

VILNIAUS UNIVERSITETAS

INGRIDA LISAIUSKIENĖ

ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANČIŲ VAISTŲ  
VARTOJIMO IR SERGAMUMO BEI MIRŠTAMUMO NUO ŠIOS  
SISTEMOS LIGŲ KITIMAI LIETUVOJE

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2017 metai

Disertacija rengta 2012–2016 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas – prof. dr. Jolanta Gulbinovič (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Konsultantas – prof. dr. Björn Wettermark (Klinikinės farmakologijos ir farmakoepidemiologijos centras, Karolinos institutas, Stokholmas, Švedija, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

## TURINYS

1. ĮVADAS .....	6
2. TYRIMO TIKSLAS .....	9
3. TYRIMO UŽDAVINIAI .....	9
4. GINAMIEJI TEIGINIAI .....	9
5. DARBO MOKSLINĖ REIKŠMĖ IR NAUJUMAS .....	10
6. LITERATŪROS APŽVALGA .....	11
6.1. Mirčių nuo ŠKL statistika .....	11
6.2. Sergamumas ir ligotumas širdies ir kraujagyslių ligomis.....	16
6.3. Ligotumas ir sergamumas arterine hipertenzija.....	20
6.4. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai .....	24
6.4.1. Rūkymas ir ŠKL .....	25
6.4.2. Alkoholio vartojimas ir ŠKL .....	26
6.4.3. Mažas fizinis aktyvumas ir ŠKL .....	27
6.4.4. Antsvoris, nutukimas ir ŠKL .....	28
6.4.5. Sveika mityba ir ŠKL .....	29
6.4.6. Kraujo lipidų apykaitos sutrikimai ir ŠKL .....	30
6.4.7. Kiti veiksniai, galintys daryti įtaką ŠKL paplitimui.....	31
6.5. Vaistai, skiriami ŠKL ir AH gydyti, ir jų racionalaus vartojimo principai .....	33
6.5.1. Diuretikų vartojimas ŠKL gydyti .....	33
6.5.2. BB vartojimas ŠKL gydyti .....	35
6.5.3. CCB vartojimas ŠKL gydyti .....	37
6.5.4. RAS slopinančių vaistų vartojimas ŠKL gydyti .....	38
6.5.5. Alfa adrenoblokatorių (A-AB) vartojimas ŠKL gydyti .....	40
6.5.6. Centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų vartojimas ŠKL gydyti .....	40
6.5.7. AH gydymo pradžia ir tęstinis gydymas – monoterapija ir gydymas vaistų deriniais .....	41

6.6. ŠKL, AH paplitimo ir gydymo skirtumai tarp lyčių ir amžiaus grupių.....	45
6.7. Vaistų skyrimo ir gydymo gairių atitikimas.....	49
6.8. Racionalų vaistų vartojimą skatinančios vaistų politikos priemonės	53
6.9. Vaistų vartojimo tyrimai ir jų metodai.....	58
7. TYRIMŲ METODIKA .....	63
7.1. Valstybinės ligonių kasos informacinės sistemos aprašymas.....	63
7.2. Tiriamieji ir tyrimo medžiaga .....	64
7.3. Tyrimo metodai .....	64
7.3.1. Bendras ŠKSV vartojimas Lietuvoje 2003–2012 m. ....	64
7.3.2. ŠKSV vartojimas AH gydyti Lietuvoje 2003–2012 m. ....	65
7.3.3. ŠKSV vartojimo, mirštamumo sąveikos ir jiems įtaką darančių veiksnių palyginimas su kitų šalių rodikliais .....	66
7.3.4. Skirtingo amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų AH gydymo skirtumai 2003–2012 m. ....	70
7.3.5. AH gydymo pradžia – skirtumai tarp lyčių, amžiaus grupių ir tendencijos 2004–2012 m. ....	71
7.3.6. ŠKSV išrašymo efektyvumo įvertinimas analizuojant generinių vaistų vartojimą ir kainų politikos pokyčius .....	74
8. TYRIMŲ REZULTATAI .....	76
9. REZULTATŲ APTARIMAS .....	143
10. IŠVADOS .....	161
11. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS .....	162
12. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	163
13. SPAUSDINTI DARBAI .....	211
14. KONFERENCIJOSE SKAITYTI PRANEŠMAI .....	212

