0,24	0,20	0,18	0,18
C08 BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA	0,19	0,20	0,23	0,25	0,25	0,24	0,24	0,22	0,19	0,15	0,15	0,14	0,13	0,12	0,10	0,09	0,08
C09 LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA RENINSKO-ANGIOTENZINSKI SUSTAV	0,31	0,34	0,33	0,34	0,35	0,34	0,31	0,26	0,25	0,21	0,20	0,19	0,18	0,16	0,13	0,12	0,13

Tijekom cijelog istraživanog razdoblja najnižu cijenu bilježe diuretici (cijena za 1 DDD iznosila je 0,07 EUR 2000. godine i 0,09 EUR 2016. godine). Na prosječnu cijenu svih lijekova za liječenje hipertenzije najviše je utjecala podskupina lijekova koji djeluju na RAS, budući da volumno predstavljaju skupinu koja zauzima najveći udio u propisivanju. Cijena 1 DDD-a lijekova koji djeluju na RAS 2000. godine bila je 0,31 EUR, uz maksimalni iznos 2004. godine (0,34 EUR), potom slijedi značajni pad, a za 1 DDD lijekova iz ove skupine 2016. godine trebalo je izdvojiti 0,13 EUR.

U podskupini C07 (BB) cijena za 1 DDD porasla je s 0,17 EUR na 0,36 EUR u 2006. godini, nakon čega se primjećuje pad na 0,18 EUR/DDD u 2016. godini. U razdoblju od 2000. do 2006. godine najpropisivaniji lijek u skupini bio je atenolol (raspona cijene između 0,14 EUR/DDD u 2000. godini i 0,10 EUR/DDD u 2016. godini), čije je propisivanje padalo u razdoblju od 2006. do 2016. godine, kada se počinju više propisivati noviji lijekovi s višim prosječnim cijenama; bisoprolol (raspona cijene između 0,19 EUR/DDD u 2000. godini i 0,67 EUR/DDD u 2016. godini), bisoprolol u kombinaciji sa tiazidskim diuretikom (0,23 EUR/DDD u 2000. godini i 0,13 EUR/DDD u 2016. godini) te karvedilol (0,13 EUR/DDD u 2000. godini i 0,33 EUR/DDD u 2016. godini). Prosječna cijena 1 DDD-a lijekova iz skupine BKK bila je 0,19 EUR/DDD 2000. godine i rasla je do 2005. godine, kada je dostigla vrijednost od 0,24 EUR/DDD, nakon čega je uslijedio pad do vrijednosti 0,09 EUR/DDD u 2016. godini.

5.2. Rezultati analize troška i učinkovitosti

Rezultati analize troška i učinkovitosti prikazani su kroz tablične prikaze pri čemu se podaci o razlici u troškovima (Δ TROŠAK) i razlici u QALY-ju (Δ QALY) odnose na usporedbu terapijskih opcija sa BI (engl. *no intervention*). Negativne vrijednosti prikazuju uštedu prilikom liječenja određenim podskupinama antihipertenziva u odnosu na ne-liječenje. Grafički prikazi za svaki pojedini slučaj u sjecište apscise i ordinate postavljaju opciju BI, kako bi na slici bili prikazane vrijednost ukupnog troška i QALY-ja za svaku pojedinu terapijsku opciju (D, B, C, A).

5.2.1. Rezultati za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije i rizik srčanog zatajenja 0,1%

Tablice 16 i 17 prikazuju rezultate analize troška i učinkovitosti za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,1%, za muškarce i za žene.

Tablica 16. Rezultati analize troška i učinkovitosti (muškarci) za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,1%

INTERVENCIJA	QALY	UKUPNI TROŠAK (€)	TROŠAK/QALY (€)	Δ TROŠAK	Δ QALY	ICER
BI	11,65	3.848	330			
D	12,52	3.378	270	-470	0,87	-540
C	12,47	3.608	289	-240	0,82	-293
B	12,12	4.146	342	297	0,47	633
A	12,49	3.489	279	-359	0,84	-428

Tablica 17. Rezultati analize troška i učinkovitosti (žene) za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,1%

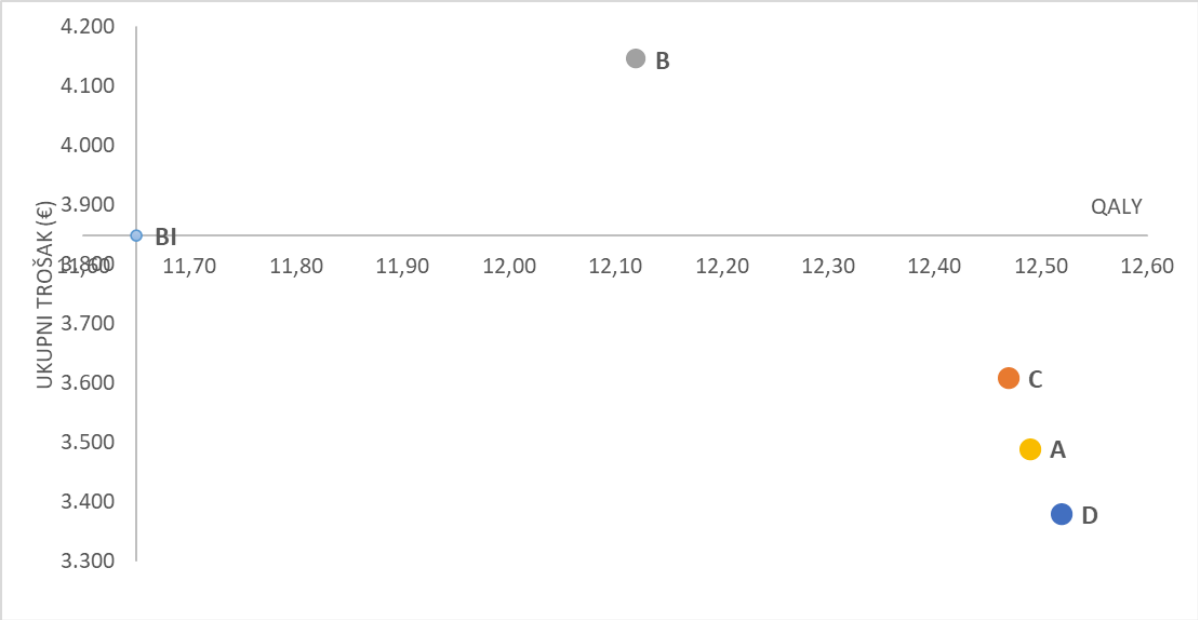
INTERVENCIJA	QALY	UKUPNI TROŠAK (€)	TROŠAK/QALY (€)	Δ TROŠAK	Δ QALY	ICER
BI	12,55	3.923	313			
D	13,58	3.416	252	-506	1,03	-492
C	13,52	3.635	269	-287	0,97	-296
B	13,10	4.208	321	285	0,55	519
A	13,49	3.438	255	-485	0,94	-516

Slijedeći su rezultati iskazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) za 65-godišnje muškarce u usporedbi s BI, a sukladno izračunu Markovljevog modela za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije i ZS rizikom od 0,1% (tablica 16): liječenje AH s D rezultiralo je povećanjem od 0,87 QALY-a i uštedom od 470 EUR. Liječenje s C rezultiralo je povećanjem od 0,82 QALY-a i s 240 EUR uštede, dok je liječenje s A rezultiralo povećanjem od 0,84 QALY-a i s 359 EUR uštede. Liječenje s B rezultiralo je povećanjem od 0,47 QALY-a, ali uz dodatne troškove od 297 EUR.

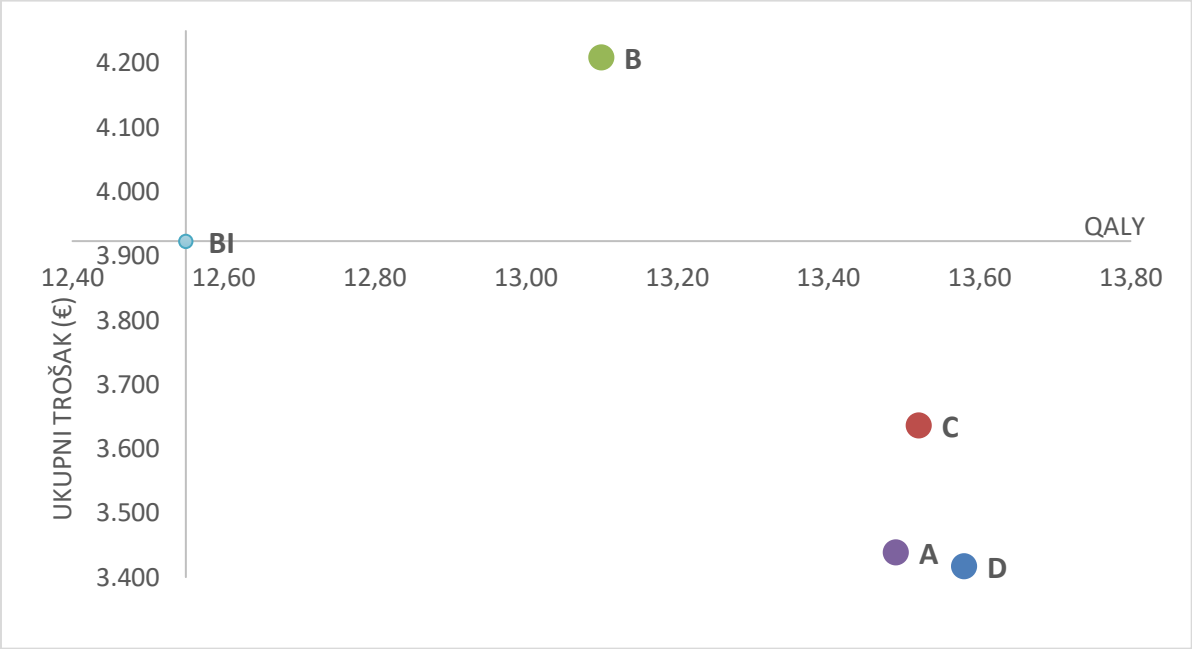
Rezultati su iskazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) za žene u dobi od 65 godina u usporedbi s BI, sukladno izračunu Markovljevog modela (tablica 17): liječenje AH s D rezultiralo je povećanjem od 1,03 QALY-a i uštedom od 506 EUR. Liječenje s C rezultiralo je povećanjem od 0,97 QALY-a i uštedom od 287 EUR, dok je liječenje s A rezultiralo povećanjem od 0,94 QALY-a i uštedom od 485 EUR. Liječenje s B rezultiralo je povećanjem od 0,55 QALY-a, ali uz dodatne troškove od 285 EUR.

Na slikama 21 i 22 grafički su prikazani rezultati analize troška i učinkovitosti zasebno za muškarce i žene, za sve uključene terapijske strategije (BI, B, C, D, A), za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije i ZS rizikom od 0,1%.
Ukupni troškovi u EUR prikazani su na osi y, dok je izračunati QALY pojedinih strategija prikazan na osi x. Podatak o ukupnim troškovima i QALY-ju za BI postavljen je u presjek osi x i y. Sukladno prikazanom potvrđeno je da je liječenje D, C, A i B bilo učinkovitije od BI za muškarce i za žene. Kako područje iznad osi x predstavlja povećanje troškova, a područje desno

od osi y ukazuje na poboljšani klinički ishod u odnosu na BI, uočava se da je B učinkovitiji od BI, ali i skuplji od BI opcije.



Slika 21. Grafički prikaz analize troška i učinkovitosti (muškarci) za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,1%



Slika 22. Grafički prikaz analize troška i učinkovitosti (žene) za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,1%

5.2.2. Rezultati za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije i rizik srčanog zatajenja 0,1%

Tablice 18 i 19 prikazuju rezultate analize troška i učinkovitosti za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,1%, za muškarce i za žene.

Tablica 18. Rezultati analize troška i učinkovitosti (muškarci) za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,1%

INTERVENCIJA	QALY	UKUPNI TROŠAK (€)	TROŠAK/QALY (€)	Δ TROŠAK	Δ QALY	ICER
BI	11,65	8.039	690			
D	12,52	6.733	538	-1.306	0,87	-1.502
C	12,47	7.153	574	-886	0,82	-1.081
B	12,12	7.922	654	-118	0,47	-251
A	12,49	7.095	568	-944	0,84	-1.124

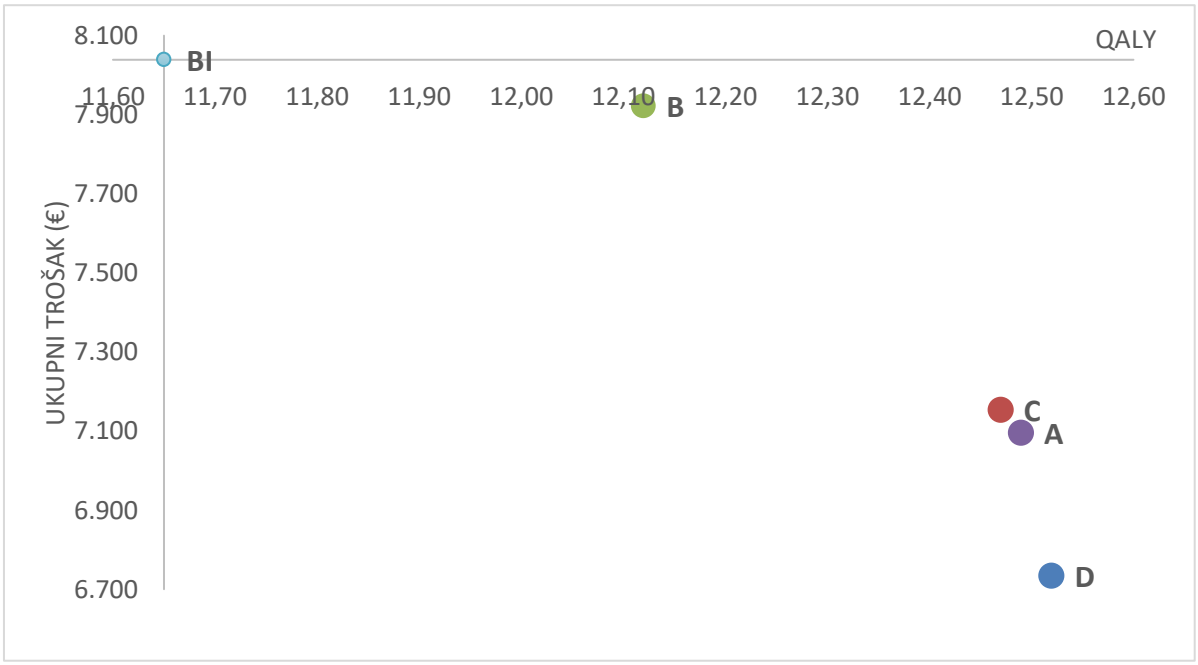
Tablica 19. Rezultati analize troška i učinkovitosti (žene) za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,1%

INTERVENCIJA	QALY	UKUPNI TROŠAK (€)	TROŠAK/QALY (€)	Δ TROŠAK	Δ QALY	ICER
BI	12,55	8.450	673			
D	13,58	7.077	521	-1.374	1,03	-1.334
C	13,52	7.322	542	-1.128	0,97	-1.163
B	13,10	8.355	638	-96	0,55	-174
A	13,49	7.255	538	-1.195	0,94	-1.272

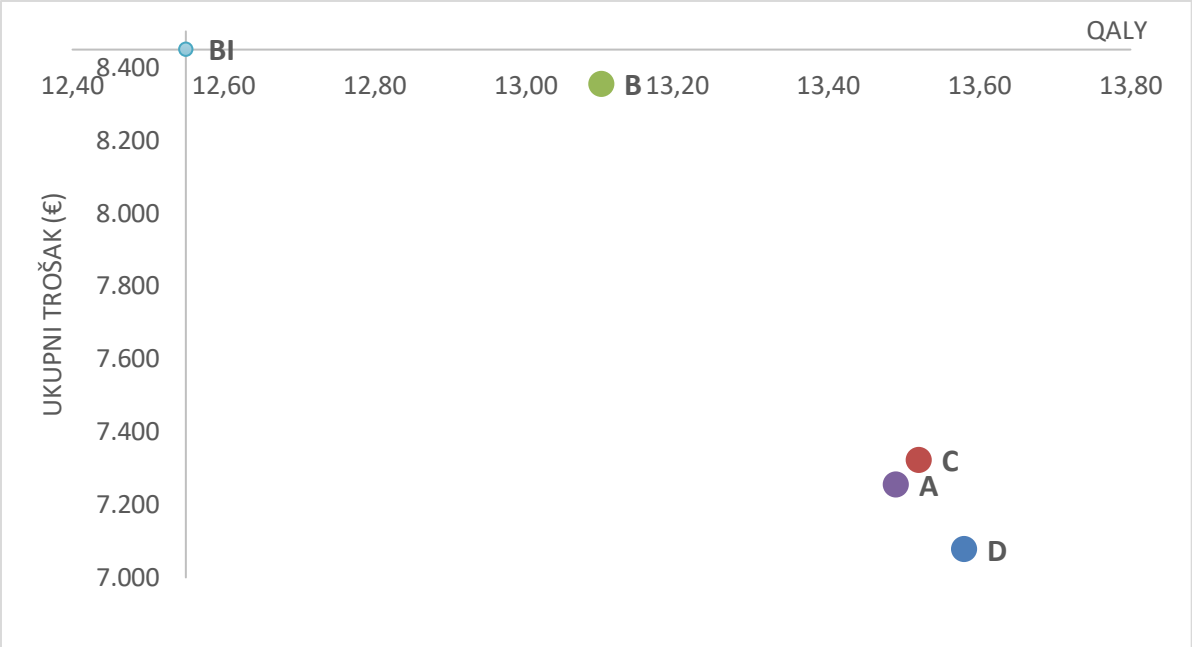
Slijedeći su rezultati iskazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) za 65-godišnje muškarce u usporedbi s BI, a sukladno izračunu Markovljevog modela za slučaj sa uključenim troškovima rehabilitacije i ZS rizikom od 0,1% (tablica 18): liječenje AH s D rezultiralo je povećanjem od 0,87 QALY-a i uštedom od 1306 EUR. Liječenje s C rezultiralo je povećanjem od 0,82 QALY-a i s 886 EUR uštede, dok je liječenje s A rezultiralo povećanjem od 0,84 QALY-a i s 944 EUR uštede, a liječenje s B rezultiralo je povećanjem od 0,47 QALY-a i s 118 EUR uštede.

Rezultati su iskazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) za žene u dobi od 65 godina u usporedbi s BI, sukladno izračunu Markovljevog modela (tablica 19): liječenje AH s D rezultiralo je povećanjem od 1,03 QALY-a i uštedom od 1374 EUR. Liječenje s C rezultiralo je povećanjem od 0,97 QALY-a i uštedom od 1128 EUR, dok je liječenje sa A rezultiralo povećanjem od 0,94 QALY-a i uštedom od 11955 EUR, a liječenje s B rezultiralo je povećanjem od 0,55 QALY-a i s 96 EUR uštede.

Na slikama 23 i 24 grafički su prikazani rezultati analize troška i učinkovitosti zasebno za muškarce i za žene, za sve uključene terapijske strategije (NI, B, C, D, A), za slučaj sa uključenim troškova rehabilitacije i ZS rizikom od 0,1%.
Ukupni troškovi u EUR prikazani su na osi y, dok je izračunati QALY pojedinih strategija prikazan na osi x. Podatak o ukupnim troškovima i QALY-ju za BI postavljen je u presjek osi x i y. Grafički prikaz pokazuje da je liječenje svim terapijskim opcijama (D, C, A i B) bilo učinkovitije od BI opcije i za muškarce i za žene.



Slika 23. Grafički prikaz analize troška i učinkovitosti (muškarci) za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,1%



Slika 24. Grafički prikaz analize troška i učinkovitosti (žene) za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,1%

5.2.3. Rezultati za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije i rizik srčanog zatajenja 0,01%

Tablice 20 i 21 prikazuju rezultate analize troška i učinkovitosti za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,01%, za muškarce i žene.

Tablica 20. Rezultati analize troška i učinkovitosti (muškarci) za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,01%

INTERVENCIJA	QALY	UKUPNI TROŠAK (€)	TROŠAK/QALY (€)	Δ TROŠAK	Δ QALY	ICER
BI	11,95	3.032	254			
D	12,71	2.808	221	-224	0,76	-294
C	12,69	2.848	224	-184	0,74	-248
B	12,35	3.380	274	349	0,40	872
A	12,64	2.721	215	-311	0,69	-450

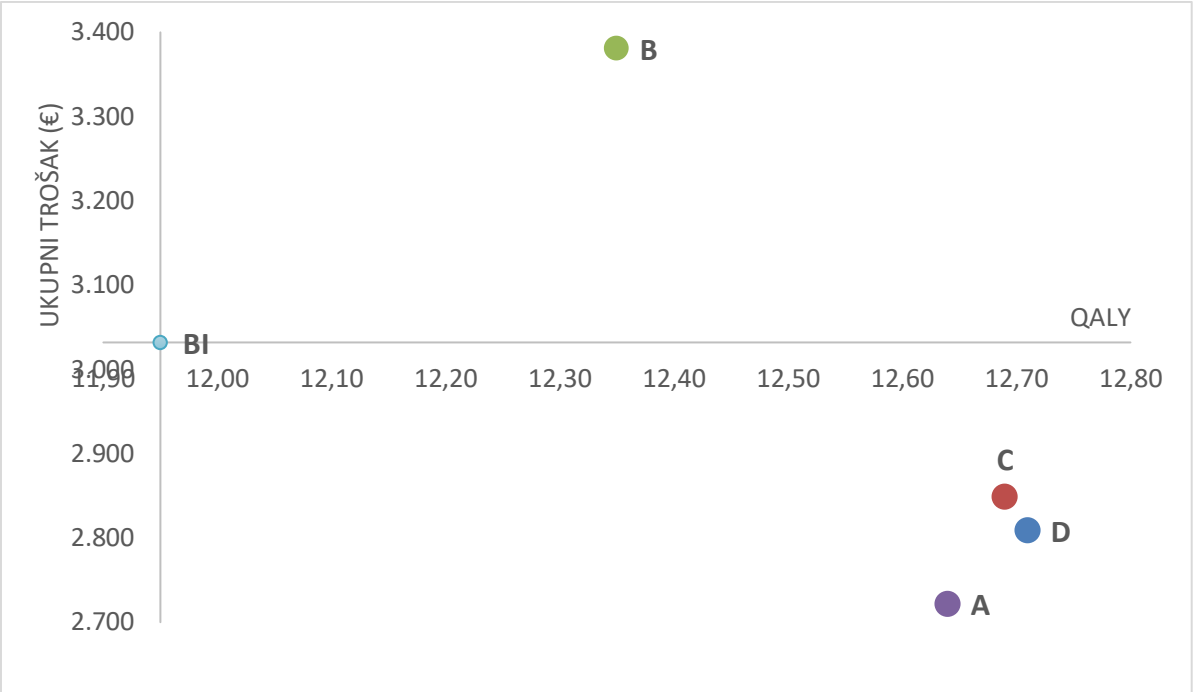
Tablica 21. Rezultati analize troška i učinkovitosti (žene) za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,01%

INTERVENCIJA	QALY	UKUPNI TROŠAK (€)	TROŠAK/QALY (€)	Δ TROŠAK	Δ QALY	ICER
BI	12,88	2.931	228			
D	13,81	2.712	196	-218	0,93	-235
C	13,77	2.782	202	-148	0,89	-167
B	13,36	3.354	251	423	0,48	881
A	13,74	2.628	191	-303	0,86	-352

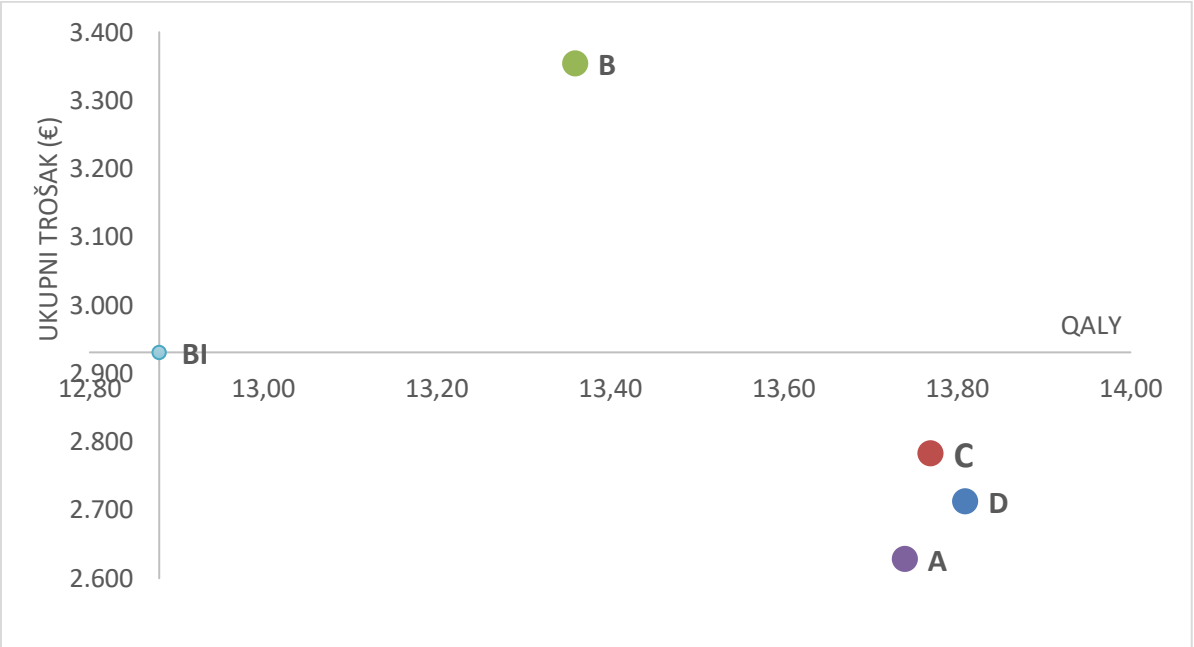
Slijedeći su rezultati iskazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) za 65-godišnje muškarce u usporedbi s BI, a sukladno izračunu Markovljevog modela za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije i ZS rizikom od 0,01% (tablica 20): liječenje AH s D je rezultiralo povećanjem od 0,76 QALY-a i uštedom od 224 EUR. Liječenje sa C rezultiralo je povećanjem od 0,74 QALY-a i s 184 EUR uštede, dok je liječenje s A rezultiralo povećanjem od 0,69 QALY-a i s 311 EUR uštede. Liječenje s B rezultiralo je povećanjem od 0,40 QALY-a, ali uz dodatne troškove od 349 EUR.

Rezultati su iskazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) za žene u dobi od 65 godina u usporedbi s BI, sukladno izračunu Markovljevog modela (tablica 21): liječenje AH s D je rezultiralo povećanjem od 0,93 QALY-a i uštedom od 218 EUR. Liječenje s C rezultiralo je povećanjem od 0,89 QALY-a i uštedom od 148 EUR, dok je liječenje s A rezultiralo povećanjem od 0,86 QALY-a i uštedom od 303 EUR. Liječenje s B rezultiralo je povećanjem od 0,48 QALY-a, ali uz dodatne troškove od 423 EUR.

Na slikama 25 i 26 grafički su prikazani rezultati analize troška i učinkovitosti zasebno za muškarce i za žene, za sve uključene terapijske strategije (BI, B, C, D, A), za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije i ZS rizikom od 0,01%.
Ukupni troškovi u EUR prikazani su na osi y, dok je izračunati QALY pojedinih strategija prikazan na osi x. Podatak o ukupnim troškovima i QALY-ju za BI postavljen je u presjek osi x i y. I za muškarce i za žene, grafički prikaz pokazuje da je liječenje D, C, A i B bilo učinkovitije od BI. Kako područje iznad osi x predstavlja povećanje troškova, a područje desno od osi y ukazuje na poboljšani klinički ishod u odnosu na BI, uočava se da je B učinkovitiji od BI, ali i skuplji od BI opcije.



Slika 25. Grafički prikaz analize troška i učinkovitosti (muškarci) za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,01%



Slika 26. Grafički prikaz analize troška i učinkovitosti (žene) za slučaj bez uključenih troškova rehabilitacije, ZS rizik 0,01%

5.2.4. Rezultati za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije i rizik srčanog zatajenja 0,01%

Tablice 22 i 23 prikazuju rezultate analize troška i učinkovitosti za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,01%, za muškarce i za žene.

Tablica 22. Rezultati analize troška i učinkovitosti (muškarci) za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,01%

INTERVENCIJA	QALY	UKUPNI TROŠAK (€)	TROŠAK/QALY (€)	Δ TROŠAK	Δ QALY	ICER
BI	11,95	6.961	582			
D	12,71	6.075	478	-886	0,76	-1.166
C	12,69	6.193	488	-767	0,74	-1.037
B	12,35	7.001	567	41	0,40	102
A	12,64	6.126	485	-834	0,69	-1.209

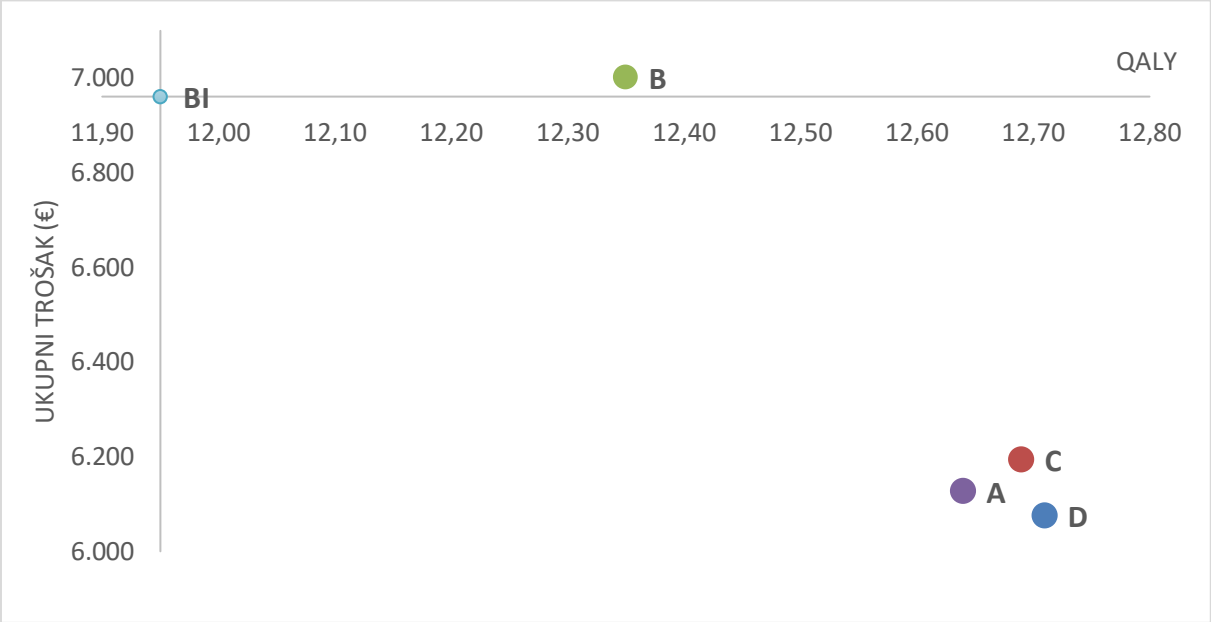
Tablica 23. Rezultati analize troška i učinkovitosti (žene) za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,01%

INTERVENCIJA	QALY	UKUPNI TROŠAK (€)	TROŠAK/QALY (€)	Δ TROŠAK	Δ QALY	ICER
BI	12,88	7.214	560			
D	13,81	6.226	451	-987	0,93	-1.062
C	13,77	6.358	462	-855	0,89	-961
B	13,36	7.361	551	148	0,48	308
A	13,74	6.223	453	-991	0,86	-1.152

Slijedeći su rezultati iskazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) za 65-godišnje muškarce u usporedbi s BI, a sukladno izračunu Markovljevog modela za slučaj sa uključenim troškovima rehabilitacije i ZS rizikom od 0,01% (tablica 22): liječenje AH s D rezultiralo je povećanjem od 0,76 QALY-a i uštedom od 886 EUR. Liječenje sa C rezultiralo je povećanjem od 0,74 QALY-a i s 767 EUR uštede, dok je liječenje s A rezultiralo povećanjem od 0,69 QALY-a i s 834 EUR uštede. Liječenje s B rezultiralo je povećanjem od 0,40 QALY-a, ali uz dodatne troškove od 41 EUR.

Rezultati su iskazani kao razlika u troškovima (EUR) i razlika u godinama kvalitetnog života (QALY) za žene u dobi od 65 godina u usporedbi s BI, sukladno izračunu Markovljevog modela (tablica 23): liječenje AH s D rezultiralo je povećanjem od 0,93 QALY-a i uštedom od 987 EUR. Liječenje sa C rezultiralo je povećanjem od 0,89 QALY-a i uštedom od 855 EUR, dok je liječenje sa A rezultiralo povećanjem od 0,86 QALY-a i uštedom od 991 EUR. Liječenje s B rezultiralo je povećanjem od 0,48 QALY-a, ali uz dodatne troškove od 148 EUR.

Na slikama 27 i 28 grafički su prikazani rezultati analize troška i učinkovitosti zasebno za muškarce i za žene, za sve uključene terapijske strategije (BI, B, C, D, A), za slučaj sa uključenim troškovima rehabilitacije i ZS rizikom od 0,01%.
Ukupni troškovi u EUR prikazani su na osi y, dok je izračunati QALY pojedinih strategija prikazan na osi x. Podatak o ukupnim troškovima i QALY-ju za BI postavljen je u presjek osi x i y. Grafički prikaz pokazuje da je liječenje D, C, A i B bilo učinkovitije od BI, kako za muškarce tako i za žene. Kako područje iznad osi x predstavlja povećanje troškova, a područje desno od osi y ukazuje na poboljšani klinički ishod u odnosu na BI, uočava se da je B učinkovitiji od BI, ali i skuplji od BI opcije.



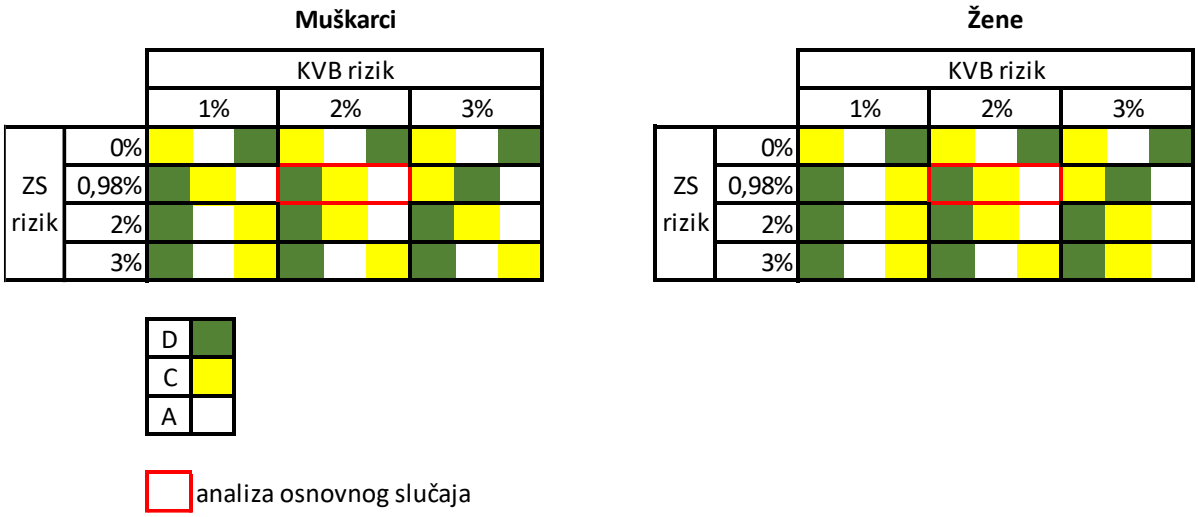
Slika 27. Grafički prikaz analize troška i učinkovitosti (muškarci) za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,01%



Slika 28. Grafički prikaz analize troška i učinkovitosti (žene) za slučaj s uključenim troškovima rehabilitacije, ZS rizik 0,01%

5.3. Rezultati analize osjetljivosti

Rezultati provedene analize osjetljivosti za sve kombinacije razina daju 48 različitih modela. Svi dobiveni modeli potvrdili su rezultate utvrđene osnovnim modelom: D, C i A su najbolje mogućnosti liječenja AH, dok je terapija s B skuplja i rezultira s manje QALY-ja.
U svim slučajevima sve intervencije bile su isplativije od opcije BI, čak i prilikom liječenja B. U slijedećem koraku uspoređivane su tri najisplativije intervencije: D, C i A. Za svaki model, ove tri opcije rangirane su od najisplativije do najmanje isplative, a rezultati su prikazani u slici 29, koja prikazuje 24 različite kombinacije razina (dvije različite varijable cijena lijekova ni na koji način nisu utjecale na zaključak, pa je ovaj faktor izostavljen iz tablice):



Slika 29. Rezultati analize osjetljivosti za muškarce i žene

U većini slučajeva tiazidski diuretici bili su najbolja opcija. Iz rezultata se također može zaključiti da što je veći rizik od ZS, to su tiazidski diuretici isplativija opcija.
Nadalje, budući da B u svim slučajevima nisu bili ni približno isplativi kao tri druge intervencije, pokrenut je još jedan Markovljev model s osnovnim razinama za rizik od KVB-a i ZS rizika, ali s cijenom B postavljenom na 0. Zaključak tog modela bio je da su B nešto isplativiji nego u prethodnom slučaju, ali još uvijek nisu toliko isplativi kao intervencije D, C i A.

Analiza osjetljivosti potvrđuje da je u istraživanju riječ o deterministčkom modelu (isti rezultat dobiva se u svakoj simulaciji).

6. RASPRAVA

AH predstavlja značajan čimbenik rizika za razvoj KVB. Radi se o stanju s velikom prevalencijom i mogućim ozbiljnim kardiovaskularnim posljedicama te je stoga odabir lijekova za početno i kontinuirano liječenje AH ključan zbog dugoročnih kako zdravstvenih tako i ekonomskih posljedica. Odabir lijekova može imati značajan utjecaj i na potencijalne uštede zdravstvenih sustava, ali uzevši u obzir različite trendove u propisivanju u različitim državama, podaci o potencijalnim uštedama nisu jasno definirani (102).

U Hrvatskoj se tijekom 2000. – 2016. godine uočava povećana potrošnja lijekova za liječenje KVB (s 190,18 DDD/1000 u 2000. godini na 476,98 DDD/1000 u 2016. godini) što je podatak koji je usporediv sa porastom propisivanja ovih lijekova i u ostalim državama (103).

Zabilježen je porast u propisivanju u DDD/1000 od 2000.godine (190,18 DDD/1000) do 2014. godine (484,23 DDD/1000), a nakon toga broj propisanih DDD/1000 počinje opadati do propisanih 476,98 DDD/1000 u 2016. godini. Pad u broju propisanih DDD/1000 u posljednje tri ispitivane godine moguće je tumačiti sve većim udjelom kombiniranih pripravaka u terapiji hipertenzije i promjenom u metodologiji izračuna definiranih dnevnih doza za kombinirane pripravke (sukladno *Guidelines for ATC classification and assignment 2017*) (104), prema kojoj se DDD određuju na način da je DDD za kombinirani pripravak jednak DDD-u za glavnu komponentu, odnosno kod antihipertenziva jedna tableta predstavlja definiranu dnevnu dozu za kombinirani pripravak iz skupine antihipertenziva primijenjen jednom dnevno.

Također, financijsko izdvajanje za kardiovaskularne lijekove bilo je u porastu tijekom istog razdoblja (s 70,59 milijuna EUR u 2000. godini na 103,98 milijuna EUR u 2016. godini), ali je vršno izdvajanje zabilježeno u 2006. godini kada je dostiglo 149,1 milijun EUR. Stopa rasta potrošnje lijekova u DDD/1000 (iznosila je 150,81% u 2016. godine u odnosu na 2000. godinu) znatno je veća od stope rasta financijske potrošnje u eurima za isto razdoblje (iznosila je 47,32% u 2016. godini u odnosu na 2000. godinu). Moguće tumačenje ove diskrepancije je u Pravilniku o mjerilima i načinu za određivanje cijena lijekova na veliko (105) kojim su definirana mjerila za određivanje cijena lijekova koja uključuju usporednu cijenu lijekova na veliko u drugim (referentnim) državama, razinu usporedne cijene lijeka na veliko i farmakoekonomsku studiju (studiju utjecaja na proračun). Pravne osobe koje imaju dozvolu za promet lijekovima na veliko su obvezne lijekove prodavati po cijenama utvrđenim navedenim Pravilnikom. Ishod ovih mjera je, među ostalim, i stalni pritisak na cijene lijekova (i originalnih i generičkih) i njihov

pad u promatranom razdoblju. Utjecaj primjene ovog Pravilnika analiziran je u studiji autora Vitezic et al. u Hrvatskoj u razdoblju od 8 godina te je potvrđeno da je cjenovna politika u značajnoj mjeri utjecala na promjene u financijskim izdvajanjima za lijekove (106).