## SANTRUMPOS

A-AB	Alfa adrenoblokatoriai
AH	Arterinė hipertenzija
AKFI	Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
AKS	Arterinis kraujo spaudimas
ARB	Angiotenzino II antagonistai
ATC	Anatominė terapinė cheminė vaistų klasifikacija
BB	Beta blokatoriai
BVP	Bendrasis vidaus produktas
CCB	Kalcio kanalų blokatoriai
DK	Danija
EE	Estija
FIX-D	Sudėtiniai fiksuotų dozių deriniai
FI	Suomija
HCT	Hidrochlorotiazidas
IŠL	Išeminė širdies liga
K <sub>NPD</sub>	Vienos vaisto NPD kompensavimo kaina
KG <sub>NPD</sub>	Vienos generinio vaisto NPD kompensavimo kaina
KO <sub>NPD</sub>	Vienos originalaus vaisto NPD kompensavimo kaina
MI	Miokardo infarktas
MJ	18–64 m. amžiaus moterys
LT	Lietuva
LV	Latvija
MV	65 m. ir vyresnės moterys
NO	Norvegija
NPD	Nustatyta paros dozė
NPD/TGP	Nustatytų paros dozių kiekis 1000 gyventojų per parą
NV/TGM	Naujų vartotojų skaičius 1000 gyventojų per metus
P <sub>NPD</sub>	Paciento priemoka įsigyjant 1-ą vaisto NPD
PG <sub>NPD</sub>	Paciento priemoka įsigyjant 1-ą generinio vaisto NPD
PO <sub>NPD</sub>	Paciento priemoka įsigyjant 1-ą originalaus vaisto NPD
PP	Procentinis pokytis
PSO	Pasaulio sveikatos organizacija
RAS	Renino ir angiotenzino sistema
SMD	Standartizuotas pagal amžių mirštamumas 1000 gyventojų
SE	Švedija
SNS-AH	Simpatinę nervų sistemą slopinantys antihipertenziniai vaistai
ŠKL	Širdies ir kraujagyslių ligos
ŠKSV	Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančios vaistai
ŠN	Širdies nepakankamumas
TNP	Tarptautinis nepatentuotas vaisto pavadinimas
VJ	18–64 m. amžiaus vyrai
VMP	Vidutinis metinis pokytis
VV	65 m. ir vyresni vyrai

## 1. ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) yra pagrindinė mirties priežastis pasaulyje. 2013 m. nuo šių ligų mirė daugiau nei 17,3 mln. asmenų [1]. Europoje ŠKL lemia 51 proc. moterų ir 42 proc. vyrų mirčių [2]. Nustatyti ryškūs skirtumai tarp regionų ir šalių: Vidurio ir Rytų Europoje standartizuoto pagal amžių vyrų mirštamumas nuo ŠKL rodiklis yra daugiau nei 6,5 karto, o moterų šis rodiklis yra apie 4 kartus didesnis nei Vakarų Europoje, Skandinavijos šalyse, kur mirštamumas nuo ŠKL pastaruosius 30 metų mažėja [2]. Šis geografinis ŠKL mirštamumo skirtumas vadinamas „šiaurės-rytų ir pietų-vakarų gradientu“ (angl. *North-east to south-west gradient*) [3]. Deja, Lietuvoje mirštamumo nuo ŠKL rodikliai yra vieni didžiausių Europos Sąjungoje. Remiantis Lietuvos statistikos departamento duomenimis, Lietuvos gyventojų mirties priežasčių struktūra jau daugelį metų išlieka nepakitusi. Pagrindinė mirties priežastis – ŠKL (56,6 proc.). 2012 m. daugiausia (47,8 proc.) vyrų mirė nuo ŠKL, iš kurių 65,9 proc. – nuo išeminės širdies ligos (IŠL), 20,6 proc. – nuo smegenų kraujagyslių ligų. Daugiausia moterų (65,6 proc.) mirė nuo ŠKL, iš jų 63,8 proc. – nuo IŠL, 27,2 proc. – nuo smegenų kraujagyslių ligų. Daugiausia darbingo amžiaus žmonių mirė nuo IŠL (19 proc. vyrų ir 12,1 proc. moterų) [4].

Mirštamumo nuo ŠKL mažėjimas Europoje siejamas su rizikos veiksnių korekcija, aktyvia prevencine veikla ir tinkamu gydymu [5–8]. Europos kardiologų draugijos paskelbtose ŠKL prevencijos klinikinės praktikos gairėse (2012 m. versija) nurodomos šios pagrindinės prevencijos priemonės: nerūkymas, adekvatus fizinis aktyvumas, sveika mityba ir antsvorio korekcija, adekvati arterinio kraujo spaudimo (AKS), lipidų apykaitos ir glikemijos kraujyje kontrolė bei streso valdymas [9]. Arterinė hipertenzija (AH) yra pagrindinis ŠKL rizikos veiksnys, dėl to ją reikia tinkamai ir laiku gydyti vaistais. Lietuvoje 52,1 proc. vyrų ir 43,4 proc. moterų, vyresnių nei 25 m. amžiaus, AKS yra didesnis nei 140/90 mm Hg arba jie vartoja

antihipertenzinius vaistus. AH paplitimo dažnis Lietuvoje buvo trečias iš didžiausių, vertinant 51-os Europos šalies duomenis [2].

Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistų (ŠKSV) vartojimas yra labai paplitęs ir jis vis didėja, siekiant mažinti su ŠKL susijusias komplikacijas ir pagerinti ligos baigtis. Didėjantis ŠKSV vartojimas bei ŠKL komplikacijų gydymas lemia augančias gydymo išlaidas. Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacija (angl. *OECD*) pateikė duomenis, kad Lietuvoje išlaidos vaistams sudarė 28,3 proc. visų sveikatos apsaugos išlaidų ir tai buvo trečias pagal dydį rodiklis ES po Graikijos (30,5 proc.) ir Vengrijos (30,6 proc.) [10]. Tačiau tokiose ES šalyse kaip Danija ir Švedija, kur mirštamumas nuo ŠKL pats mažiausias ES, išlaidos vaistams sudarė tik 6,3–10,1 proc. Vertinant išlaidas vaistams vienam asmeniui, OECD duomenimis, Lietuvoje skiriama 445 JAV doleriai, Švedijoje – 496 JAV doleriai, Danijoje – 288 JAV doleriai [11]. Didėjantis antihipertenzinių vaistų vartojimas Lietuvoje taip pat pasiekė ir viršijo kitų šalių vaistų vartojimą, vertinant nustatytas paros dozes 1000 gyventojų (NPD/TGP), tačiau numatyto poveikio sergamumui ir mirštamumui nuo ŠKL nepastebima [11]. Kyla klausimas, ar turimus išteklius ir vaistus vartojame racionaliai.

Daugiau nei prieš 30 metų Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) sukūrė racionalaus vaistų vartojimo koncepciją, kuri apibūdinama kaip „vaistų vartojimas, kai optimalų gydymo laikotarpį pacientui skiriamos individualios tinkamiausių jo klinikinei būklei gydyti vaistų dozės tinkamu laiku bei gydymo sąnaudos yra mažiausios ir pacientui, ir visuomenei“ [12]. Neracionalų vaistų vartojimą ši organizacija vertina kaip vieną iš didžiausių sveikatos apsaugos (SA) grėsmių, nes pasaulyje apie 50 proc. vaistų išrašoma, tiekama ar parduodama nesilaikant racionalaus vaistų vartojimo kriterijų bei 50 proc. pacientų vaistus vartoja netinkamai [13].

Daugelyje Europos šalių buvo sukurtos administracinės duomenų bazės, kuriose kaupiami duomenys apie vaistų vartojimą. Šie duomenys leidžia analizuoti gydymo racionalumą ir realias gydymo išlaidas, atlikti didelio masto

vaistų vartojimo tyrimus, analizuojančius visas vaisto kelio nuo gamintojo iki paciento grandis, formuoti šalies vaistų politiką ir numatyti tinkamas intervencines priemones racionaliam vaistų vartojimui skatinti [14, 15].

Lietuvoje ilgalaikiai ŠKSV vartojimo tyrimai nebuvo atlikti, nors Valstybinės ligonių kasos duomenų bazėje kaupiami duomenys apie parduotus kompensuojamuosius vaistus nuo 2000 metų. Tikimasi, kad šis tyrimas leis įvertinti ŠKSV vartojimą, jo įtaką mirštamumui nuo ŠKL, gydymo racionalumą bei rekomenduoti tinkamas intervencines priemones situacijai gerinti.



## **2. TYRIMO TIKSLAS**

Išanalizuoti širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistų vartojimo Lietuvoje 2003–2012 metais ypatumus bei jų įtaką mirštamumui nuo širdies ir kraujagyslių ligų.

## **3. TYRIMO UŽDAVINIAI**

1. Išanalizuoti ŠKSV vartojimo tendencijas Lietuvoje 2003–2012 metais ir palyginti su kitų šalių duomenimis.
2. Įvertinti ŠKSV vartojimo, ŠKL rizikos veiksnių ir jų tarpusavio sąveikos įtaką mirštamumui nuo ŠKL.
3. Nustatyti skirtingo amžiaus ir lyties pacientų AH gydymo kompensuojamaisiais vaistais ypatumus.
4. Įvertinti, ar Lietuvoje AH gydymas atitinka Europos kardiologų ir Europos hipertenzijos draugijų gaires.
5. Nustatyti kompensuojamojo AH gydymo efektyvumą, vertinant generinių vaistų vartojimą ir išlaidas.