Također, najveće godišnje stope rasta u financijskim izdacima za ove lijekove primjećuju se u razdoblju od 2001. do 2005. godine (godišnje stope rasta od 9,15% – 23,70%). Mogući razlog velikim godišnjim povećanjima izdataka za ove lijekove leži u činjenici da je 2002. godine na snagu stupio pravilnik po kojem je uvedeno dopunsko zdravstveno osiguranje za sve osiguranike HZZO-a. Svi osiguranici HZZO-a koji su 2002. godine bili korisnici dopunskog osiguranja imali su mogućnost na teret HZZO-a, osim lijekova s osnovne liste, dobiti i lijekove s dopunske liste lijekova bez nadoplate. Sustav je formiran na način da u odnosu na lijekove s osnovne liste HZZO osigurava plaćanje zdravstvenih usluga u cijelosti. Stoga krajnji potrošači sudjeluju u cijeni lijeka neposredno ili posredno putem dopunskoga zdravstvenog osiguranja. U 2002. godini je više od pola populacije bilo oslobođeno plaćanja dopunskog osiguranja posebnim zakonskim aktima (djeca, ratni veterani, invalidi i osobe slabijeg imovinskog statusa) što je u konačnici moguće rezultiralo i povećanim propisivanjem novih lijekova i lijekova za koje je prethodno pacijent trebao nadoplatiti iznos do pune cijene. Pad u financijskom izdatku za kardiovaskularne lijekove od 149.100.878 EUR (utrošeno 2006. godine) na 137.573.498 EUR (utrošeno 2007. godine) može se protumačiti i uvođenjem novih pravilnika o formiranju cijena lijekova koje je HZZO uveo u primjenu krajem 2006. godine, a koji su punu implementaciju doživjeli 2007. godine. Tada je prvi puta u pravilnik o formiranju cijena lijekova uvedena obveza internog referenciranja prema kojem HZZO definira cijenu za jednu definiranu dnevnu dozu terapijski ekvivalentnih lijekova, a koji imaju iste indikacije i sličnu učinkovitost i sigurnosni profil. Nakon što su se svi nositelji registracijskih rješenja u Hrvatskoj morali očitovati s cijenama svojih lijekova i uskladiti ih sukladno internom referenciranju, za navedene je lijekove vršno utrošeno manje financijskih sredstava iako ih je propisano više (327,73 DDD/1000 u 2006. godini, u odnosu na 342,63 DDD/1000 u 2007. godini).

Financijski izdatak za kardiovaskularne lijekove ostao je na približno istoj razini u razdoblju od 2008. do 2012. godine (143.453.533 EUR) kada počinje značajniji pad te je u 2013. iznosio 131.153.232 EUR. Navedeni je pad moguće tumačiti uvođenjem u primjenu Vodiča kroz novi model upućivanja (Vodič) kojim je HZZO uredio način propisivanja i izdavanja lijeka na recept. Spomenuti Vodič je uveden u primjenu u posljednjem kvartalu 2012. godine i sukladno njemu propisivači su usmjereni na propisivanje generičkog lijeka s najnižom cijenom na tržištu, iako i dalje na Pozitivnoj listi lijekova ostaju dostupni i ostali generici sa višim cijenama od onog

čije je propisivanje preporučeno Vodičem. S obzirom na to da liječnici primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj imaju svoje ograničene mjesečne limite za lijekove s Pozitivne liste, a Vodič sugerira propisivanje generičke inačice s najnižom cijenom sa Pozitivne liste, liječnici (propisivači) često biraju i propisuju upravo generik kojeg sugerira Vodič. Posljedično, većina nositelja registracijskih rješenja za spomenute lijekove u Hrvatskoj svojevoljno je spustila cijene svojih lijekova ne bi li se i oni našli u popisu generika sugeriranih za propisivanje Vodičem i tako ostvarili ciljanu prodaju na tržištu lijekova.

Tijekom 2016. godine zamjetan je pad utjecaja spomenutog Vodiča zato što je zatraženo mišljenje i pravna analiza spomenutog Vodiča koju je izradila Agencija za zaštitu tržišnog natjecanja (107). Spomenuta Agencija u svom izvješću smatra kako je „u konkretnom slučaju riječ o tržištu lijekova na recept koje je zbog specifičnosti lijeka kao proizvoda i provođenja politike zdravlja u izrazitoj mjeri regulirano te je stoga i tržišno natjecanje na tržištu lijekova u određenoj mjeri ograničeno“. Agencija je nadalje zaključila kako primjena Vodiča na određeni način može za posljedicu imati ograničavanje na tržištu lijekova, odnosno u određenom dijelu može utjecati na isključivanje pojedinih poduzetnika na tržištu lijekova. Riječ je o poduzetnicima čiji se proizvodi nalaze na osnovnoj listi lijekova HZZO koji unutar određene terapijske skupine nisu najjeftiniji. Stoga Agencija u svom mišljenju ukazuje kako je u slučaju donošenja novih propisa ili izmjene važećih, potrebno razmotriti drugi način uređenja sustava propisivanja lijekova, kako bi se i poduzetnicima koji su u trenutno važećem sustavu u dijelu osnovne liste lijekova na određeni način isključeni s tržišta, omogućilo sudjelovanje u njemu. Također, Agencija smatra da je „recept javna isprava koju na propisanom obrascu izdaje doktor medicine ili doktor dentalne medicine koji ima odobrenje za samostalni rad. Stoga doktori, kao ovlaštene osobe za izdavanje recepata, predstavljaju ključne nositelje propisivanja lijekova s osnovne i dopunske liste.“ Nadalje, smatraju kako „pristup tržištu lijekova koji se izdaju na recept nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj ostvaruje stavljanjem lijekova na osnovnu i dopunsku listu lijekova HZZO-a. Mjerila za stavljanje lijekova na liste su propisana i transparentna. Jednom kada se lijek pojedinog poduzetnika stavi na liste HZZO-a poduzetnik je pristupio tržištu lijekova na recept pod jednakim uvjetima. Vodič, kroz novi model upućivanja, pak dodatno razrađuje mjerila u svezi propisivanja lijekova od strane izabranog liječnika primarne prakse u čijoj je nadležnosti konačna odluka o predloženoj terapiji. Prema preporuci Vodiča, liječnik primarne prakse u pravilu mora propisati najjeftiniji lijek unutar grupe lijekova istog sastava“.

Iako Vodič predstavlja preporuku i stoga ne bi trebao imati obvezujući karakter, Agencija smatra kako se Vodičem u bitnome određuje postupanje liječnika primarne zdravstvene zaštite u vezi s propisivanjem lijekova, što posredno može imati učinke na tržište lijekova. Naime, Agencija smatra kako primjena Vodiča može imati isključujući karakter za one proizvođače lijekova čiji se proizvodi nalaze na osnovnoj listi, a koji unutar određene terapijske skupine nisu najjeftiniji. Proizvođači lijekova istog sastava s osnovne liste time se isključuju s tržišta, iako se nalaze na osnovnoj listi lijekova čije plaćanje HZZO osigurava u cijelosti. Naime, za krajnjeg potrošača trenutno ne postoji mogućnosti izbora lijeka s osnovne liste ni dodatnom nadoplatom iznosa iznad referentne cijene lijeka. S druge strane, ti lijekovi se ne mogu istovremeno nalaziti na dopunskoj listi lijekova gdje bi bili dostupni krajnjim potrošačima uz sudjelovanje u cijeni lijeka neposredno ili posredno putem dopunskog zdravstvenog osiguranja. Takvim je rješenjem trenutno uvelike smanjena i mogućnost izbora krajnjih potrošača lijekova s osnovne liste. Za potrebe spomenutog mišljenja, Agencija je izvršila uvid i u komparativnu praksu pojedinih zemalja članica Europske unije, u predmetno tržište lijekova, odnosno sustav propisivanja lijekova i nadoknade cijene lijeka u okviru javne zdravstvene politike, primjerice u Poljskoj, Sloveniji i Češkoj. Ovo je područje visoko regulirano i u tim državama što smanjuje mogućnost natjecanja cjenovnom politikom, tako da uobičajena pravila tržišta ne utječu u tolikoj mjeri kao u drugim područjima prodaje proizvoda ili pružanja usluga. Naime, lijekovi su zaštićeni ekskluzivnim pravima pa se tržišno natjecanje u ovom području u pravilu odnosi na inovacije, a ne na cijene. Istekom roka zaštićenih prava i dolaskom generičkih lijekova, cijene lijekova se značajno smanjuju. Međutim, pacijenti u pravilu imaju mogućnost izbora između više lijekova s liste odobrenih lijekova, ovisno o načinu uređenja sustava u pojedinoj zemlji, uz nadoplatu razlike iznosa iznad referentne cijene lijeka.

Spomenuti pad utjecaja Vodiča moguće je utjecao na blagi porast financijskog izdatka za kardiovaskularne lijekove koji je u 2016. godini iznosio 103.984.862 EUR, u usporedbi s 100.192.011 EUR u 2015. godini.

Analizom cijena pojedinih skupina antihipertenziva u godinama nakon 2005. godine, uočava se da je možebitno pojava novih molekula u terapiji hipertenzije (primjeri: uvođenje nebivolola na listu lijekova 2007. godine u podskupinu BB, uvođenje lerkanidipina na listu lijekova 2009. godine u podskupini BKK) rezultirala većom prosječnom cijenom jednog DDD-a za čitavu podskupinu. Ovu je činjenicu moguće tumačiti spomenutim mjerilima za stavljanje lijekova na liste HZZO-a, prema kojima nove molekule postižu veće cijene na pozitivnoj listi lijekova.

Uočava se također da je među BKK najpropisivaniji lijek 2000. godine bio nifedipin čije propisivanje kontinuirano opada tijekom istraživanog razdoblja (s 10,46 DDD/1000 u 2000. godini na 1,58 DDD/1000 u 2016. godini). Pad propisivanja nifedipina moguće je povezati sa studijama publiciranima od strane autora Means et al. (108) i činjenicom da je nifedipin srednjeg profila otpuštanja aktivnice povijesno korišten kod hipertenzivnih kriza, no njegova uporaba u ovoj indikaciji značajno opada zbog prijavljenih nuspojava – infarkta miokarda, aritmija i moždanog udara.

Učinkovitost pet osnovnih skupina lijekova (diuretici, antihipertenzivi u užem smislu, BB, BKK i lijekovi koji djeluju na RAS) za liječenje AH i prevencije kardiovaskularnih događaja dokumentirana je u literaturi (109).

Australske smjernice za liječenje hipertenzije (110) iznose stav da su lijekovi iz bilo koje od pet podskupina za liječenje hipertenzije pogodni i za početnu terapiju hipertenzije i za terapiju održavanja, dok Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje da prilikom izbora antihipertenzivne terapije u obzir treba uzeti učinkovitost pojedinih lijekova, sigurnosni profil ali i trošak pojedinih antihipertenzivnih lijekova (111).

To je na tragu i ostalih provedenih istraživanja te su tako Nelson i sur. (112) proveli studiju čiji je cilj bio utvrditi u kojoj se mjeri aktualne smjernice za liječenje hipertenzije odražavaju na propisivanje antihipertenzivnih lijekova u Australiji te ispitati posljedice stvarnih i preporučenih obrazaca propisivanja troškova. Zaključeno je da obrasci propisivanja ukazuju na to da je klinička praksa preduhitrila rezultate kliničkih ispitivanja novih, skupljih lijekova te da obrasci propisivanja liječnika ne odražavaju u potpunosti aktualne smjernice. Predviđaju da bi izbor skupljih antihipertenziva, u slučajevima u kojima bi jeftiniji bili jednako učinkoviti, mogao imati negativne učinke na nacionalne proračune za zdravstvo.

Hill i sur. (113), uzevši u obzir približno jednaku učinkovitost i sukladno spomenutim smjernicama, smatraju da je početnu terapiju nekompliciranе hipertenzije potrebno započeti niskim dozama tiazidskih diuretika. U slučajevima nedostatnog terapijskog odgovora u kombinaciju treba uključiti drugi antihipertenzive te u slučajevima nuspojava izmijeniti terapiju u drugu skupinu antihipertenziva. Također smatraju da će uvijek biti pacijenata kod kojih, uzevši u obzir komorbiditet, određene podskupine antihipertenziva nisu indicirane, ali da u većini nekompliciranih slučajeva početnih hipertenzija treba voditi računa i o cijeni terapije.

Rezultati naše studije potvrdili su da su svi istraženi antihipertenzivni lijekovi prve linije pokazali poboljšanje zdravstvenih ishoda liječenja (odnosno dobivene godine kvalitetnog života, QALY) u usporedbi sa scenarijem bez intervencije. Navedeno je u skladu sa studijama koje ističu važnost liječenja AH. Moran i sur. (114) su procjenjivali troškovnu učinkovitost lijekova za liječenje AH ovisno o dobi, stupnju razvoja hipertenzije i prisutnosti ili odsutnosti kronične bubrežne bolesti ili šećerne bolesti. Zaključili su da je liječenje hipertenzije 1. stupnja isplativo (granica troškovne učinkovitosti definirana kao < 50 000 USD po godini kvalitetnog života) i za muškarce i za žene u dobi od 45 do 74 godine. Istraživanje liječenja hipertenzije 1. stupnja u žena u dobi od 35 do 44 godine bez prisutnih KVB pokazivalo je srednju ili nisku troškovnu učinkovitost. Za žene kod kojih je dijagnosticiran 1. stupanj hipertenzije rezultati studije pokazuju srednje vrijednosti troškovne učinkovitosti za pacijentice s dijagnosticiranom šećernom bolesti ili kroničnom bubrežnom bolešću i to 125.000 USD po dobivenoj godini kvalitetnog života. Također, za skupinu kod koje nije dijagnosticirana šećerna bolest ili kronična bubrežna bolest vrijednosti su se kretale oko 181.000 USD po dobivenoj godini kvalitetnog života. Istraživanje Moise i sur. (115) utvrdilo je da je liječenje hipertenzije dostupno (ne iziskuje velike troškove), sigurno i učinkovito. Potvrđeno je da je u prethodno zdravih pacijenata mlađih od 75 godina s visokim rizikom od KVB (10-godišnji rizik veći ili jednak 15%) indiciranje antihipertenzivne terapije s ciljem postizanja nižih ciljanih vrijednosti krvnog tlaka (< 120 mm Hg) također troškovno učinkovito i kod muškaraca te djelomično kod žena (kao granicu troškovne učinkovitosti istraživanje je pretpostavilo 50.000 USD po dobivenoj godini kvalitetnog života).

Suchard MA. i sur. (116) zaključuju da sve postojeće smjernice za liječenje AH (u slučajevima bez komorbiditeta) preporučuju bilo koji lijek iz skupine lijekova prvog izbora za početno liječenje AH te su usporedili pojedine podskupine AH lijekova i pripadajuće ishode liječenja istražujući više baza podataka. Zaključak je pokazao da podskupine AH lijekova imaju učinkovitost kada su primijenjeni kao početna monoterapija za AH, s izuzetkom tiazidskih diuretika koji pokazuju superiorniju učinkovitost te s izuzetkom BKK koji pokazuju manju učinkovitost od ostalih podskupina. Rezultati su u korelaciji s našim istraživanjem koje je potvrdilo da je u svim scenarijima uočen dobitak QALY-a u usporedbi sa scenarijem bez intervencije (povećanje QALY-ja za sve istražene terapijske mogućnosti je u rasponu od 0,69 – 0,76 za muškarce i 0,48 – 0,93 za žene, u usporedbi s BI). Najbolji ishodi primijećeni su kod liječenja diureticima (0,76 QALY za muškarce i 0,93 QALY za žene predstavljaju najviše dobivenih kvalitetnih godina života među svim scenarijima). Povećanje QALY-a bilo je

izraženije za žene u svim scenarijima, što je u skladu s prethodno objavljenim studijama koje su izvijestile o razlikama u prevalenciji i liječenju KVB među spolovima (117). Međutim, razlike u ishodima terapije AH u muškaraca i žena nisu u potpunosti ispitane.

Prema NICE smjernicama iz 2019. godine (4), početni korak liječenja AH trebao bi biti lijek iz podskupine ACEi/ARB za odrasle pacijente kojima je dijagnosticirana šećerna bolest tipa 2 bez obzira na dob ili pacijentima mlađim od 55 godina koji nisu afričkog ili afričko-karipskog podrijetla. Ako pacijent ima nuspojave na primijenjeni ACE inhibitor (npr. kašalj) tada se terapiju preporučuje zamijeniti s lijekom iz podskupine ARB-ova. Nadalje, smjernice predlažu da se BKK preporuče kao početna terapija odraslima u dobi od 55 ili više godina koji nemaju šećernu bolest tipa 2 ili nisu afričkog ili afričko-karipskog podrijetla. Ako su uočene nuspojave na BKK zbog kojih je potrebno prekinuti terapiju, tada su tiazidski diuretici alternativna opcija za liječenje AH. Uz prisutnost srčanog zatajenja u pacijenata preporučena terapijska opcija su diuretici. Naše provedeno istraživanje pokazalo je da su diuretici troškovno najučinkovitija terapija za većinu pacijenata kao početni tretman AH. Rezultati istraživanja u skladu su sa smjernicama NICE budući da je provedenom analizom uočeno da su scenariji liječenja AH s D, BKK i A isplativiji od BI, i kod muškaraca i kod žena.

Rezultati Markovljevog modela koji je uporabljen u našoj studiji pokazuju da B ne predstavljaju troškovno učinkovitu terapiju kao terapiju prvog izbora u liječenju AH s obzirom na to da je liječenje B rezultiralo porastom od 0,40 QALY u muškaraca i 0,48 u žena (oboje u dobi od 65 godina, što također iziskuje dodatne troškove u usporedbi s BI scenarijem, i to 41 EUR za muškarce i 148 EUR za žene). Smjernice stručnih društava kao što su NICE i JNC 8 (36) u svojim preporukama odustaju od terapije s B kao terapije prve linije u liječenju AH. Dostupni dokazi ne podržavaju upotrebu B kao lijekova prve linije u terapiji AH iako je moguće da su noviji B (primjerice nebivolol i karvedilol), a koji pokazuju vazodilatacijska svojstva i povoljniji hemodinamski i metabolički profil, učinkovitiji u smanjenju morbiditeta i smrtnosti (118). Nedavne meta-analize (koje ne uzimaju u obzir dob) zaključile su da B nisu namijenjeni prvoj liniji terapije AH budući da nisu učinkoviti poput D, C i A u redukciji moždanih udara, infarkta miokarda i sveukupne smrtnosti (119). Neka su istraživanja naglasila činjenicu da se patofiziologija primarne (esencijalne) hipertenzije razlikuje kod starijih i mlađih ispitanika. Cruickshank (120) u svojoj studiji smatra bitnim razjasniti djelotvornost B u populaciji mlađih osoba i osoba srednje dobi u smanjenju rizika od smrti i kardiovaskularnih događaja. Rezultati navedene studije pokazali su da su B djelotvorni u smislu smanjenog rizika od smrti koja je posljedica kardiovaskularnih događaja kod mlađih hipertenzivnih osoba (osoba mlađih od 60

godina) i u tom se smislu smatraju razumnim odabirom u prvoj liniji liječenja (osobito kod muškaraca). To je djelomično u korelaciji s našim istraživanjem prema kojem su B pokazali dobitak u QALY-ju od samo 0,40 QALY za muškarce i 0,48 QALY za žene što je najniža vrijednost ishoda bilo koje od ispitivanih podskupina antihipertenzivnih lijekova, ali istraživanje je provedeno za skupinu muškaraca i žena u dobi od 65 godina.

Provedeno istraživanje pokazalo da je najbolja opcija za prvu liniju liječenja upotreba diuretika, što je u skladu s istraživanjem koje su proveli Musini i sur. (121). Autori su izvršili pretragu kontroliranih kliničkih ispitivanja te u svoje istraživanje uključili dvostruko slijepa, randomizirana klinička ispitivanja koja su uspoređivala monoterapiju tiazidskim diuretikom u fiksnoj dozi s placebom u trajanju od tri do 12 tjedana u liječenju odraslih pacijenata s primarnom hipertenzijom. Zaključili su da, zbog većeg učinka na sistolički nego na dijastolički krvni tlak, tiazidi snižavaju pulsni tlak za 4 – 6 mmHg, što premašuje srednje smanjenje pulsnog tlaka od 3 mmHg postignuto ACEI i ACEI/ARB te smanjenje pulsnog tlaka od 2 mmHg s neselektivnim B. Slično je prikazano i u drugim istraživanjima koja su uspoređivala navedene podskupine antihipertenzivnih lijekova s placebom i koristili slične uključne i isključne kriterije istraživanja. Park i sur. (122) objavili su sveobuhvatan sustavni pregled analize troškovne učinkovitosti različitih podskupina lijekova za liječenje AH i zaključili da su svi antihipertenzivi bili troškovno učinkoviti u usporedbi ne-liječenjem. Rezultati studije pokazali su da su ARB-ovi isplativiji od C, A i B. Međutim, rezultate studije treba tumačiti s oprezom zbog značajne varijabilnosti između ispitivanih studija koje uključuju različite postavke u studijama kao i analitičke modele, zbog promjena u cijenama generičkih lijekova, kao i zbog eventualne pristranosti tumačenja.

Nadalje, nalazi studije Stafforda i sur. iz 2006. godine (123) sugeriraju da niz kliničkih i tržišnih čimbenika, kao što su utjecaj promocije lijekova i tržišnog natjecanja, mogu uravnotežiti ili čak neutralizirati učinke kliničkih smjernica i kliničkih dokaza na liječničku praksu propisivanja lijekova. U istraživanju je naglašena važnost farmakoekonomskih analiza kao čimbenika koji doprinosi odabiru financijski najpovoljnije skupine lijekova koji se onda preporučuje koristiti kao početnu monoterapiju u liječenju AH.

7. ZAKLJUČAK

Rezultati provedenog istraživanja upućuju na slijedeće zaključke:

1. Porast korištenja lijekova za liječenje KVB u Hrvatskoj tijekom čitavog istraživanog razdoblja (2000. – 2016.) usporediv je sa svjetskim trendovima.

2. Tijekom istraživanog razdoblja (2000. – 2016.) zabilježen je znatno manji porast financijskog izdvajanja za lijekove i to zbog: ulaska generičkih inačica, izmjene zakonske regulative u području formiranja cijena lijekova (uvođenje sustava referenciranja cijena lijekova) te uvođenja Vodiča kroz novi model upućivanja kojim je HZZO uredio način propisivanja i izdavanja lijekova na recept 2015. godine, na način da preporučuje propisivanje generičke inačice najniže cijene na Osnovnoj listi lijekova.

3. Uvođenje Vodiča i njegov utjecaj na smanjenje financijskog izdatka za lijekove mogu biti model kontrole financijskog izdatka za lijekove i u ostalim državama.

4. Mogući razlozi povećanja propisivanja lijekova za liječenje hipertenzije su: uvođenje novih lijekova na hrvatsko tržište, snižavanje preporučenih ciljanih vrijednosti krvnog tlaka sukladno svjetskim smjernicama, povećani stupanj informiranosti i edukacije liječnika koji propisuju lijekove za liječenje AH te mogući utjecaj farmaceutske industrije na propisivanje.

5. Zaustavljeni trend rasta propisivanja u posljednje tri istraživane godine moguće je pripisati povećanju propisivanja kombiniranih pripravaka antihipertenziva (što je u skladu sa svjetskim preporukama te izračunu DDD-a sukladno preporukama SZO da se kombinacija lijeka računa kao jedna dnevna doza, bez obzira na broj aktivnih supstancija koje kombinacija uključuje), kao i smanjenom utjecaju farmaceutske industrije.

6. Lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav pokazuju najveću stopu rasta među propisanim antihipertenzivima.

7. Izvršena analiza troška i učinkovitosti pokazala je da je liječenje hipertenzije diureticima, BKK i ACEi/ARB isplativo u usporedbi sa scenarijem bez intervencije. Diuretici su troškovno

najučinkovitija terapija prve linije liječenja. Liječenje BB rezultirao je dodatnim QALY-ima u usporedbi s opcijom bez intervencije, ali i dodatnim troškovima, stoga se prema našem istraživanju ova terapija ne preporučuje kao prva linija liječenja.

8. Buduće farmakoekonomsko modeliranje (koje bi uključivalo promjene varijabli) preporučuje se provoditi u redovitim vremenskim intervalima, a rezultate provedenih farmakoekonomskih studija potrebno je uključiti pri izradi nacionalnih kliničkih smjernica za liječenje AH.

8. LITERATURA

(1) WHO, Fact sheets, hypertension. Preuzeto s: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(CVDs). (pristupljeno: 5. listopada 2021.)

(2) WHO, Health topics, cardiovascular diseases. Preuzeto s: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension. (pristupljeno: 5. listopada 2021.)

(3) Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension 2020;75:1334-57.

(4) NICE, Hypertension in adults: diagnosis and management. Cost-effectiveness analysis: treatment initiation threshold for people with stage 1 hypertension. NICE guideline NG136 Economic analysis report August 2019. Preuzeto s: https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/costeffectiveness-analysis-treatment-initiation-threshold-for-people-with-stage-1-hypertension-pdf-6957345277. (pristupljeno: 17. studenog 2021.)

(5) WHO, International classification of functioning, disability and health. Preuzeto s: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en. (pristupljeno 16. rujna 2021.)

(6) WHO, Cardiovascular diseases, fact sheet, reviewed June 2016. Preuzeto s: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/. (pristupljeno 16. rujna 2021.)

(7) Kralj V, Brkić Biloš I. Mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti. Cardiol Croat 2013;8:373.

(8) European cardiovascular disease statistics 2019 edition. Preuzeto s: European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019:

https://iris.unibocconi.it/retrieve/handle/11565/4023471/115818/Torbica%20EHJ%202019.pdf. (pristupljeno 5. listopada 2021.)

(9) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:442.

(10) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu. Preuzeto s: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf. (pristupljeno 16. rujna 2021.)

(11) Kralj V. Kardiovaskularne bolesti – veličina problema i mogućnosti prevencije. Cardiol Croat 2012;7:231-3

(12) WHO, European Health Information Gateway. Preuzeto s: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfamdb_275-sdr-diseases-of-the-circulatory-system-per-100-000/visualizations/#id=29833&tab=graph. (pristupljeno: 12. listopada 2021.)

(13) WHO, Health for all. Preuzeto s: https://dw.euro.who.int/api/v3/export?code=HFAMDB_275. (pristupljeno: 1. listopada 2021.)

(14) Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2013;380:2224-60.

(15) Julius S. Need for fixed-dose combination therapy in the early phases of hypertension. Medicographia 2010;32:262-68.

(16) Berberi AE, Mancia G. Special issues in hypertension. Milano: Springer Verlag Italia, 2012:3-10.

(17) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995;25:305-13.

(18) Burt VL. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. Hypertension 1995;26:60-9.

(19) Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness,treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. J Am Geriatr Soc 2007;55:1056-65.

(20) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-23.

(21) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015;131:29-322.

(22) Colby SL, Ortman JM.Projections of the Size and Composition of the U.S. Population (2014 to 2060). (US Census Bureau website). 2015. https://census.gov/library/publications/2015/demo/p25-1143.html. (pristupljeno 8.listopada 2022.)

(23) Mensah, George A. Epidemiology and global burden of hypertension, The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, The European Society of Cardiology Series (Oxford, 2018; online edn, ESC Publications, 1 July 2018), https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0061, pristupljeno 8. listopada 2022.

(24) Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: Definition and etiology. Circulation 2000;101:329-35.

(25) World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Report. Geneva: World Health Organization, 2013:1-39.

(26) Poljičanin T, Erceg M. Povodom Svjetskog dana zdravlja 2013. posvećenog hipertenziji. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2013;9:2-3.

(27) Vitezić D, Burke T, Mršić-Pelčić J, Mavrić Ž, Zaputović L, Župan G, et al. Characteristics of blood-pressure control in treated hypertensive patients in Croatia. Blood Press 2005;14:Suppl 2:S33-S41.

(28) Health Consumer Powerhouse Euro Heart Index 2016 Report. Preuzeto s: https://healthpowerhouse.com/media/EHI-2016/EHI-2016-report.pdf. (pristupljeno: 1. listopada 2021.)

(29) Health Consumer Powerhouse, Euro Health Consumer Index 2018 Report. Preuzeto s: https://healthpowerhouse.com/publications/. (pristupljeno: 25. listopada 2021.)

(30) Izvješće o provedenom savjetovanju – Savjetovanje o Nacrtu prijedloga Iskaza o procjeni učinaka propisa za Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Preuzeto s: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2018%20Savjetovanje%20sa%20zainteresiranom%20javno%C5%A1%C4%87u/ANALIZA%20PRIMJEDBI-zzz.doc. (pristupljeno: 30. listopada 2021.)

(31) Krznarić Ž, Anić B. Zbornik smjernica stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora Liječnički vijesnik 2004.-2014. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 2015.

(32) Vitezić D, Mavrić Ž, Knežević A, Mršić Pelčić J, Župan G. Farmakoterapija u liječenju hipertenzije: značenje smjernica. Medicina 2004;42:207-16.

(33) https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines, (pristupljeno: 31. listopada 2021.)

(34) 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;21:1983-92.

(35) Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Preuzeto s: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf. (pristupljeno: 25. rujna 2021.)

(36) James PA, Oparil S, Carter BL, Cusham WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.

(37) Hypertension in adults: diagnosis and management, NICE guideline. Preuzeto s: https://www.nice.org.uk/guidance/ng136. (pristupljeno: 1. studenog 2021.)

(38) Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension; Part I: definition and etiology. Circulation 2000;101:329-35.

(39) Kotliar C, Obregón S, Koretzky M, Botto F, Di Leva A, Boscaro M, et al. Improved identification of secondary hypertension: use of a systematic protocol
Annals of Translational Medicine 2018;6:293

(40) National Guideline Research and Development Unit. Essential hypertension: managing adult patients in primary care. Newcastle: University of Newcastle, Centre for Health Services Research, 2003.

(41) Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

(42) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.

(43) Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994;15:1300-31.

(44) Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140:563-95.

(45) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.

(46) Zaputović L, Mavrić Ž, Vitezić D. Blokatori kalcijskih kanala – terapijske indikacije. Preuzeto s: https://www.kardio.hr/2011/02/24/blokatori-kalcijskih-kanala-terapijske-indikacije/. (pristupljeno: 10. listopada 2021.)

(47) Williams, Mancia e.al., J Hypertens 2018 and Eur Heart J 2018, in press, Oral session. Presented at ESH, 2018, Preuzeto s: https://www.youtube.com/watch?v=dL2IRxK11FM. (pristupljeno: 17. svibnja 2021.)

(48) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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;2560-72.

(49) 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;288:2981-97.

(50) Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. JAMA 2003;289:2534-44.

(51) Vitezić D. Važnost smjernica i farmakoekonomike u liječenju arterijske hipertenzije, Medix, Vol. 19, No 104/105

(52) https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati. (pristupljeno: 18. studenog 2021.)

(53) Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006;47:352-8.

(54) Sheps SG. Overview of JNC VI: new directions in the management of hypertension and cardiovascular risk. Am J Hypertens 1999;12:Suppl 5:S65-S75.

(55) Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545-53.

(56) 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;283:1967-75.

(57) SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015;373:2103-16.

(58) SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood Pressure Control. N Engl J Med 2021;384:1921-30.

(59) National Institute for Health and Care Excellence. Judging Whether Public Health Interventions Offer Value for Money. London: NICE; 2013. Preuzeto s: www .nice.org.uk/advice/LGB10/chapter/Judging-the-cost-effectiveness-of-public-health-activities. (pristupljeno: 10.listopada 2022.)

(60) Drummond M, Brixner D, Gold M, Kind P, McGuire A, Nord E, et al. Toward a Consensus on the QALY. Value in Health. 2009;12:31-35.

(61) NICE, Hypertension: management of hypertension in adults in primary care, Preuzeto s: https://www.nice.org.uk/guidance/cg34. (pristupljeno: 12. rujna 2021.)

(62) Office of National Statistics TIC. Health Survey for England - 2006, CVD and risk factors for adults, obesity and risk factors for children. 2008. Preuzeto s: https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-forengland/health-survey-for-england-2006-CVD-and-risk-factors-for-adults-obesity-andrisk-factors-for-children. (pristupljeno: 5. studenog 2021.)

(63) Ekonomski institut, Zagreb. O zdravstvu iz ekonomske perspektive. Zagreb: Ekonomski institut, Zagreb, 2014. Preuzeto s: https://www.eizg.hr/publikacije/knjige/o-zdravstvu-iz-ekonomske-perspektive/138. (pristupljeno: 10. srpnja 2021.)

(64) Drummond MF, Sculpher JM, Karl C, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health programs, 4th ed. Oxford: Oxford University Pres, 2015.

(65) Vitezić D, Macolić Šarinić V. Farmakoekonomika. U: Francetić I, Vitezić D, urednici. Klinička farmakologija. 2. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.

(66) Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. Health Technol Assess 2004;8;165-71.

(67) Drummond MF, McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. Oxford: Oxford University Press, 2001.

(68) Rascati KL. Essentialis of pharmacoeconomics, 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2014.

(69) Babar ZU. Economic evaluation of pharmacy services. Preuzeto s: https://www.elsevier.com/books/economic-evaluation-of-pharmacy-services/babar/978-0-12-803659-4. (pristupljeno: 10. listopada 2021.)

(70) Turčić P, Benković V, Brborović O, Valent A. Farmakoekonomika – izazovi za zdravstvene djelatnike. Acta Med Croatica 2016;70:117-23.

(71) Baldi A, Kumar S. Pharmacoeconomics: principles, methods and economic evaluation of drug therapies. PhTechMed 2013;2:362-9. (pristupljeno: 15. rujna 2021.)

(72) Babar ZU. Economic evaluation of pharmacy services. U: Dawoud DM, Baines DL. economic evaluation and its types. Elsevier, 2017:99-117.

(73) Cancer Research Economics Support Team. Discounting in economic evaluations in health care: a brief review. Preuzeto s: https://www.uts.edu.au/sites/default/files/2019-04/crest-factsheet-discounting.pdf. (pristupljeno: 15. srpnja 2021.)

(74) Severens JL, Milne RJ. Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. Value Health 2004;7:397-401.

(75) Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 1998;13:397-409.

(76) Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993;13:322-38.

(77) Cooke J. Farmakoekonomika. U: Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga, 2004;85-94.

(78) WHO Collaborating Centre, Oslo, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, ATC classification systems, https://www.whocc.no/atcddd/atcsystem.html. (pristupljeno: 7. kolovoza 2021.)

(79) https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/. (pristupljeno: 10. srpnja 2021.)

(80) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2021. https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines. (pristupljeno: 7. kolovoza 2021.)

(81) https://www.whocc.no/atc_ddd_alterations__cumulative/ddd_alterations. (pristupljeno: 10. srpnja 2021.)

(82) https://www.dzs.hr/hrv/censuses/census2001/census.htm. (pristupljeno: 10. srpnja 2021.)

(83) https://www.dzs.hr/hrv/censuses/census2011/censuslogo.htm. (pristupljeno: 10. srpnja 2021.)

(84) Nguyen TP, Wright EP, Nguyen TT, Schuiling-Veninga CC, Bijlsma MJ, et al. Cost-effectiveness analysis of screening for and managing identified hypertension for cardiovascular disease prevention in Vietnam. PLoS One 2016 May 18;11:e0155699.

(85) Sesso HD, Chen RS, L'Italien GJ, Lapuerta P, Lee WC, Glynn RJ. Blood pressure lowering and life expectancy based on a Markov Model of cardiovascular events. Hypertension 2003;42:885-90.

(86) Lakic D, Petrova G, Bogavac-Stanojevic N, Jelic Ivanovic Z. Impact of discounting in pharmacoeconomic modeling. A case study. Biotechnol Biotechnol Equip 2011;25:2555-8.

(87) R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2016. Preuzeto s: https://www.R-project.org. (pristupljeno: 17. listopada 2022.)

(88) Perry HM, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the systolic hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 2000;284:465-71.

(89) Ward, S. Statins for the prevention of coronary events. London: National Insititute for Clinical 16 Excellence, 2005.

(90) Yusuf S, Teo K, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.

(91) Tedesco MA, Natale F, Calabro R. Effects of monotherapy and combination therapy on blood 32 pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large 33 population of hypertensive patients. J Clin Hypertens 2006;8:634-41.

(92) Spinar J, Vitovec J, Soucek M, Dusek L, Pavlik T, Invesigators CORD. CORD: Comparsion of 17 Recommended Doses of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Vnitr Lek 2009;55:481-8.

(93) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes 19 mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention 20 Evaluation Study Investigators. Lancet 2000;355:253-9.

(94) SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293-302.

(95) Health Survey for England: Cardiovascular Disease. The Stationary Office, 1999. Preuzeto s: https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england. (pristupljeno: 8. rujna 2021.)

(96) Office for National Statistics. Life tables (online edition). London: Office for National Statistics, 2011. Preuzeto s: https://www.ons.gov.uk/. (pristupljeno: 8. rujna 2021.)

(97) Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV., 2004-BHS IV. J Hum Hypertens 2004;18:139-85.

(98) Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, deseta revizija, svezak 1., 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2012. Preuzeto s: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle. (pristupljeno: 11. kolovoza 2021.)

(99) Strizrep T. Dijagnostičko-terapijske skupine (DTS) – priručnik za zdravstvene radnike. Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, 2011. Preuzeto s: https://mi.medri.hr/assets/DTS_prirucnik.pdf. (pristupljeno: 12. prosinca 2021.)

(100) Odluka o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine 56/2017. Preuzeto s: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2017_06_56_1235.html. (pristupljeno: 11. prosinca 2021.)

(101) Malha L, Mann SJ. Loop diuretics in the treatment of hypertension. Curr Hypertens Rep 2016;18:27.

(102) Fretheim A, Oxman AD. International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations. BMC Health Serv Res 2005;5:21.

(103) Gu Q, Burt V, Dillon C, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension. Circulation 2012;126:2105-14.

(104) https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf, datum pristupa 10.6.2021.

(105) Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Narodne novine 84/01, 87/04. Preuzeto s: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2004_06_87_1658.html (pristupljeno: 10. srpnja 2021.)

(106) Vitezic D, Madjarevic T, Gantumur M, Buble T, Vitezic M, Kovacevic 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;50:483-9.

(107) http://www.aztn.hr/en/exclusionary-effect-of-the-new-prescription-drugs-model/. (pristupljeno: 10. rujna 2021.)

(108) Means L, Benken ST, Tesoro EP. Safety of immediate-release nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 2016;68:395-9.

(109) Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000;356:1955-64.

(110) Hypertension management guide for doctors 2004. National Heart Foundation, 2004. Preuzeto s: http://www.heartfoundation.com.au/downloads/hypertension_management_guide_2004.pdf. (pristupljeno: 10. srpnja 2021.)

(111) Guide to good prescribing. A practical manual. Geneva: World Health Organization, 1994. Preuzeto s: http://www.who.int/medicines/library/par/ggprescribing/who-dap-94-11en.pdf. (pristupljeno: 10. srpnja 2021.)

(112) Nelson MR, McNeil JJ, Peeters A, Reid CM, Krum H. PBS/RPBS cost implications of trends and guideline recommendations in the pharmacological management of hypertension in Australia, 1994–1998. Med J Aust 2001;174:565-8.

(113) Hill SR, Smith AJ. First-line medicines in the treatment of hypertension. Aust Prescr 2005;28:34-7.

(114) Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, Tzong KY, Rasmussen PW, Guzman D, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. N Engl J Med 2015;372:447-55.

(115) Moise N, Huang C, Rodgers A, Kohli-Lynch CN, Tzong KY, Coxson PG et al. Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35–74 years: the cardiovascular disease policy model. Hypertension 2016;68:88–96.

(116) Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R, Pratt N, et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. Lancet 2019;394:1816-26.