## **4. GINAMIEJI TEIGINIAI**

1. ŠKSV vartojimas Lietuvoje didėja ir mažina mirštamumą nuo ŠKL.
2. ŠKSV vartojimas ir rizikos veiksnių paplitimas Lietuvoje skiriasi nuo Skandinavijos ir kitų Baltijos šalių bei daro įtaką ŠKL mirštamumui.
3. Skirtingo amžiaus ir lyties grupių pacientų AH gydymas skiriasi.
4. AH gydymas ne visada yra racionalus ir atitinka Europos hipertenzijos gydymo gaires.
5. ŠKSV, skirtų AH gydyti, vartojimas Lietuvoje nėra efektyvus.

## **5. DARBO MOKSLINĖ REIKŠMĖ IR NAUJUMAS**

Tai pirmasis retrospektyvusis visą Lietuvos populiaciją apimantis tyrimas, kuriame detaliai analizuojamas visų kompensuojamųjų ŠKSV vartojimas 2003–2012 metais bei vertinama vaistų vartojimo įtaka mirštamumui nuo ŠKL. Šiame darbe palyginamas ŠKSV vartojimas, rizikos veiksnių paplitimas bei jų sąveikos įtaka ŠKL mirštamumui Baltijos ir Skandinavijos šalyse. Tiriama skirtingo amžiaus vyrų ir moterų AH gydymo ypatumai, vaistai, kuriais pradedama gydyti AH, ir gydymo atitiktis Europos kardiologų draugijos ir Europos AH draugijos gydymo gairėms, taip pat vertinamas AH gydymo lėšų naudojimo efektyvumas. Remiantis šio darbo duomenimis galima numatyti tolesnius veiksmus integruojant įrodymais pagrįstos medicinos principus į kasdienę klinikinę praktiką bei planuojant vaistų politiką Lietuvoje, kad lėšos būtų naudojamos efektyviai, tačiau užtikrinant kokybišką sveikatos apsaugą kiekvienam gyventojui.

## 6. LITERATŪTOS APŽVALGA

### 6.1. Mirčių nuo ŠKL statistika

2013 m. pasaulyje nuo ŠKL mirė daugiau nei 17,3 mln. asmenų, t. y. 40,8 proc. daugiau nei 1990 m. [1]. Mirštamumas didėja dėl žmonių senėjimo, jų skaičiaus augimo ir didėjančio ŠKL ligotumo [1]. IŠL, išeminis ir hemoraginis insultas išlieka pagrindine mirties priežastimi beveik visose šalyse [16]. Nors mirštamumas nuo ŠKL Europoje mažėja, tačiau jos lemia daugiau nei 4 mln. mirčių per metus – 51 proc. moterų ir 42 proc. vyrų miršta kasmet nuo ŠKL [2]. Didžiausią nerimą kelia išliekantis didelis jaunesnių nei 65 metų asmenų mirštamumas nuo ŠKL – 31 proc. vyrų ir 26 proc. moterų, jaunesnių nei 65 m. miršta nuo šių ligų [2].

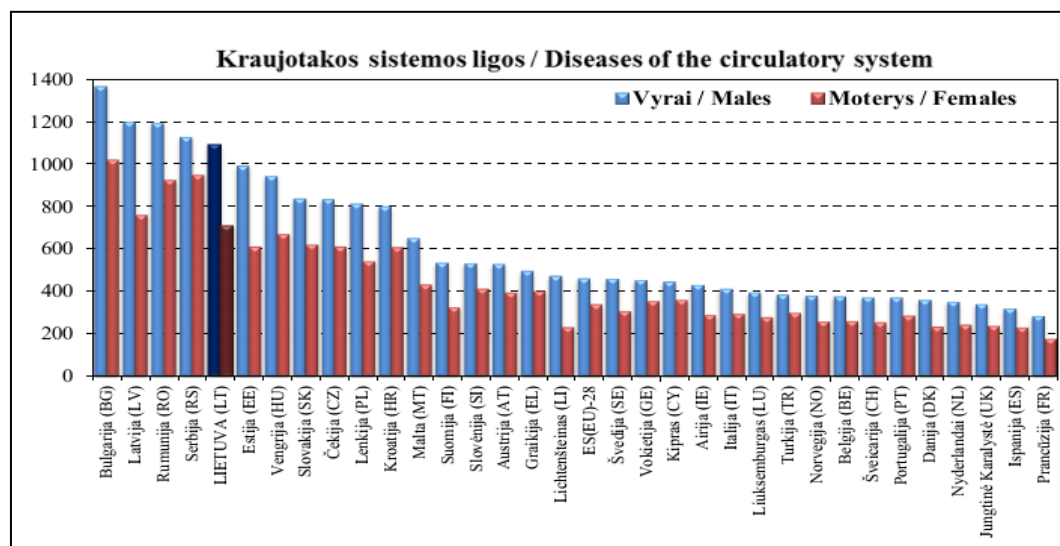
Pasaulinis ligų naštos tyrimas (angl. *Global Burden of Disease Study*), 1990–2013 m. vertinęs mirties priežastis 188 šalyse, patvirtino, kad 2013 m. nuo IŠL mirė 8,1 mln. asmenų pasaulyje (14,8 proc. visų mirčių) [16]. Mirštamumas nuo IŠL nuo 1990 m. padidėjo 42 proc. Tai lėmė, kad ši liga liko pagrindine vyrų ir moterų mirties priežastimi ir sukėlė daugiau mirčių nei lėtinė obstrukcinė plaučių liga, cukrinis diabetas, kepenų cirozė ir kepenų vėžys kartu paėmus [17]. IŠL kasmet lemia 1,8 mln. mirčių, arba 20 proc. visų mirčių Europoje ir 14 proc. mirčių jaunesnių nei 65 m. amžiaus asmenų [2].

2013 m. pateikta tokia pasaulinė smegenų kraujagyslių ligų statistika: 25,7 mln. asmenų patyrė insultą (71 proc. sirgo išeminiu insultu), 6,5 mln. mirė nuo insulto (51 proc. mirčių dėl išeminio insulto), dėl ligos prarasta 113 mln. gyvenimo metų (angl. *Disability-Adjusted Life Year*) (58 proc. dėl išeminio insulto) ir naujų insulto atvejų registruota 10,3 mln. (67 proc. sudarė išeminis insultas) [18].

Įvairių tyrimų duomenimis, nustatyti ryškūs mirštamumo nuo ŠKL skirtumai tarp regionų ir šalių. Pagal amžių standartizuotas vyrų mirštamumas nuo ŠKL Europos šalyse skiriasi net iki 6,5 karto: Prancūzijoje, Ispanijoje, Danijoje ir Norvegijoje 100 000 gyventojų registruota <180 mirties atvejų, o

Rusijoje, Baltarusijoje, Kazachstane, Ukrainoje ir Moldavijoje – >790 mirties atvejų [2]. Panašūs duomenys gauti ir analizuojant moterų mirštamumą nuo ŠKL: Prancūzijoje, Danijoje, Olandijoje, Norvegijoje 100 000 gyventojų <120 mirties atvejų, Moldovoje, Ukrainoje ir Rusijoje >500 mirties atvejų [2]. Straipsniuose aprašomas geografinis mirštamumo nuo ŠKL skirtumas, vadinamas „šiaurės-rytų ir pietų-vakarų gradientu“ (angl. *North-East to South-West gradient*), kai pagal amžių standartizuotas mirštamumas nuo ŠKL ir IŠL yra didesnis Vidurio ir Rytų Europoje bei mažiausias Vakarų ir Pietų Europos šalyse [3, 19].

Lietuvos mirštamumo nuo ŠKL rodikliai yra vieni didžiausių ES (1 pav.).