(117) Madsen TE, Howard G, Kleindorfer DO, Furie KL, Oparil S, Manson JE, et al. Sex differences in hypertension and stroke risk in the REGARDS study: a longitudinal cohort study. Hypertension 2019;74:749-55.

(118) De Caterina AR, Leone AM. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. Am J Cardiol 2010;105:1433-8.

(119) Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD002003. (pristupljeno: 13. listopada 2021.)

(120) Cruickshank JM. The role of beta-blockers in the treatment of hypertension. Adv Exp Med Biol 2017;956:149-66.

(121) Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2014. 29;5:CD003824.

(122) Park C, Wang G, Durthaler JM, Fang J. Cost-effectiveness analyses of antihypertensive medicines: a systematic review. Am J Prev Med 2017;53:131-42.

(123) Stafford RS, Monti V, Furberg CD, Ma J. Long-term and short-term changes in antihypertensive prescribing by officebased physicians in the United States. Hypertension 2006;48:213-8.

9. ŽIVOTOPIS

Marta Kučan Štiglić rođena je u Rijeci 1975. godine. Diplomirala je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1999. godine, gdje je i magistrirala 2010. g. na temu „Usporedba zastupljenosti i značajki uporabe generičkih lijekova kardiovaskularne i neuropsihijatrijske skupine u Hrvatskoj i Sloveniji“. Polaznica je doktorskog studija Farmaceutske znanosti na istom fakultetu.

U razdoblju od 1999. do 2016. godine obavljala je različite poslove iz područja marketinga lijekova i evaluacija novih proizvoda u portfelj u farmaceutskoj tvrki JADRAN-Galenski laboratorij d.d. iz Rijeke. U razdoblju od 2016. do 2018. godine bila je zaposlena u Kliničkom bolničkom centru Rijeka na radnom mjestu Voditelja bolničke ljekarne, a od 2018. godine do danas u Domu zdravlja Primorsko-goranske županije na radnom mjestu Pomoćnice ravnatelja za kontrolu kvalitete i razvoj.

Aktivno je sudjelovala na mnogim domaćim i međunarodnim kongresima, simpozijima, stručnim sastancima i radionicama iz područja farmakoekonomike. Koautor i autor je radova iz područja farmakoekonomike u indeksiranim medicinskim časopisima te kongresnih sažetaka. Članica je Hrvatske ljekarničke komore te Hrvatskog društva za kliničku farmakologiju i terapiju.

Objavljeni znanstveni radovi citirani u bazi Current Contents:

1. Erdeljić Turk V, Kučan M, Vitezić D. Massive clozapine overdose: What to expect?. Psychiatria Danubina, 32 (2020), 3-4; 431-433.
2. Kučan M, Mršić-Pelčić J, Vitezić D. Antihypertensive Drugs in Croatia: What Changes the Drug Usage Patterns?, Clinical therapeutics, 40 (2018), 7; 1159-1169.
3. Kučan M, Lulić I, Mršić-Pelčić J, Mozetič V, Vitezić D. Cost effectiveness of antihypertensive drugs and treatment guidelines. Eur J Clin Pharmacology, 77 (2021), 1665-1672.

Sažeci sa skupova (sažeci u zbornicima i časopisima):

1. Kučan M, Vitezić D. The Analysis Of Lipid Modifying Agents Usage In Croatia During The Fifteen-Year Period. Abstracts Presented at the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics Focus Meeting 2016: How to Assess Medicines from

Research to Clinical Practice? Efficacy, Effectiveness, and Economic– 3E Assessment., Amsterdam, Boston, Jena, London, Elsevier, 2016, e10-e10 (pozvano predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

2. Vitezić D, Kučan M. Changes In Antihypertensive Drugs Usage in Croatia During the Fourteen-year period. Pharmaca, 52 (Supp.1), Bled, Slovenija, 2016, 63-63 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
3. Kučan M, Mršić-Pelčić J, Mance D, Vitezić D. Agents acting on renin-angiotensin system: the impact of generics and price trends in Croatia. Clinical Therapeutics, Madrid, Španjolska, 2015, e71-e71 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
4. Vitezić D, Kučan M, Mršić-Pelčić J, Vitezić M. Lipid modifying agents usage in Croatia during the 5-year period. Basic Clin Pharmacol Toxicol, Cape Town, Južnoafrička Republika, 2014, 74-74 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
5. Vitezić N, Lovrić Lj, Kučan, M. Comparative analysis of price dynamics of original and generic simvastatine and atorvastatine and the discount factor applicable in the Croatia. Konačni program i sažeci Trećeg hrvatskog i trećeg jadranskog kongresa farmakoekonomike i istraživanja ishoda liječenja, Pharmaca: hrvatski časopis za farmakoterapiju, Zagreb, 2013, 55-55 (predavanje, sažetak, znanstveni)
6. Kučan M, Vitezić D, Mršić-Pelčić J. Trends in Original and Generic Antipsychotic Drugs Usage in Croatia and Slovenia During the Nine-Year Period. Pharmaca 2010, 48 (Supp.1), 72 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
7. Mađarević T, Vitezić D, Kučan M, Gantumur M, Vitezić M, Mršić-Pelčić J, Šestan B. Low molecular weight heparins (LMWHs) in Croatia: Influence of new clinical guidelines and introduction of oral LMWHs., Pharmaca 2010, 48 (Supp.1), 76-77 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
8. Vitezić D, Kučan M, Vitezić M, Kovačević M, Mršić Pelčić J. Beta Blockers and Diuretics Usage in Croatia and Slovenia During a Nine-Year Period. Value Health 2011, 14(3), A49, Baltimore, SAD (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
9. Vitezić D, Kučan Marta, Vitezić M, Kovačević M, Mršić-Pelčić J. Cardiovascular drugs usage in Croatia and Slovenia during the nine-year period. Value Health 2010, 13(3), A174, Atlanta, SAD (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

10. Kučan M, Vitezić D. ACE inhibitors drugs usage in Croatia and Slovenia during the nine-year period. Period Biol 2010, 112 (Supp. 1), 116, Opatija, Hrvatska (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni)
11. Vitezić D, Kučan M, Vitezić M, Mršić-Pelčić J. Trends in antidepressants and anxiolytics drugs usage in Croatia and Slovenia. Value Health 2010, 13(7), A457, Prag, Češka (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

10. PRILOZI

10.1. Prilog 1.

Znanstveni rad objavljen u časopisu „Clinical Therapeutics“, zastupljenom u bazi Current Contents, koji sadrži rezultate prikazane u ovom doktorskom radu:

Kučan M, Mršić-Pelčić J, Vitezić D. Antihypertensive Drugs in Croatia: What Changes the Drug Usage Patterns?, Clinical therapeutics, 40 (2018), 7; 1159-1169.

Author's Personal Copy

Clinical Therapeutics/Volume 40, Number 7, 2018

Antihypertensive Drugs in Croatia: What Changes the Drug Usage Patterns?



Marta Kucan, MSc, BPharm[1]; Jasenka Mrsic-Pelcic, PhD[2]; and Dinko Vitezic, PhD[1,2]

[1]*University Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia; and* [2]*University of Rijeka Medical School, Rijeka, Croatia*

ABSTRACT

Purpose: Possible factors that could influence changes in patterns of prescribing antihypertensives could be identified by monitoring national trends in hypertension treatment. The choice of pharmacologic treatment in people with hypertension has important therapeutic and financial implications, due to the fact that the financial costs associated with hypertension continue to increase. The aims of our study were to identify and analyze changes in the usage of antihypertensive drugs in Croatia from 2000 to 2016 and to identify the changes in prescribing patterns as well as mean prices per defined daily dose (DDD).

Methods: Data on consumption in Croatia were obtained from the International Medical Statistics database. According to the World Health Organization's Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology, per-annum volumes of drugs are presented in DDD per 1000 population per day (DDD/1000), while data on financial expenditure are presented in euros.

Findings: The consumption of drugs for cardiovascular disease in Croatia during the period from 2000 to 2016 increased 150.81%, while financial expenditure in the same period increased 47.32%. The most frequently prescribed subgroup was agents acting on the renin-angiotensin system (RAS). Their share among antihypertensives increased from 39.13% (2000) to 53.39% (2016). The share of diuretics in the same period decreased from 20.16% in 2000 to 12.73% in 2016.

Implications: The prescribing patterns of antihypertensive drugs in Croatia have changed, which could be a result of a combination of different factors, such as changes in laws, pharmaceutical marketing, and guidelines on hypertension therapy. The most prescribed subgroup in all of the investigated years was agents acting on the RAS, mainly because of the increased prescribing of combinations of RAS agents plus diuretics. The financial implications of legal changes and the introduction of new generic drugs led to decreased cost per DDD of antihypertensives during the investigated period, but the total expenditure on antihypertensives in Croatia increased due to increased consumption. (*Clin Ther.* 2018;40:1159–1169) © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Key words: antihypertensive drugs, drug usage, prescription patterns, price.

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVDs) are a major health problem in contemporary world, particularly in developing countries. CVDs are the number 1 cause of death globally: more people die each year from CVDs than from any other cause.[1] According to statistics from the World Health Organization (WHO), an estimated 17.5 million people died from CVDs in 2012, representing 31% of all deaths worldwide. WHO announced that at least three fourths of the world's deaths from CVDs occur in low- and middle-income countries.[1] Worldwide, ischemic heart disease and stroke remain the leading causes of premature death,[2] and CV and cerebrovascular diseases were the cause of over 50% of deaths in Croatia in 2004.

Adequate therapy for CVD leads to reductions in CVD-related morbidity and mortality. Arterial hypertension is a significant health care problem in today's world as well as in Croatia. In a study performed in 2003, the prevalence of hypertension in Croatia in men

Accepted for publication May 30, 2018.
https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.05.018
0149-2918/$ - see front matter

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Author's Personal Copy

was 40.5%; in women, 34.9%.[3] Noncontrolled arterial hypertension is an important public health problem in all monitored regions of Croatia.[4]

WHO has identified hypertension as the leading cause of CVD-related mortality. The World Hypertension League, an umbrella organization of 85 national hypertension societies and leagues, recognized that >50% of the hypertensive population worldwide is unaware of their condition.[5] Studies in hypertensive populations have demonstrated a significant decrease in CV events obtained by antihypertensive drug treatment.[6] Adequate antihypertensive therapy prevents the complications of high blood pressure, such as stroke and myocardial infarction. A reduction in blood pressure by 5 mm Hg can decrease the risk for stroke by 34%; ischemic heart disease by 21%; and dementia, heart failure, and mortality from CVD.[7]

The effectiveness of treating hypertension and preventing CV events with thiazide diuretics, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs), and β-blockers is well documented.[8–10] The aim of our study was to identify and analyze changes in the usage of antihypertensive drugs, the most prescribed drug subgroup, the trends in usage of each subgroup, and financial changes (presented as mean price in each subgroup).

MATERIALS AND METHODS

Data on consumption in Croatia were obtained from the International Medical Statistics database from 2000 to 2016. According to WHO's Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology, annual volumes of drugs are presented as defined daily doses per 1000 population per day (DDD/1000).[11] The purpose of the ATC/DDD system is to serve as a tool for drug utilization research in order to improve quality of drug use. This methodology could provide a rough estimate of the percentage of the population within a defined area treated daily with certain drugs. For example, *10 DDD/1000* indicates that 1% of the population on average gets a certain treatment daily.

According to the Croatian Bureau of Statistics' Census of Population, Households and Dwellings in the Republic of Croatia from 2011, the total population of Croatia in 2011 was 4,284,889, and this number is included in calculation of the DDD/1000 value in all investigated years (2000–2016).[12]

Data on financial expenditures are presented in euros. There have been some changes in DDDs in the CV drug group that happened during investigated period. In such cases, we recalculated volumes of drugs spent in each previous year according to the last approved DDD value.

The total financial consumption is presented in euros, and the analyzed prices of each subgroup are presented in euros per DDD.

Changes in prescribing patterns are measured with *index of change*, a statistical measure of changes in a representative group of individual data points. It reflects changes in prescribing in DDDs/1000 or in expenses in euros in 2016 compared with 2000.

RESULTS

The total usage of CV drugs consistently increased, from 190.18 DDD/1000 in 2000 to 484.23 DDD/1000 in 2014, and then started a slow decrease to 476.98 DDD/1000 in 2016. In this 17-year period, consumption in DDD/1000 increased 150.81%, while the financial expenditure in the same period increased 47.32% (from €70.59 million in 2000 to €103.98 million in 2016), but achieved its maximum in 2006 (€149.1 million) (Figure 1).

The total usage of CV drugs increased at higher rates from 2000 until 2008 (range of rate changes per year, +6.54% to +12.73%). The changes in rate of increase per year in prescribing CV drugs were lower from 2009 until 2013 (range, +2.45% to +6.50%), and the first year-decreases in prescribing were observed in 2015 and 2016 (rate changes vs previous years: 2015, −0.92%; 2016, −0.59%).

Per-annum growth rates in financial expenditures in the same period were not proportional to per-annum growth rates in consumption in DDDs. Financial expenditures consistently increased from 2000 until 2006, at a mean growth rate of +13.48% per year, with a peak in 2006 at €149,100,878, which is the maximal amount of financial spending during the investigated period. After the per-annum decrease of −7.73% in financial spending in 2007 (compared with 2006), the total expenditure on CV drugs peaked a second time in 2010, with €148,086,999 spent. After 2011, total spending started to decrease, with a mean per-annum decrease of −5.48%, and a small increase of +3.79% was observed only in 2016 (total spending, €103,984,862) compared with 2015.

Author's Personal Copy

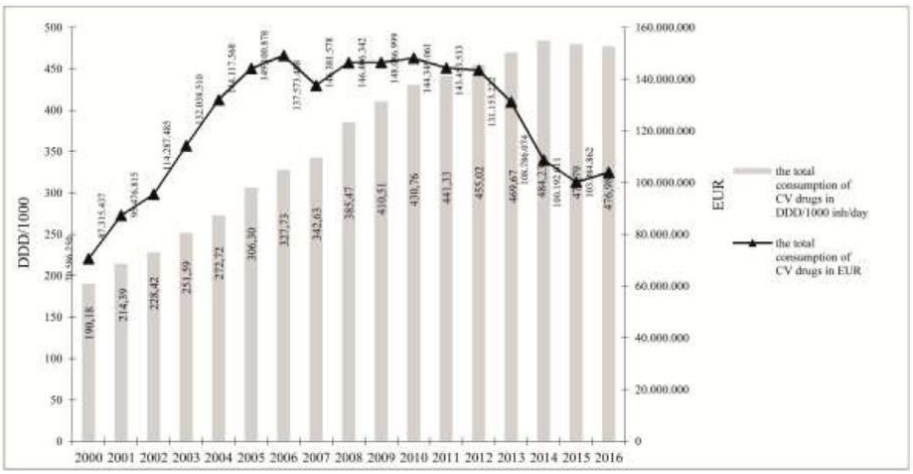


Figure 1. Cardiovascular drug utilization in Croatia during the period 2000–2016, in defined daily dose (DDD)/1000 and euros.

In the same period (from 2010 until 2016), it is noticeable that there were more prescribed DDDs of CV drugs (from 430.76 DDD/1000 in 2010 to 476.98 DDD/1000 in 2016), with less financial expenditure (from €148,086,999 in 2010 to €103,984,862 in 2016).

The mean price per DDD of CV drugs decreased over the investigated period, from €0.24/DDD in 2000 to €0.14/DDD in 2016. There was obvious increase in the price from 2000 to 2004 (the maximal value of €0.31/DDD was observed in 2004), and then price started to continuously decrease, to €0.13/DDD in 2015, with a slight increase to €0.14/DDD in 2016 (Figure 2).

Prescribing of thiazide diuretics, antihypertensives, and β-blocking agents continuously increased, while prescribing of calcium channel blockers started to slightly decrease from 2014, and prescribing agents acting on the renin-angiotensin system (RAS) started to decrease from 2015 (Figure 3).

The most-prescribed subgroup during the whole investigated period was agents acting on the RAS (ATC code C09), with 58.56 DDD/1000 in 2000; followed by calcium channel blockers (C08), with 36.65 DDDs; and diuretics (C03), with 30.17 DDDs in 2000. The greatest rate increase in the period from 2000 to 2016 was noted in the prescribing of agents acting on the RAS (+244.94%).

The prescribing of β-blocking agents raised from 17.54 DDD/1000 in 2000 to 41.68 DDD/1000 in 2016, and prescribing patterns among them have significantly changed. The launch of bisoprolol in 2000, bisoprolol with diuretics in 2006, and nebivolol in 2008 resulted in an increase of their prescribing and share among β-blockers. While prescribing of the most-prescribed β-blocker in 2000 (atenolol) decreased during the investigated period, bisoprolol and nebivolol became the most-prescribed β-blockers in 2016.

The prescribing of calcium channel blockers (C08) increased from 36.65 DDD/1000 in 2000 to 82.58 DDD/1000 in 2012 and then started a decrease to 70.74 DDD/1000 in 2016. The most prescribed drug in this subgroup remained amlodipine, but, after an increase in prescribing from 12.54 DDD/1000 in 2000 to 54.50 DDD/1000 in 2009, it started a consistent decrease to 42.83 DDD/1000 in 2016. The second most–prescribed drug in this subgroup was nifedipine in 2000, but its prescribing consistently decreased during the investigated period, from 10.46 DDD/1000 in 2000 to 1.58 DDD/1000 in 2016. Lacidipine was launched in 2000 and became the second most–prescribed calcium channel blocker in 2016, with

Author's Personal Copy

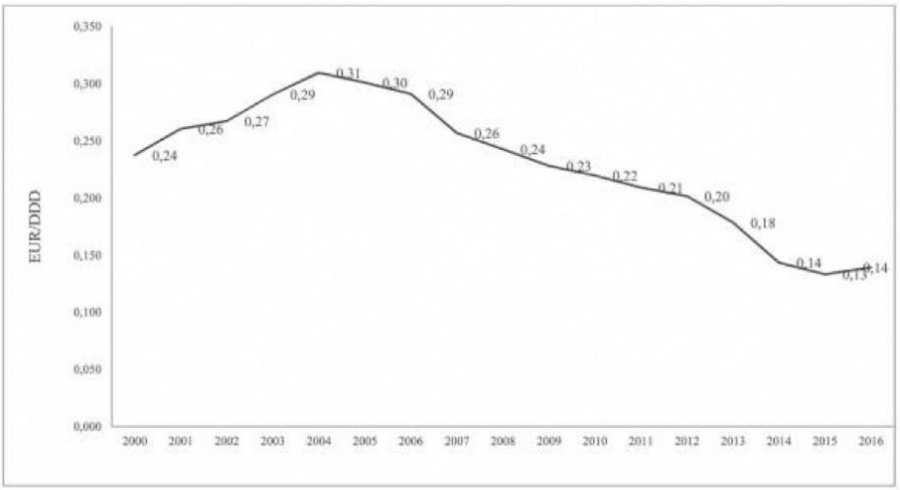


Figure 2. The mean price of the cardiovascular drugs during the period 2000–2016, in €/defined daily dose (DDD).

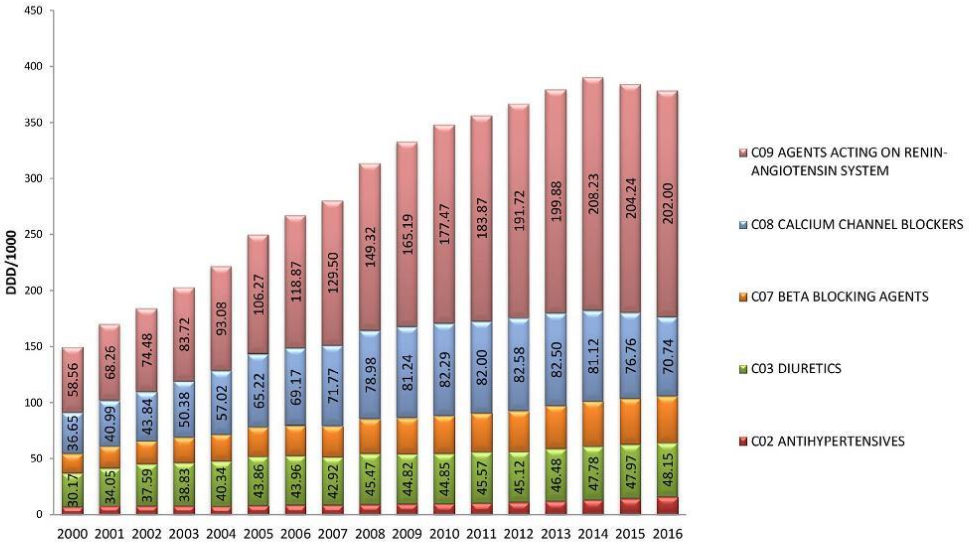


Figure 3. Antihypertensive drugs usage in Croatia during the period 2000–2016, in defined daily dose (DDD)/1000.