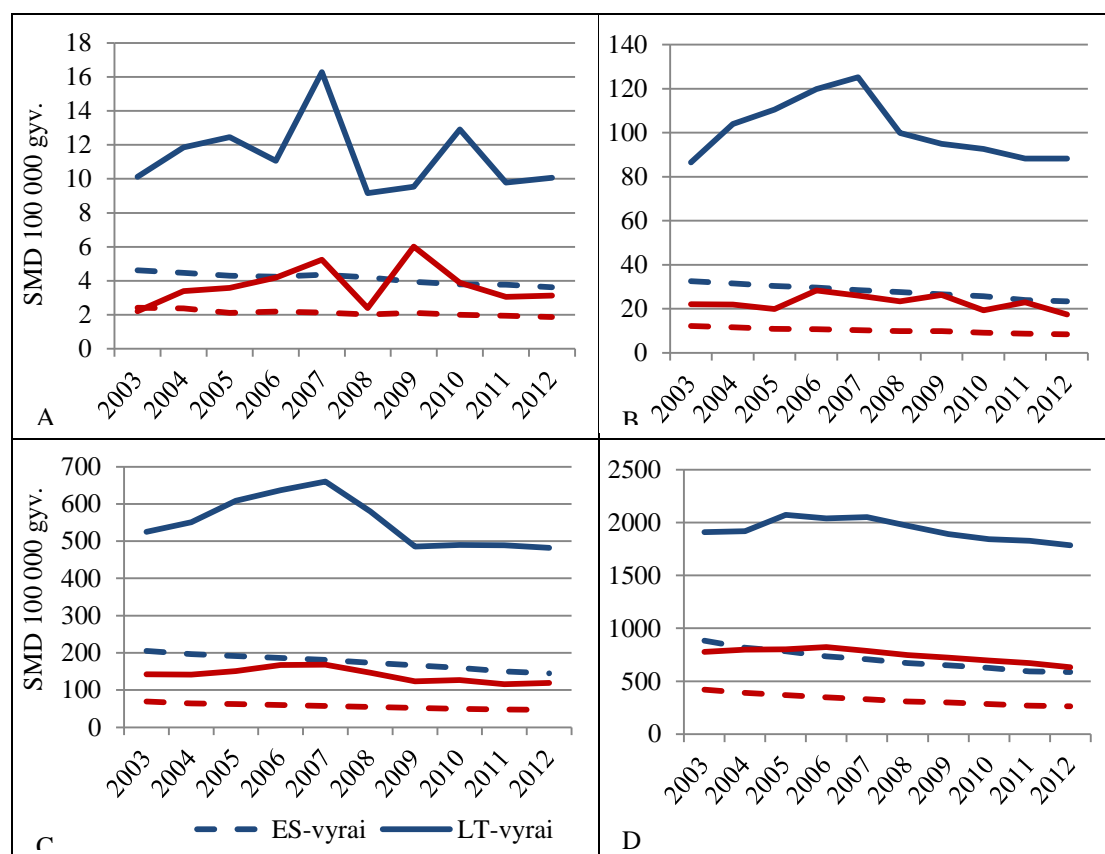


1 pav. Standartizuoti mirštamumo nuo ŠKL rodikliai Europos šalyse (100 000 gyventojų pagal atnaujintą Europos standartą) [20]

Jau daug metų ŠKL yra pagrindinė Lietuvos gyventojų mirties priežastis: 2003–2012 m. ŠKL teko 54,4–56,6 proc. visų mirčių [10]. Remiantis 2012 m. ŠKL statistika, Lietuva yra viena iš 11-os ES šalių, kur ŠKL yra pagrindinė jaunesnių nei 75 m. vyrų mirties priežastis [21]. Be to, Lietuva yra tarp 5-ių ES šalių, kur ŠKL yra pagrindinė jaunesnių nei 75 m. moterų mirties priežastis [21].

Lietuvoje pagal amžių standartizuotas visų amžiaus grupių vyrų mirštamumas nuo ŠKL yra 2–4 kartus didesnis, o visų amžiaus grupių moterų

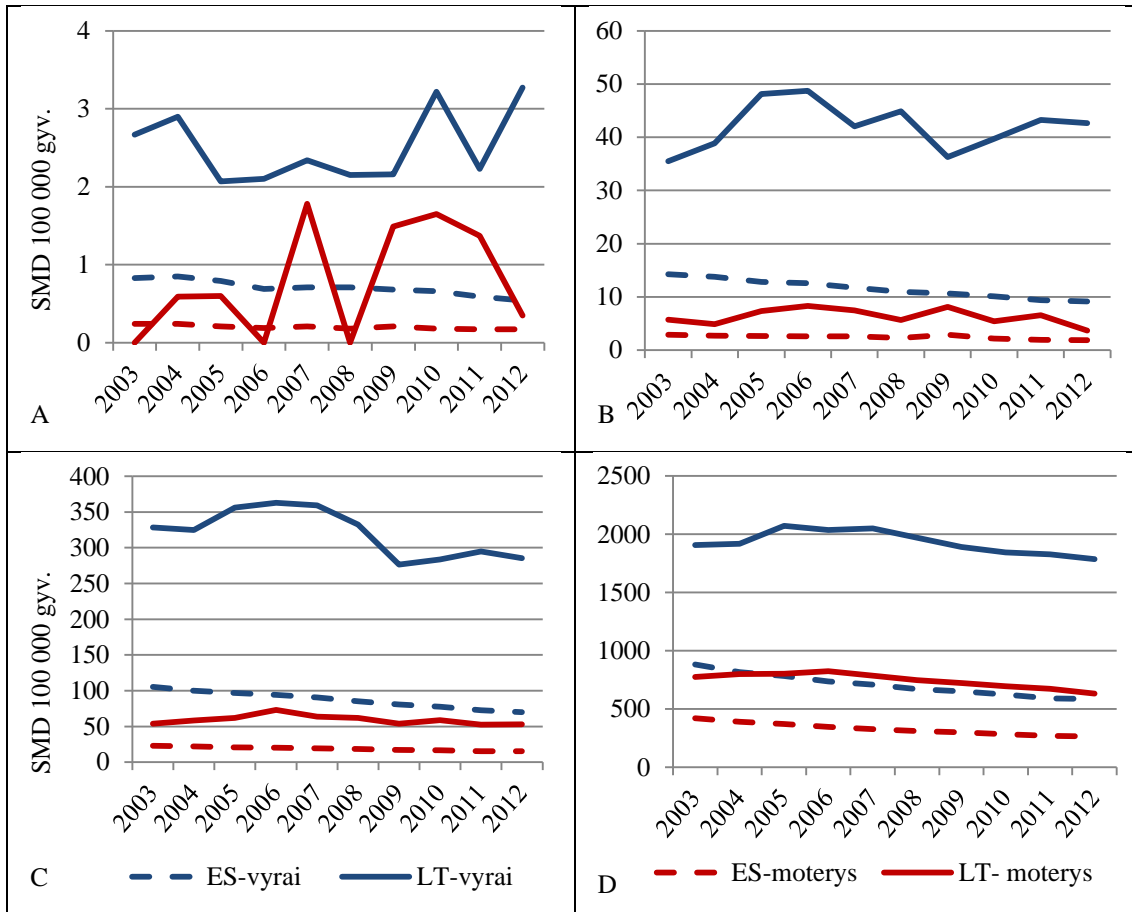
– 1–2,5 karto didesnis nei ES vidurkis (2 pav.). Didžiausias mirštamumo skirtumas nustatytas 30–44 m. vyrų ir 45–59 m. moterų grupėse. ES šalyse irštamumas nuo ŠKL mažėjo visose amžiaus ir lyties grupėse. Lietuvoje mažėjimo tendencijos nenustatyta 15–29 m. ir 30–44 m. vyrų ir 15–29 m. moterų amžiaus grupėse [22].



2 pav. Skirtingų amžiaus grupių vyrų ir moterų pagal amžių standartizuotas mirštamumo nuo ŠKL dažnis 100 000 gyventojų Lietuvoje ir ES vidurkis 2003–2012 m. [22]. A – 15–29 m. amžiaus asmenys, B – 30–44 m. amžiaus asmenys, C – 45–59 m. amžiaus asmenys, D – 60–74 m. amžiaus asmenys, SMD 100 000 gyv. – pagal amžių standartizuotas mirštamumo 100 000 gyventojų rodiklis

Lyginant pagal amžių standartizuotus mirštamumo nuo IŠL duomenis, šis rodiklis Lietuvos vyrų populiacijoje yra 2–6 kartus ir moterų 2–4 kartus didesnis nei ES vidurkis (3 pav.). Didžiausias vyrų mirštamumo skirtumas nustatytas 15–29 m. amžiaus grupėje, o moterų – 60–74 m. amžiaus grupėje.