Author's Personal Copy

14.42 DDD/1000. Lercanidipine was launched in 2010 and became third most–prescribed drug in this subgroup, with 10.12 DDD/1000 prescribed in 2016.

The subgroup with the highest prescription rate in DDD/1000 over all investigated years was agents acting on the RAS. Their prescribing was raised +244.94% during the investigated period (the highest growth rate of all investigated subgroups). The most-prescribed subgroup among agents acting on the RAS was ACE inhibitors given as monotherapy, with a prescribing rate of 50.39 DDD/1000 in 2000, which raised to 99.64 DDD/1000 in 2014, and then started a slight decrease to 88.09 DDD/1000 in 2016, but still remained the most-prescribed subgroup. The most important changes in usage from monotherapy to combination therapy drugs were among agents acting on the RAS. The rate of the subgroup of ACE inhibitors in combination with diuretics raised +856.58% in the investigated period. The most-prescribed ACE inhibitor in 2000 was lisinopril (37.15 DDD/1000), and in 2016, ramipril (59.44 DDD/1000). Among ACE inhibitors given with diuretics, the only available combination in 2000 was lisinopril, and its prescribing rate was 7.31 DDD/1000. Among agents acting on the RAS (ATC code C09), the biggest growth rates were in the ARB subgroup (C09C). Their prescribing increased from 0.28 DDD/1000 in 2000 to 19.44 DDD/1000 in 2016. Prescribing patterns showed dominant use of losartan and valsartan, both as monotherapy and in combination with diuretics. In 2013, a combination of valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide was launched, and in 2016 this combination had 3.82 DDD/1000 prescribed, which is the third most–prescribed combination medicine in the ARB-in-combinations subgroup.

Figure 4 shows that besides the fact the total prescribing of all classes of antihypertensives increased during the investigated period, the market share of each subgroup changed. In 2000, the leading subgroup was agents acting on the RAS (39.13%), followed by calcium channel blockers (24.49%) and diuretics (20.16%). During the 17-year period, agents acting on the RAS remained the dominant subgroup, but their share among antihypertensives increased to 53.39% in 2016, while the share of diuretics decreased in the same period (decrease was observed from 20.16% in 2000 to 12.89% in 2010, and then remained at the same level—12.73%—until 2016).

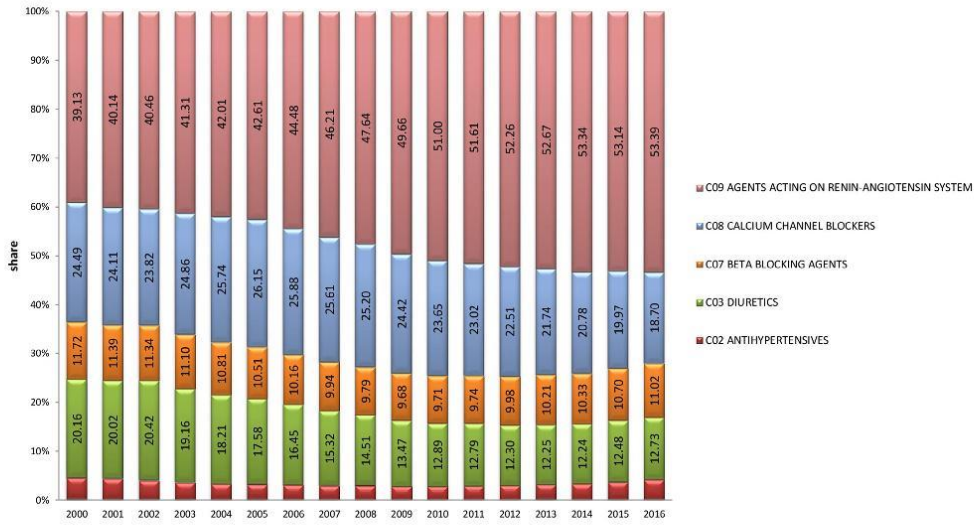


Figure 4. Market share of different subgroups of antihypertensives in Croatia during the period 2000–2016, in defined daily dose (DDD)/1000.

Author's Personal Copy

The mean price per DDD of all investigated subgroups decreased during investigated period, except for diuretics, which increased +21.14%, and β-blocking agents, which increased +4.60% (Table).

Subgroup with the lowest price during the whole period was diuretics (C03; €0.07/DDD in 2000 and €0.09/DDD in 2016).

The subgroup with the highest impact on mean price of antihypertensives was agents acting on the RAS, due to the greatest volume of prescribing in DDDs. The price per DDD of agents acting on the RAS was €0.31/DDD in 2000, with a maximal value in 2004 (€0.35/DDD), and a significant decrease thereafter. At the end of investigated period, the price per DDD of agents acting on the RAS was €0.13/DDD.

In subgroup C07 (β-blocking agents), the price increased from €0.17/DDD in 2000 to €0.36/DDD in 2006, and then started to drop, to €0.18/DDD in 2016. In period 2000 to 2006, the most-prescribed drug in this subgroup was atenolol (price range, €0.14/DDD in 2000 to €0.10/DDD in 2016), and in the period 2006 to 2016, its prescribing decreased, while the prescribing of a more selective β-blocking agent with a higher mean price, bisoprolol, significantly increased (range, €0.19/DDD in 2000 to €0.67/DDD in 2006, with a decrease to €0.22/DDD in 2016). The price of bisoprolol in combination treatments, however, decreased (with thiazide diuretics, from €0.23/DDD in 2006 to €0.13/DDD in 2016; with nebivolol, from €0.37/DDD in 2007 to €0.13/DDD in 2016; and with carvedilol, from €1.13/DDD in 2000 to €0.33/DDD in 2016).

The mean price per DDD of calcium channel blockers was €0.19/DDD in 2000, which raised until 2004 (€0.25/DDD), then started to decrease, to €0.08/DDD in 2016.

DISCUSSION

Hypertension is a powerful risk factor for CV events. Because of the high prevalence of hypertension and its serious CV consequences, the selection of drugs for initial and continued long-term therapy for hypertension has huge health and economic implications. The potential savings are substantial, but vary across countries, in large part due to the differences in prescribing patterns.[13]

In Croatia during the period from 2000 to 2016, the prevalence of CV drug usage continued to increase significantly (from 190.18 DDD/1000 in 2000 to 476.98 DDD/1000 in 2016). This finding is in accordance with those from previously published studies from other countries.[14] An increase in prescribing rate was observed from 2000 (190.18 DDD/1000) to 2014 (484.23 DDD/1000), with a slight decrease in 2016 (476.98 DDD/1000). Possible reasons for the decrease in consumption in the last 3 observed years could have been in the methodology in the Guidelines for ATC Classification and Assignment 2018[15] in which the DDDs assigned for combination products are based on the main principle of counting the combination as 1 daily dose, regardless of the number of active ingredients included in the combination. There was an observed increased number of combination products in the Croatian market from 2014 to 2016, and if the treatment schedule includes a combination product containing 2 active ingredients, then the calculated consumption as measured in DDDs will normally be lower since the DDD of the combination will be counted. This method could have resulted in a lowered calculated consumption of total CV drugs in a group in the period from 2014 to 2016.

Furthermore, the financial expenditure on CV drugs increased during the same period (from €70.59 million in 2000 to €103.98 million in 2016), but achieved its maximum in 2006 (€149.1 million). The growth rate of CV drug usage was higher (+150.81% in 2016 compared with 2000) in comparison to the financial growth rate (+47.32%). The explanation for the difference in growth rates (consumption and financial) might be in the legislation concerning the drug prices in Croatia (Croatian Health Insurance Acts), with the inclusion of measures and pressure that resulted in price reductions of both the original and generic products.[16] The influence of these changes has been studied in Croatia for the 8-year period and showed that pricing policy changes could have influenced financial drug expenditure considerably.[17] The highest per-annum growth rates financially were during the period from 2001 to 2005 (range, +9.15% to +23.70%). The main reason for this high drug expenditure increase could have been the fact that in 2002, the new Insurance Act was introduced and supplemental insurance was implemented. Supplemental insurance includes drugs on a Positive List (drugs that are fully reimbursed by the Croatian Health Insurance Fund [CHIF]), which were not covered with basic insurance; but more than half of the population was exempted from this fee because of different specific criteria (eg, children, war veterans,

Author's Personal Copy

Table. Prices per defined daily dose (DDD) for antihypertensives in Croatia, 2000–2016. Data are given as €/DDD.

ATC Code/Class	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
C02 Antihypertensives	0.54	0.57	0.58	0.58	0.57	0.51	0.48	0.47	0.46	0.40	0.42	0.42	0.38	0.37	0.27	0.22	0.21
C03 Diuretics	0.07	0.07	0.07	0.07	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.09
C07 β-Blockers	0.17	0.20	0.23	0.25	0.29	0.31	0.36	0.36	0.33	0.32	0.29	0.25	0.25	0.24	0.20	0.18	0.18
C08 Calcium channel blockers	0.19	0.20	0.23	0.25	0.25	0.24	0.24	0.22	0.19	0.15	0.15	0.14	0.13	0.12	0.10	0.09	0.08
C09 Drugs acting on the renin-angiotensin system	0.31	0.34	0.33	0.34	0.35	0.34	0.31	0.26	0.25	0.21	0.20	0.19	0.18	0.16	0.13	0.12	0.13

invalids, people below the agreed-upon income level). The result was an increase in the prescribing of new drugs, and drugs with copayments, before the introduction of the new Act.

The decrease in financial consumption, from €149,100,878 spent on all CV drugs in 2006 to €137,573,498 spent in 2007, could have been the result of the new pricing policy introduced by CHIF in 2006, and with full implementation in 2007. This pricing policy included for the first time the Internal Reference Pricing System (CHIF defined the price per DDD of a group of clinically equivalent medicines [ie, those with the same indications and similar efficacy and tolerability]). According to this pricing policy, CHIF ensured lower pricing of CV drugs in comparison to 2006. This lower pricing could have been the explanation for the increased volume in prescribing (327.73 DDD/1000 in 2006 and 342.63 DDD/1000 in 2007), but for the lower cost, so the result was a decrease on the financial side.

The financial expenditure on CV drugs remained stable from 2008 to 2012 (€143,453,533), and then started to decrease significantly in 2013 (€131,153,232). This decrease could be explained by the new electronic prescribing guidelines (Guide) introduced in the third quarter of 2012. According to the Guide, prescribers are directed to prescribe generic drugs with the lowest price, although there are available other generics with higher pricing also on the Positive List from CHIF. The prescribers have a monthly limited budget, and the Guide suggests prescribing the least expensive generic, leading producers to voluntarily decrease pricing on the list to compete with the generics with lower pricing (and consequently listed in Guide), which gives them the opportunity to achieve targeted sales on the market.

The impact of the Guide was diminished in 2016, partly because of a discussion by the Croatian Competition Agency (CCA),[18] which resulted in a legal analysis of the CHIF Guide on the new referral model identifying the Basic Drugs Reimbursement List and the criteria for prescribing prescription drugs. The CCA concluded that the Guide may to some extent have led to restrictions on the medicines market in that the CHIF practices may have had exclusionary effects on particular medicines present in the market. Products were present on the CHIF Drugs Reimbursement List, but with different pricing for the same INN (international nonproprietary name) drugs. According to the

Author's Personal Copy

Guide, the prescribers are obliged to prescribe only the generic drug with lowest price level. The CCA issued an opinion that the Guide implementation and its recommendations of prescribing only the least expensive generics was in conflict with market competitiveness. According to an opinion that a prescription form is a public document issued by a licensed doctor of medicine who is responsible for drug prescribing, the influence of the Guide decreased in 2016 (financial expenditures on CV drugs, €103,984,862 in 2016 vs €100,192,011 in 2015).

When looking deeply into prices of each subgroup of antihypertensives in the years after 2005, it is obvious that the introduction of new INN (international nonproprietary name) in treating hypertension (eg, nebivolol launched in 2007 in the β-blockers subgroup, lercanidipine launched in 2009 in the calcium channel blockers subgroup) resulted in higher average prices in each subgroup. A possible reason for higher mean prices in this subgroup could have been in the CHIF rules on price positioning, which allowed new INNs (international nonproprietary name) with higher mean prices on the Positive List. After the launch of generics, there is a continuous decrease in drug pricing of originals as well as generics.

It was also observed that the second most–prescribed drug in the subgroup of calcium channel blockers, was nifedipine in 2000, but its prescribing was consistently decreasing during the investigated period, from 10.46 DDD/1000 in 2000 to 1.58 DDD/1000 in 2016. This finding is in accordance with a published study from Means et al,[19] and the fact that the use of nifedipine immediate release has decreased because of reports of adverse reactions (eg, myocardial infarction, arrhythmias, and stroke).

The effectiveness of the main 5 classes of drugs in treating hypertension and preventing CV events—diuretics, antihypertensives, β-blockers, calcium channel blockers, and agents acting on the RAS—is well-documented.[20]

New European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) guideline on the management of arterial hypertension[21] was published in 2013. In previous (2003) version the ESH/ESC guideline reviewed the large number of randomized trials of antihypertensive therapies and concluded that the main benefits of antihypertensive treatment are due to the lowering of BP per se and are largely independent of the drugs employed.[22] If nondrug treatment is not effective, the choice of drug treatment is determined by the tolerability and efficacy of the drug. Many investigators suggest that when tolerability and efficacy are similar, the lowest-cost drug should be prescribed. In most patients, the first-choice drug is a low-dose thiazide diuretic.[23] The 2003 WHO/International Society of Hypertension statement on the management of hypertension advised, "For the majority of patients without a compelling indication for another class of drug, a low dose of a diuretic should be considered as the first choice of therapy on the basis of the comparative trial data, availability, and cost."[24] In Croatia, although all subgroups of antihypertensive drugs have been shown to have increases in prescribing rates, the market share of diuretics dropped during the investigated period, from 20.16% to 12.73%. One of the largest-scale controlled clinical trials of antihypertensive drugs demonstrated that the thiazide diuretics were as effective as the more expensive agents acting on the RAS and calcium channel blockers in lowering blood pressure and rates of CV outcomes.[25] In Croatia during the investigated period, diuretics were the subgroup with the lowest price and with almost no price change (€0.07–€0.09/DDD).

Although diuretics have long been recommended as the first-line agents for pharmacologic antihypertensive therapy, according to the results of our research, enormous increases in the use of agents acting on the RAS (dominated by ACE inhibitors given as monotherapy or in combination with other drugs) was noted. In the United States, from 1992 to 1995, the use of calcium antagonists and ACE inhibitors for the treatment of hypertension increased, and that of diuretics and β-blockers declined, suggesting that the recommendations from the Fifth Joint National Committee Report on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure had little effect on prescribing patterns.[26]

The total consumption of agents acting on the RAS has shown the highest growth rates. They represented 39.13% of the market share of all antihypertensive drugs in 2000 (with 58.56 DDD/1000 prescribed), but also the highest market share (53.39%) in 2016 (with 202.00 DDD/1000 prescribed). That every second antihypertensive drug prescribed in Croatia in 2016 was in the subgroup of agents acting on the RAS is in correlation with worldwide trends. The largest subgroup—ACE inhibitors—was the fourth most widely prescribed class of medicines in the United States in 2009, with almost 163 million prescriptions filled, according

Author's Personal Copy

to figures from International Medical Statistics Health.[27] They are used primarily to treat hypertension and/or congestive heart failure. The subgroup of agents acting on the RAS includes ACE inhibitors, given as monotherapy or in combinations, and ARBs, also given as monotherapy or in combinations. These subgroups (with combinations) are the ones with the highest growth rates. A possible reason could be that most patients with hypertension require more than a single antihypertensive agent, particularly if they have comorbid conditions. Fixed-dose combinations of antihypertensive drugs offer the potential to lower blood pressure more quickly, obtain target blood pressure, and decrease adverse effects.[28] Although the Joint National Committee guidelines[29] recommend diuretic therapy as the initial pharmacologic agent in most patients with hypertension, the presence of "compelling indications" may prompt treatment with antihypertensive agents that demonstrate a particular benefit in primary or secondary prevention. As the source of the data in the study was total consumption, which is not linked to the individual patient, it is not possible to confirm that the increased prescribing of antihypertensive drugs in Croatia was correlated with more access (a possible limitation of the study). The assumption is that access to medications is not a specific problem in Croatia because all patients (Croatian citizens) are insured by the National Health Insurance Fund and have full access to the drugs on the Basic List, which includes all antihypertensive drugs. The National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline[30] includes a pharmacoeconomic evaluation and showed that the 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 CV events.[26] This finding is in correlation with the data obtained from the Croatian Institute of Public Health, available from the years 2006 to 2016, concerning the causes of death that correlate with hypertension.[31] There was a noticeable decrease or stagnation in the number of deaths connected with hypertension in the 3 main categories, that is, cerebrovascular disease, heart failure, and ischemic heart disease. The number of deaths caused by cerebrovascular disease is continuously decreasing (8.075 deaths in 2006 compared with 6.584 deaths in 2016). Heart failure as a cause of death is also decreasing (from 3.059 in 2008 compared with 1.196 in 2016). For ischemic heart disease, the stagnation is noticeable (9.822 deaths in 2006, 11.264 deaths in 2010, 11.464 deaths in 2012, and 11.509 deaths in 2015).

The findings from the study by Stafford et al[32] from 2006 suggests that national guidelines and clinical evidence have modest influences on physician prescribing practices. The study found that a range of clinical and market factors, such as drug promotion, market competition, media coverage, and purchasing contracts, may balance or even offset the effects of guidelines and clinical evidence on physician prescribing practices. Stamatakis et al[33] (2013) also analyzed possible pathways through which the industry influences medical practice and the focus of the health care systems. To date, there has been no specific analysis on the influence of pharmaceutical industry marketing on prescribing antihypertensives in Croatia. This study, despite some specific limitations mentioned earlier, shows that Croatian experience could be helpful in identifying possible factors influencing prescribing patterns. Specific country experience offers a better likelihood of predicting drug consumption and the implementation of some specific measures by health care systems worldwide.

In addition to guidelines on treating hypertension that are available to physicians, such as the National Institute for Health and Care Excellence guideline on treating hypertension, it is becoming necessary to perform pharmacoeconomic analyses that might recommend the most cost-effective drug group to be used as initial monotherapy.[34]

CONCLUSIONS

The present analysis showed a considerable continuous increase in antihypertensive drug utilization during the whole investigated period (2000–2016). Increased CV drug usage is comparable to worldwide trends. Possible contributors to changes in prescribing patterns could be lowered target values for optimal regulation of blood pressure, increased availability of information to health care consumers (their possible pressure on physicians for drug prescribing), and aggressive pharmaceutical promotion. Stagnation in prescribing rates in last 3 observed years was most probably a result of the increased share of prescribing combination drugs (calculation of DDDs according to monotherapy) and lower interest in pharmaceutical promotion. Agents

Author's Personal Copy

acting on the RAS are the subgroup with the highest growth rate. Decreased financial expenditure on CV drugs, despite the increase in volume, was the result of not only pricing policy changes but also the internal reference pricing system as well as the introduction of the electronic prescribing Guide, which suggests that physicians prescribe the generic drug with the lowest price on the Positive List. Usage of such a guide could have influence on reducing total financial expenditure on CV drugs, and this practice could be an effective tool for lowering drug costs in other countries. Despite the introduction of new INNs (international nonproprietary name) in therapy, the mean price per DDD decreased, mainly as the result of the introduction of generics and the implementation of restrictive measures on the Croatian drug market. Hypertension control continues to be an important public health concern. Furthermore, new analysis should be performed to identify possible correlations between increased utilization of antihypertensive drugs and possible health outcomes. Also, local analysis that includes pharmacoeconomic evaluation of antihypertensives should be performed and included in local guidelines.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.clinthera.2018.05.018.

REFERENCES

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases: Key Facts. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/. Accessed December 5, 2017.
2. Mensah GA, Naghavi M, Murray CJ. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132:1667–1678.
3. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiology of arterial hypertension in Croatia and worldwide. *Medicus*. 2007;16(2):137–145.
4. Erceg M, Kern J, Babić-Erceg A, Ivicević-Uhernik A, Vuletić S. Regional differences in the prevalence of arterial hypertension in Croatia. *Coll Antropol*. 2009;33(Suppl 1):19–23.
5. Chockalingam A. Impact of World Hypertension Day. *Can J Cardiol*. May 2007;23:517–519.
6. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, II: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827–838.
7. Law M, Wald N, Morris J. Wald; Morris. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy (PDF). *Health Technol Assess*. 2003;7:1–94.
8. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000;35:539–543.
9. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534–2544.
10. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356(9246):1955–1964.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Purpose of the ATC/DDD System. http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system. Accessed October 5, 2017. August 2016.
12. Croatian Bureau of Statistics. Census of Population, Households and Dwellings in the Republic of Croatia in 2011. http://www.dzs.hr. July 2016. Accessed September 15, 2017.
13. Fretheim A, Oxman AD. International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations. BMC Health Serv Res. 2005;5:21. Available online at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15762983.
14. Gu Q, Burt V, Dillon C, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension. *Circulation*. 2012;126:2105–2114.
15. https://www.whocc.no/filearchive/publications/guidelines.pdf. Accessed June 29, 2018.
16. Ordinance on measures for determining wholesale prices of medicines and wholesale prices reporting methods, NN 84/01, 87/04, http://narodne-novine.nn.hr. February 2016. Accessed December 16, 2017.
17. Vitezic D, Madjarevic T, Gantumur M, Buble T, Vitezic M, Kovacevic M, Mrsic-Pelcic J, Sestan B. Drug usage by outpatients in Croatia during an 8-year period: Influence of changes in pricing policy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:483–489.
18. Croatian Competition Agency. Exclusionary Effect of the New Prescription Drugs Model. http://www.aztn.hr/en/

Author's Personal Copy

exclusionary-effect-of-the-new-prescription-drugs-model. Accessed July 10, 2017.
19. Means L, Benken ST, Tesoro EP. Tolerability of immediate-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;68:395–399.
20. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955–1964.
21. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–1187.
23. Hill S, Smith AJ. First-line medicines in the treatment of hypertension. *Aust Prescr*. 2005;28:34–37.
24. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 WHO/ISH statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983–1992.
25. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Coordinative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–2997.
26. Siegel D, Lopez J. Trends in antihypertensive drug use in the United States. Do the JNC V recommendations affect prescribing? *JAMA*. 1997;278:1745–1748.
27. Consumer Reports Health Best Buy Drugs: ACE Inhibitors, http://consumerhealthchoices.org/wp-content/uploads/2012/08/BBD-ACEI-Full.pdf. February 2016. Accessed October 22, 2017.
28. Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician*. 2008;77:1279–1286.
29. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report, http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/jnc7full.pdf. March 2016. Accessed Septemer 24, 2017.
30. NICE Clinical Guideline 127 Hypertension: Clinical Management of hypertension in adults, www.nice.org.uk/guidance/CG127. March 2016. Accessed December 6, 2017.
31. Croatian Institute of Public Health. Croatian Health Statistics Yearbook 2006-2016. https://www.hzjz.hr/en/periodic-publications. Accessed July 5, 2018.
32. Stafford RS, Monti V, Furberg CD, Ma J. Long-term and short-term changes in antihypertensive prescribing by office-based physicians in the United States. *Hypertension*. 2006;48:213–218.
33. Stamatakis E, Weiler R, Ioannidis J. Undue industry influences that distort health care research, strategy, expenditure and practice: a review. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:469–475.
34. Arno PS, Viola D. Hypertension treatment at the crossroads: a role for economics? *Am J Hypertens*. 2013;26:1257–1259.

Address correspondence to: MSc Marta Kucan, University Hospital Center Rijeka, Kresimirova 42, 51 000 Rijeka, Croatia. E-mail: marta.kucan@ri.t-com.hr

10.2. Prilog 2.

Znanstveni rad objavljen u časopisu „European Journal of Clinical Pharmacology“, zastupljenom u bazi Current Contents, koji sadrži rezultate prikazane u ovom doktorskom radu:

Kučan M, Lulić I, Mršić-Pelčić J, Mozetič V, Vitezić D. Cost effectiveness of antihypertensive drugs and treatment guidelines. Eur J Clin Pharmacology, 77 (2021), 1665-1672.

European Journal of Clinical Pharmacology
https://doi.org/10.1007/s00228-021-03163-4

PHARMACOECONOMICS

Cost effectiveness of antihypertensive drugs and treatment guidelines

Marta Kučan[1] · Igor Lulić[2] · Jasenka Mršić Pelčić[3] · Vladimir Mozetič[1] · Dinko Vitezić[3,4]

Received: 4 August 2020 / Accepted: 17 May 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Purpose Arterial hypertension (AH) is associated with a high economic burden for the individual patient and for society in general. The study evaluates antihypertensives and their cost-effectiveness, comparing diuretics (D), beta-blockers (B), angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin-II receptor blockers (A) and calcium channel blockers (C) with no intervention (NI).

Methods The study included five health states in a Markov model. Cost values included average cost of the drugs used, treatment in hospital and treatment in general practice (collected from Croatian Health Insurance Fund). The study was conducted separately for 65-year old men and women, with an initial probability of cardiovascular death risk of 2% and heart failure risk of 1%. The results were presented in terms of increase in QALYs and associated financial savings or costs in euros (€).

Results Results for men (compared with NI): treatment with D resulted in a QALY increase of 0.76 and €886 in savings, treatment with C in an increase of 0.74 QALYs and €767 in savings, treatment with A in an increase of 0.69 QALYs and €834 in savings, treatment with B resulted in an increase of 0.40 QALYs, but with an additional cost of €41. Results for women (compared with NI): treatment with D resulted in an increase of 0.93 QALYs and €987 in savings, treatment with C in an increase of 0.89 QALYs and savings of €855, treatment with A in an increase of 0.86 QALYs and savings of €991, treatment with B in an increase of 0.48 QALYs, but with an additional cost of €148.

Conclusions Treatment of AH with D, C and A is cost effective compared with the no-intervention scenario. Diuretics are the most cost-effective first-line treatment. The scenario with beta-blockers resulted in additional QALY when compared with no intervention, but also additional costs; therefore, based on our results, this therapy would not be recommended as first-line treatment.

Keywords Antihypertensive drugs · Cost-effectiveness analysis · Therapeutic guidelines

Introduction

Arterial hypertension (AH) is a major cardiovascular risk factor [1–3] and a leading risk factor for death globally [4], particularly given increasing longevity and the prevalence of contributing factors such as obesity [5]. AH is ranked as the third most prominent cause of disability-adjusted life-years [6] and, according to WHO/ISH Hypertension guidelines, out of an estimated 58 million deaths globally from all causes in 2005, cardiovascular disease (CVD) accounted for 30% [7]. Even though evidence confirms treatment of AH to prevent CVD, as well as to prolong and enhance the quality of life, hypertension remains inadequately managed worldwide [8, 9]. AH is one of the most common primary diagnosis and an independent risk factor for other costly diseases. It is also associated with a high economic burden for both the individual patient and for society in general, particularly in low- and middle-income countries [10], given that resources available for managing AH in these countries are limited due to competing health priorities.

Antihypertensive drugs comprise several classes of compounds, which differ both structurally and functionally. The main objective of guidelines is to provide easily accessible information for the diagnosis and treatment of AH, but few of them include a pharmacoeconomic evaluation.

✉ Marta Kučan
marta.kucan@ri.t-com.hr

[1] Primorje-Gorski Kotar County Community Health Centre, Rijeka, Croatia

[2] Faculty of Engineering, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

[3] Faculty of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

[4] University Hospital Centre Rijeka, Rijeka, Croatia

Published online: 02 June 2021

The aim of the study is to assess the cost-effectiveness of major four groups of first-line antihypertensive drugs: diuretics (D), beta-blockers (B), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor/angiotensin-II receptor blockers (ARBs)-(A) and calcium channel blockers (C), each compared to the impact of no intervention (NI). The results of this study are intended to supplement AH pharmacotherapy guidelines on a national level, and the model could be adapted and reused to accommodate future changes concerning any of variables included in this model.

Patients and methods

Model

Various Markov models, previously used for treatment of hypertension, were compared [11–13] and used to create a theoretical Markov model adapted to the local situation (Croatia) (Fig. 1). The model represents a simplified picture of reality and considers patients with essential hypertension seen in primary care, excluding those with pre-existing CVD, heart failure or diabetes. It was designed to be run separately for men and women. The base case analysis was performed for 65-year-old men and women, with CVD risk of 2% CVD risk and a heart failure risk of 0.98%. Based on their transition probabilities, and independently of the treatment option chosen, during each step of the model (representing 1 year), a proportion of patients enters one of the qualifying event health states (MI, stroke, heart failure or death), while the remainder stays in the event-free state. At the beginning of the model, we observe a cohort of 1000 patients in condition W (wellness). Based on the transition probabilities, for each new step, a new number of patients in each condition are calculated. The model includes 35 steps (years). Costs were determined assuming a third-party payer.

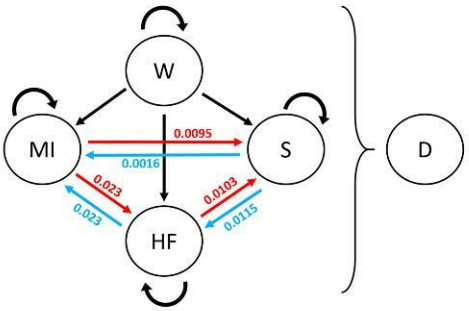


Fig. 1 Diagram of the health states in the Markov model with transition probabilities for the NI

The model assumes that transition probabilities from state W (wellness) to all other states increase as the model progresses, since risk of CVD, HF risk, death from CVD and death from other causes each increases as patients get older. All of the other probabilities remain the same throughout the entire model (non-homogenous Markov model). In terms of the guidelines for treating hypertension, the model is based on treatment of uncomplicated hypertension, which can be treated with a single therapeutic agent (D, B, A, C) as an initial first-line therapy. In total, ten Markov models were analysed, five for female and five for male patients. Each of ten Markov models started with a different stochastic matrix, which then continued to change in every step of the process, as patients got older. If a medication was used, these probabilities (as well as probabilities from state W to states MI, HF and S) were multiplied with the corresponding factors.

An annual discount rate of 3% was applied to all future costs and effects. Results are presented as the difference in cost (€) and the difference in quality-adjusted life years (QALYs) of all scenarios investigated, compared with no intervention (NI).

Probabilities

Transition probabilities were based on data collected from the literature ([14–20]). The study was conducted with an initial probability of cardiovascular death risk of 2% and heart failure risk of 0.98%. The yearly increase in cardiovascular death risk is 0.03% for men and 0.008% for women. The yearly increase in heart failure risk is 0.01%. When one of the methods (D, C, B or A) was used, all of these probabilities were multiplied by appropriate coefficients, derived from previously reported comparative studies.

Costs

The financial cost of each disease status in the Markov model was calculated as the sum of intervention costs, based on health state distributions in each step (year) of the model, plus the costs of hospital treatment and rehabilitation.

(a) Costs in hospitals—the price that the Croatian Health Insurance Fund (CHIF) pays for hospitalization, using a Diagnosis-Related Group (DRG) payment system [21]
(b) Costs in primary care—all diagnostic and therapeutic procedures performed in the 1-year period after the initial diagnosis, collected using the Medicus.net information system. This includes 77 medical practices of primary care, covered by the Primorje-Gorski Kotar County Community Health Centre, for patients with the following diagnosis: I21 (from I21.0-I21.9) for acute myocardial infarction ($N = 537$; 409 male, 128 female), I63 (from I63.0-I63.9) for cerebrovascular

insult ($N=291$; 191 male, 100 female) and I50 (from I50.0 to I50.9) for heart failure ($N=275$; male 214, female 61) [22].

(c) Costs of rehabilitation—the cost of an average length of stay in specialized hospitals for patients with acute myocardial infarction (the average stay paid for by the insurer is 21 days long, costing €77.7 daily) and with stroke (the average stay paid for by the insurer is 75 days long, costing €86.62 daily)

The cost of drugs was calculated based on the most commonly used medicine within each therapeutic class, for a defined daily dose. Drug utilization data were obtained from the International Medical Statistics (IMS) database, which provides information in terms of defined daily doses per 1000 population per day (DDD/1000/day) [23]. Data on financial expenditures are presented in euros, €. Prices of the most commonly prescribed drugs for each therapeutic group used in model were indapamide (€0.15/DDD), bisoprolol (€0.22/DDD), amlodipine (€0.05/DDD) and ramipril (€0.05/DDD). All antihypertensive medications analysed are on the CHIF reimbursement list (without the need for co-payment by the patient).

Utilities

The utility measurement used for this analysis was quality-adjusted life years (QALY). QALY can have a value between 0 and 1, where 0 represents death and 1 represents a state of perfect health. Due to the unavailability of utility values in Croatia, we obtained utility data from the literature [24]. To calculate the total utility weight, the disease utility weight was multiplied by the age utility weight [25], while the total QALY is calculated as a sum of QALYs for each cycle (year) in each model.

Sensitivity analysis

Sensitivity analysis was used to increase understanding of the relationships between input (sex, medicine costs, yearly CV disease risk, and yearly HF risk) and output variables (cost-effectiveness) of the model. Three different levels of CVD risk were used (1%, 2%, 3%), and four different levels of HF risk were used (0%, 0.98%, 2%, 3%). Two different sets of medicine costs were used (prices from the CHIF reimbursement list from 2016 and 2019), and the model was run for both men and women. This sensitivity analysis revealed the model to be deterministic (same outcome is obtained in each simulation) (Supplementary file).

Results

The following results are presented as the difference in cost (€) and the difference in quality-adjusted life years (QALYs) for 65-year-old men when compared to NI, according to the Markov model (Table 1): treatment of AH with D resulted in an increase of 0.76 QALYs and €886 in savings. Treatment with C resulted in an increase of 0.74 QALYs and €767 in savings, while treatment with A resulted in an increase of 0.69 QALYs and €834 in savings. Treatment of AH with B resulted in an increase of 0.40 QALYs, but with additional costs of €41.

The following results are presented as the difference in cost (€) and the difference in quality-adjusted life years (QALYs) for 65-year-old women when compared to NI, according to the Markov model (Table 2): treatment of AH with D resulted in an increase of 0.93 QALYs and €987 in savings. Treatment with C resulted in an increase of 0.89 QALYs and savings of €855, while treatment with A resulted in an increase of 0.86 QALYs and savings of €991. Treatment with B resulted in an increase of 0.48 QALYs, but with additional costs of 148 €.

Figures 2 and 3 present cost-effectiveness diagrams for men and women for all of the therapeutic strategies included (NI, B, C, A), while Figs. 4 and 5 show the incremental costs in € (y-axis) and benefits (x-axis) of strategies D, C, A or B when compared to NI (intersection of x- and y-axis). For both men and women, this data showed that treatment with D, C, A and B was more effective than no treatment. As the area above the x-axis represents an increase in costs, and area to the right of the y-axis indicates improved clinical outcome, it can be seen that B is more effective than NI, but also more costly than NI option.

Table 1 Cost effectiveness parameters of different scenarios compared with NI (men)

	QALY	Total cost (€)	Cost/QALY (€)	D cost	D QALY	ICER (D cost/D QALY)
NI	11.95	6.961	582			
D	12.71	6.075	478	−886	0.76	−1.166
C	12.69	6.193	488	−767	0.74	−1.037
B	12.35	7.001	567	41	0.40	102
A	12.64	6.126	485	−834	0.69	−1.209

Table 2 Cost effectiveness parameters of different scenarios compared with NI (women)

	QALY	Total cost (€)	Cost/QALY (€)	D cost	D QALY	ICER (D cost/D QALY)
NI	12.88	7.214	560			
D	13.81	6.226	451	−987	0.93	−1.062
C	13.77	6.358	462	−855	0.89	−961
B	13.36	7.361	551	148	0.48	308
A	13.74	6.223	453	−991	0.86	−1.152

To confirm sensitivity, 48 models were run using various altered variables (three different levels of CVD risk, four different levels of HF risk, two different sets of medicine costs), all of which confirmed the outputs of the baseline model: D, C and A were by far the best options, with B being much more costly, and with less improvement in QALYs. In all cases, all interventions were more cost-effective than NI, which includes B therapy as well. According to sensitivity analysis that compared D, C and A, the best option is therapy with D. Furthermore, if HF risk is higher, then the most cost-effective option is D. Additionally, since B was in all cases not nearly as cost-effective as the other three interventions, another Markov model was run (with base case levels for CV disease risk and HF risk) with the cost of B set to 0. This scenario showed that B is more cost-effective before but still not as cost-effective as use of D, C and A therapy options.

Discussion

The results of our study confirmed that all of the first-line antihypertensive drugs investigated showed improvement in QALYs, when compared to the no intervention scenario, which is in accordance with studies that emphasise the importance of treating AH. Moran et al. assessed the cost-effectiveness of AH drugs according to age, hypertension level and the presence or absence of chronic kidney disease or diabetes. They concluded that the treatment of stage 1 hypertension was cost-effective (defined as < $50.000 per QALY) for both men and women between the ages of 45 and 74. Treating women aged 35–44 with stage 1 hypertension, but without cardiovascular disease, had intermediate or low cost-effectiveness (for women who had stage 1

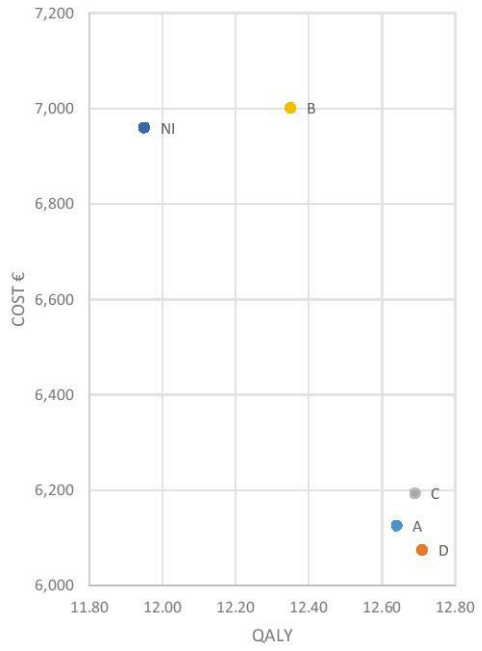


Fig. 2 Cost-effectiveness diagram for men in Markov model

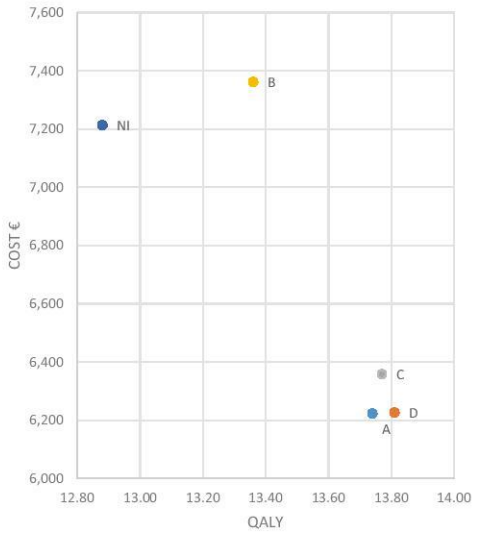


Fig. 3 Cost-effectiveness diagram for women in Markov model

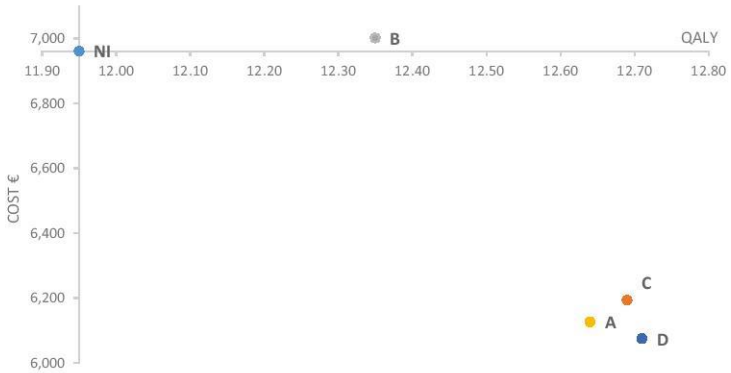


Fig. 4 Cost-effectiveness diagram for men in Markov model (comparison with NI)

hypertension, this was of intermediate value for those with diabetes or chronic kidney disease: − $125.000 per QALY gained and was of low value for those without diabetes or chronic kidney disease: − $181.000 per QALY gained) [26]. This is also in accordance with Moise et al., who concluded that hypertension treatment is inexpensive, safe and effective. However, in otherwise healthy patients aged less than 75, targeting more intensive blood pressure treatment goals in high CVD risk patients would be cost-saving if monitoring and drug costs could be contained [27].

Suchard MA et al. [28] observed that all current guidelines recommend any primary agent among the first-line drug classes, in the absence of comorbid indications, so they compared all classes and outcomes across multiple databases. Their findings showed drug classes to be of equivalent use as initial monotherapies for hypertension, with the exception of thiazide or thiazide-like diuretics, which were superior to angiotensin-converting enzyme inhibitors, and that non-dihydropyridine calcium channel blockers were less effective. This is in accordance with the results of our study, which confirmed that in all scenarios investigated, and an obvious improvement in QALYs was seen, compared with the no intervention scenario (the improvement in QALYs for all therapeutic options investigated was found in the range from 0.69 to 0.76 for men and from 0.48 to 0.93 for women, compared to NI). Superior outcomes were also seen for treatment with diuretics (0.76 QALYs for men and 0.93 QALYs for women are the highest outcomes among all scenarios). Additionally, the increase in QALYs was more prominent for women in all scenarios, which is in accordance with previously published studies that have reported sex differences in the prevalence and treatment of CVD [29]. However, sex differences in the outcomes of AH therapy have not been completely examined.

According to NICE guidelines [30], the initial treatment step for AH should be an ACE inhibitor or an ARB to adults who have type 2 diabetes and are of any age or family origin, or for those aged under 55 but who are not of black African

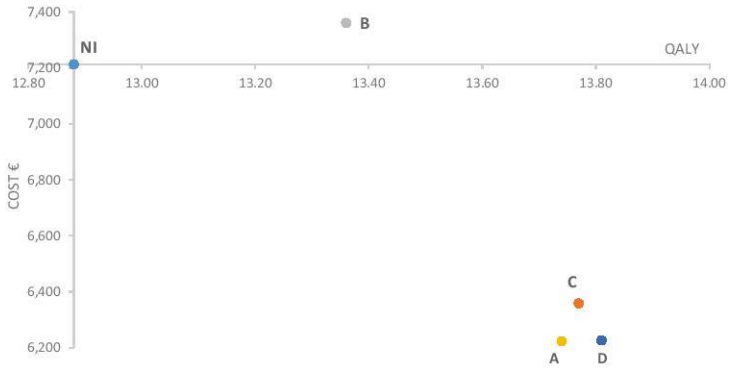


Fig. 5 Cost-effectiveness diagram for women in Markov model (comparison with NI)

or African-Caribbean family origin. If an ACE inhibitor is not tolerated (the patient develops cough), then it is recommended to instead offer an ARB. Furthermore, the guidelines propose to offer a C as an initial therapy to adults aged 55 or over who do not have type 2 diabetes mellitus (of any age) or who are of black African or African-Caribbean family origin. If a C is not tolerated, then a D (thiazide-like) is an alternative option to treat AH. If there is evidence of HF, then a D is an option [31]. Furthermore, the analysis performed here showed that C is the most cost-effective option for the majority of people, as initial treatment for AH. Our results are in accordance with the findings of NICE pharmacoeconomic outcomes, as the scenarios of treating AH with D, C and A are more cost-effective than NI, both in men and women.

Results of the Markov model used in our study showed that B is not cost-effective as a first-line treatment for AH, given that treatment with B resulted in an increase of 0.40 QALYs in men and 0.48 in women (both of 65 years old, and this was also associated with additional costs compared to the NI scenario, specifically €41 for men and €148 for women). Two major guideline committees (JNC-8 and NICE UK) have dropped B as a first-line therapy in AH treatment. The available evidence does not support the use of B as first-line drugs in AH therapy, although it is possible that newer B (such as nebivolol and carvedilol), which show vasodilatory properties and a more favourable hemodynamic and metabolic profile, will be more efficacious in reducing morbidity and mortality [32]. Recent meta-analyses (that do not take age into account) have concluded that B is an inappropriate first-line agent in AH therapy. Some studies emphasised the fact that the pathophysiology of primary/essential hypertension differs in elderly and younger subjects. Cruickshank [33] found it important to clarify the efficacy of B to the younger/middle-aged group in reducing the risk of death, and cardiovascular endpoints. B showed efficacy in terms of a reduced risk of death/stroke/myocardial infarction in younger (<60 years old) hypertensive subjects and are a reasonable first-line choice of therapy (certainly in men). In our study, B resulted in an improvement of only 0.40 QALYs for men and 0.48 QALYs for women, which is the lowest outcome value of any of the antihypertensive drug classes examined (for 65-year-old men and women).

Our study showed that the best option for the first-line treatment is usage of diuretics, and this is in accordance with Musini et al. These authors searched registers of controlled trials and included double-blind, randomised controlled trials that compared fixed-dose thiazide diuretic monotherapy with placebos, for a duration of 3 to 12 weeks in the treatment of adult patients with primary hypertension. They concluded that, due to the greater effect on systolic than on diastolic blood pressure, thiazides lower pulse pressure by 4–6 mmHg, and this exceeds the mean 3 mmHg pulse pressure reduction achieved by ACE inhibitors, ARBs and renin inhibitors, and 2 mmHg pulse pressure reduction with non-selective beta-blockers (as shown in other Cochrane reviews, which compared these antihypertensive drug classes with placebo and used similar inclusion/exclusion criteria) [34]. Park et al. have published a comprehensive systematic review of cost-effectiveness analysis of AH medicines across drug classes [35] and concluded that all antihypertensives were cost-effective compared with NI. ARBs appeared to be more cost-effective than C, A and B. The latter findings should be interpreted with caution, because these findings are not robust due to the substantial variability between the studies examined, which include study settings and analytic models, changes in the cost of generic medicines and publication bias.

Changes in prescription patterns for antihypertensive drugs, as a result of clinical practice and therapeutic guidelines, in Croatia are presented in a separate study [36], while findings from the study by Stafford et al. [37] from 2006 suggest that a range of clinical and market factors, such as drug promotion, market competition, media coverage and purchasing contracts, may balance or even offset the effects of guidelines and clinical evidence on physician prescribing practices. This study emphasizes the importance of pharmacoeconomic analyses, which may aid in identifying the most cost-effective drug group to be used as an initial monotherapy.

Limitations of the study

To date, there is no published Markov model to evaluate the cost-effectiveness of antihypertensive pharmacotherapies at a national level in Croatia. The authors are aware of the limitations of the model: using “no intervention” as a comparator would be unethical in a real life, the study does not include combinations of AH therapies as an option, and neither does it consider the pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. The Markov model is a simplified representation of a possible real-life situation (renal failure or diabetes as a common complication is not included, for example). The prices of the drugs used and expenses incurred at the primary care and hospital levels may vary over time, which could change the outcomes. The authors are aware of these possible limitations, but the aim was to create a model that could be easily adapted and reused according to future changes concerning any of the variables included in the model and to promote using pharmacoeconomic principles in establishing pharmacotherapy guidelines on a national level.

Conclusions

Treatment of AH with D, C and A is cost-effective, when compared to the NI scenario. Diuretics are the most cost-effective first-line treatment. The scenario with B resulted

in additional QALYs compared with NI, but also additional costs; therefore, according to our results, this therapy is not recommended as a first-line treatment. It is also important to emphasize that future pharmacoeconomic modelling (change of variables) should be performed at regular intervals, and outputs should be considered and incorporated in national clinical guidelines for treating AH.

Supplementary information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s00228-021-03163-4.

Author contribution The undersigned authors warrant that they are the authors and sole owners of the submitted manuscript. The authors also warrant that the work is original; that it has not been previously published in print or electronic form and is not under consideration by any other publisher or electronic medium; that it has not been previously transferred, assigned, or otherwise encumbered; and that the authors have full power to grant such rights.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

1. Pistoia F, Sacco S, Degan D, Tiseo C, Ornello R, Carolei A (2016) Hypertension and stroke: epidemiological aspects and clinical evaluation. High Blood Press Cardiovasc Prev 23(1):9–18
2. Handschin A, Henny-Fullin K, Buess D, Dieterle T (2015) Cardiovascular risk stratification and therapeutic implications in arterial hypertension. Ther Umsch 72(6):361–368
3. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF et al (2018) Hypertension Nat Rev Dis Primers 22(4):18014
4. Wermelt JA, Schunkert H (2017) Management of arterial hypertension. Herz 42(5):515–526
5. Jordan J, Birkenfeld AL (2016) Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. Rev Endocr Metab Disord 17(1):19–28
6. He J, Whelton PK (1997) Epidemiology and prevention of hypertension. Med Clin North Am 81:1077–1097
7. World Health Organisation (2019) Prevention of cardiovascular disease. Guidance for assessment and management of cardiovascular risk. https://ish-world.com/downloads/activities/71665_71665_OMS_INT-RETIRATION.pdf, Accessed 28 Nov 2019
8. Whitworth JA (2003) World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 11:1983–92. Accessed 21 Nov 2003
9. Antikainen RL, Kastarinen MJ, Jousilahti P, Peltonen M, Laatikainen T, Beckett N et al (2010) Despite evidence-based guidelines, systolic blood pressure remains inadequately controlled in older hypertensive adults. J Hum Hypertens 24(7):439–446
10. Leeder S, Raymond S, Greenberg H, Liu H et al (2019) A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing economies. New York, The Center for Global Health and Economic Development, 2004. The Earth Institute, Columbia University, https://www.eldis.org/document/A18750, Accessed 28 Nov 2019
11. Nguyen L, Wright P, Nguyen TT, Schuiling N et al (2016) Cost-effectiveness analysis of screening for and managing identified hypertension for cardiovascular disease prevention in Vietnam, PLoS One
12. Sesso HD, Chen RS, L'Italien GJ et al (2003) Blood pressure lowering and life expectancy based on a Markov model of cardiovascular events. Hypertension 42:885–890
13. Lakic D, Petrova G, Bogavac-Stanojevic N et al (2011) Impact of discounting in pharmacoeconomic modeling. A case study. Biotechnol Biotechnol Equip 25:2555–2558
14. Perry HM, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM et al (2000) Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 284:465–471
15. Ward S (2005) Statins for the prevention of coronary events. London: National Insititute for Clinical 16 Excellence
16. Yusuf S, Teo K, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al (2008) Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 358(15):1547–1559
17. Tedesco MA, Natale F, Calabro R (2006) Effects of monotherapy and combination therapy on blood 32 pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large 33 population of hypertensive patients. J Clin Hypertens 8(9):634–641
18. Spinar J, Vitovec J, Soucek M, Dusek L, Pavlik T (2009) Invesigators CORD. CORD: comparison of 17 recommended doses of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Vnitrni Lekarstvi. 18 55(5):481–488
19. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. The Lancet 355(9200):253–259
20. SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. New England Journal of Medicine 325(5):293-302
21. Croatian Health Insurance Fund (2018) Decision on the basis for the conclusion of the contract on health care provision from compulsory health insurance. Odluka o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja, NN 56/2017, https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2017_06_56_1235.html, Accessed 11 Dec 2018
22. MKB-10 (2012) World Health Organization, Medicinska naklada Zagreb, Zagreb
23. WHO (2019) Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Purpose of the ATC/DDD system https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/, Accessed 24 May 2019
24. Harvard CEA Registry (1997) Cost Effectiveness Analysis (CEA) Registry. TuftsNew England Medical Center. https://research.tufts-nemc.org/cear4/Default.aspx
25. Health Survey for England (1999) Cardiovascular Disease. The Stationary Office
26. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, Tzong KY, Rasmussen PW, Guzman D, Williams L, Bibbins-Domingo K, Coxson PG, Goldman L (2015) Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. N Engl J Med 372(5):447–455
27. Moise N, Huang C, Rodgers A, Kohli-Lynch CN, Tzong KY, Coxson PG et al (2016) Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35–74 years: the cardiovascular disease policy model. Hypertension 68(1):88–96
28. Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R, Pratt N, Reich CG, Duke J, Madigan D, Hripcsak G, Ryan PB (2019) Comprehensive comparative effectiveness and safety of

first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis, Lancet, 24 Oct 2019
29. Madsen TE, Howard G, Kleindorfer DO, Furie KL, Oparil S, Manson JE, Liu S, Howard VJ (2019) Sex differences in hypertension and stroke risk in the REGARDS study: a longitudinal cohort study. Hypertension 74(4):749–755
30. Hypertension in adults: diagnosis and management (2019) https://www.guidelines.co.uk/cardiovascular/nice-hypertension-guideline/454934.article, Accessed 2 Nov 2019
31. NICE clinical guideline 127 (2011) Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. August 2011 www.nice.org.uk/guidance/CG127
32. De Caterina AR, Leone AM (2010) Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. Am J Cardiol 105(10):1433–1438
33. Cruickshank JM (2017) The role of beta-blockers in the treatment of hypertension. Adv Exp Med Biol 956:149–166
34. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM (2014) Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 29 May 2014
35. Park C, Wang G, Durthaler JM, Fang J (2017) Cost-effectiveness analyses of antihypertensive medicines: a systematic review. Am J Prev Med 53(6S2):S131–S142.
36. Kucan M, Mrsic-Pelcic J, Vitezic D (2018) Antihypertensive drugs in Croatia: what changes the drug usage patterns? Clinical Therapeutics, 40(7):1159–1169
37. Stafford RS, Monti V, Furberg CD, Ma J (2006) Long-term and short- term changes in antihypertensive prescribing by office-based physicians in the United States Hypertension 48:213–218

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmaceutske znanosti
A.Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Doktorski rad

UPORABA I FARMAKOEKONOMSKA ANALIZA ANTIHIPERTENZIVNIH LIJEKOVA U HRVATSKOJ

Marta Kučan Štiglić

SAŽETAK

Odabir antihipertenzivnog liječenja ima važne terapijske i financijske implikacije, a tek rijetke smjernice za liječenje arterijske hipertenzije (AH) uključuju farmakoekonomske analize. Cilj istraživanja je identificirati i analizirati: promjene u upotrebi lijekova za liječenje AH u Hrvatskoj od 2000. do 2016. godine, promjene u obrascima propisivanja, prosječne cijene po definiranoj dnevnoj dozi (DDD), te provesti analizu troška i učinkovitosti liječenja AH u usporedbi sa scenarijem bez intervencije (BI) lijekovima: diuretici (D), blokatori kalcijskih kanala (C), beta-blokatori (B), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima / blokatori angiotenzinskih receptora (A). Podaci o potrošnji lijekova prikupljeni su iz Intercontinental Medical Statistics (IMS) baze podataka. Analiza troška i učinkovitosti obuhvatila je pet zdravstvenih stanja u Markovljevom modelu, odvojeno za muškarce i žene u dobi od 65 godina. Rezultati su predstavljeni kao povećanje QALY-a i povezanih financijskih ušteda ili troškova u eurima (EUR) za svaku terapijsku opciju u usporedbi sa scenarijem BI. Od 2000. do 2016. godine potrošnja lijekova za KVB rasla je 150,81%, a financijski izdaci rasli su 47,32%. Najčešće propisivani bili su lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav. Analiza troška i učinkovitosti za muškarce pokazuju da je liječenje s D rezultiralo povećanjem QALY-ja za 0,76 i uštedom od 886 EUR, liječenje s C povećanjem od 0,74 QALY-ja i uštedom od 767 EUR, liječenje s A povećanjem od 0,69 QALY-ja i uštedom od 834 EUR, liječenje s B povećanjem od 0,40 QALY-ja, ali uz dodatni trošak od 41 EUR. Rezultati za žene (u usporedbi s BI): liječenje s D rezultiralo je povećanjem od 0,93 QALY-ja i uštedom od 987 EUR, liječenje s C povećanjem od 0,89 QALY-ja i uštedom od 855 EUR, liječenje s A povećanjem od 0,86 QALY-a i uštedom od 991 EUR, liječenje s B povećanjem od 0,48 QALY-a, ali uz dodatan trošak od 148 EUR. U Hrvatskoj je primijećena promjena obrazaca propisivanja lijekova za liječenje AH, što je rezultat: promjene zakonskih akata, utjecaja farmaceutske industrije i utjecaja smjernica za liječenje AH na propisivanje. Liječenje AH s D, C i A isplativo je u usporedbi sa scenarijem bez intervencije. Liječenje sa D predstavlja najisplativiju terapijsku opciju. Liječenje s B rezultiralo je povećanjem QALY-ja u usporedbi s BI ali uz dodatan trošak, pa na temelju rezultata istraživanja ova terapija nije preporučena kao prvi izbor u liječenju. Promjenom varijabli model može biti ponovno korišten, što može pridonijeti uvrštenju rezultata farmakoekonomskih analiza u nacionalne smjernice za liječenje AH, a time i racionalnijem liječenju AH u Hrvatskoj.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Rad sadrži: 135 stranica, 29 slika, 23 tablice, 123 literaturna navoda, 2 priloga. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, antihipertenzivi, farmakoekonomika, analiza troška i učinkovitosti, propisivanje lijekova, terapijske smjernice za liječenje hipertenzije

Mentori: **Dr. sc. Dinko Vitezić**, *redovni profesor Sveučilišta u Rijeci Medicinskog fakulteta.*
Dr. sc. Vesna Bačić Vrca, *redovna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Iva Mucalo, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Aleksandar Knežević, *izvanredni profesor Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: Studeni 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmaceutical Sciences
A.Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Doctoral thesis

ANTIHYPERTENSIVE DRUG USAGE IN CROATIA AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS

Marta Kučan Štiglić

SUMMARY

The choice of pharmacologic treatment in people with arterial hypertension (AH) has important therapeutic and financial implications. Guidelines for treatment of hypertension often do not include outcomes of pharmacoeconomic evaluations. The aims of our study were to identify and analyze changes in the usage of drugs for treating AH in Croatia from 2000 to 2016, changes in prescribing patterns and mean prices per defined daily dose (DDD), evaluate cost-effectiveness comparing diuretics (D), beta-blockers (B), angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin-II receptor blockers (A) and calcium channel blockers (C) with no intervention (NI). Data on consumption were obtained from the International Medical Statistics (IMS) database. The pharmacoeconomic study included five health states in a Markov model separately for 65-year old men and women. The results were presented in terms of increase in QALYs and associated financial savings or costs in euros (€) for each therapeutic option comparing with NI. The consumption of drugs for cardiovascular disease in Croatia from 2000 to 2016 increased 150.81%, while financial expenditure in the same period increased 47.32%. The most frequently prescribed subgroup was Agents acting on the renin-angiotensin system (RAS). Results for men (compared with NI): treatment with D resulted in a QALY increase of 0.76 and €886 in savings, treatment with C in an increase of 0.74 QALYs and €767 in savings, treatment with A in an increase of 0.69 QALYs and €834 in savings, treatment with B resulted in an increase of 0.40 QALYs, but with an additional cost of €41. Results for women: treatment with D resulted in an increase of 0.93 QALYs and €987 in savings, treatment with C in an increase of 0.89 QALYs and savings of €855, treatment with A in an increase of 0.86 QALYs and savings of €991, treatment with B in an increase of 0.48 QALYs, but with an additional cost of €148. The prescribing patterns of antihypertensive drugs in Croatia have changed, which could be a result of a: changes in laws, pharmaceutical marketing, guidelines on hypertens
ion therapy. Treatment of AH with D, C and A is cost effective compared with the no-intervention scenario. Diuretics are the most cost-effective first-line treatment. The scenario with B resulted in additional QALY when compared with no intervention, but also additional costs; therefore, based on our results, this therapy would not be recommended as first-line treatment. By changing the variables, the model can be used again, which can contribute to the inclusion of the results of pharmacoeconomic analyzes in the national guidelines for the treatment of AH, and thus to a more rational treatment of AH in Croatia.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes:	135 pages, 29 figures, 23 tables, 123 references, 2 supplements. Original is in Croatian language.
Keywords:	arterial hypertension, antihypertensives, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, drug prescribing, therapeutic guidelines for the treatment of hypertension
Mentors:	**Dinko Vitezić**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Rijeka Faculty of Medicine **Vesna Bačić Vrca**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Reviewers:	**Petra Turčić**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry **Iva Mucalo**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry **Aleksandar Knežević**, **Ph.D.** *Associate Professor,* J.J. Strossmayer University of Osijek Faculty of Medicine

The thesis was accepted: November 2022