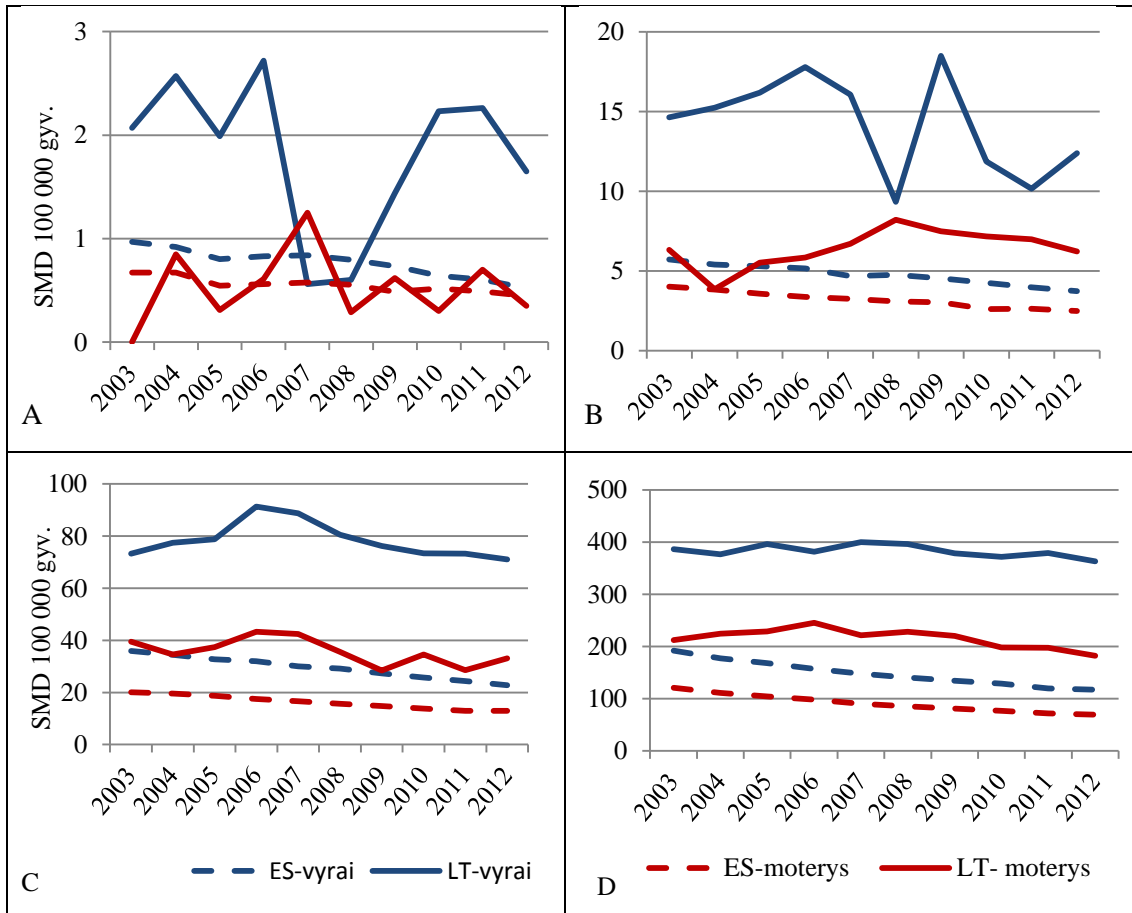
Mirštamumas nuo IŠL Europos Sąjungoje mažėjo visose amžiaus ir lyties grupėse. Lietuvoje mirštamumo mažėjimo tendencijos neregistruotos 30–44 m. moterų grupėje, o didėjimas registruotas 15–29 m. ir 30–44 m. vyrų grupėse [22].



3 pav. Skirtingų amžiaus grupių vyrų ir moterų pagal amžių standartizuotas mirštamumo nuo IŠL dažnis 100 000 gyventojų Lietuvoje ir ES vidurkis 2003–2012 m. [22]. A – 15–29 m. amžiaus asmenys, B – 30–44 m. amžiaus asmenys, C – 45–59 m. amžiaus asmenys, D – 60–74 m. amžiaus asmenys, SMD 100 000 gyv. – pagal amžių standartizuoto mirštamumo 100 000 gyventojų rodiklis

Lyginant pagal amžių standartizuotus mirštamumo nuo smegenų kraujagyslių ligų rodiklius Lietuvoje ir ES, matomas 3 kartus didesnis vyrų mirštamumas ir 2,5 karto moterų (4 pav.). Mirštamumo nuo smegenų kraujagyslių ligų mažėjimo tendencijos Lietuvoje neregistruotos net 15–44 m.

vyrų grupėje, o labai nežymus smegenų kraujagyslių ligų sumažėjimas registruotas vyresnių nei 45 m. moterų grupėse [22].



4 pav. Skirtingų amžiaus grupių vyrų ir moterų pagal amžių standartizuotas mirštamumo nuo smegenų kraujagyslių ligų dažnis 100 000 gyventojų Lietuvoje ir ES vidurkis 2003–2012 m. [22]. A – 15–29 m. amžiaus asmenys, B – 30–44 m. amžiaus asmenys, C – 45–59 m. amžiaus asmenys, D – 60–74 m. amžiaus asmenys, SMD 100 000 gyv. – pagal amžių standartizuotas mirštamumo 100 000 gyventojų rodiklis

## 6.2. Sergamumas ir ligotumas širdies ir kraujagyslių ligomis

Šiame darbe rėmėmės Lietuvos higienos instituto Sveikatos informacijos centro pateiktais apibrėžimais. Sergamumas (angl. *Disease Incidence*) – per metus nustatytų naujų ligos atvejų (ūminių ir pirmą kartą gyvenime nustatytų lėtinių ligų) ir tų metų vidutinio gyventojų skaičiaus santykis [24]. Ligotumas (angl. *Disease Prevalence*) – bendras visų žinomų ligos atvejų skaičiaus ir gyventojų skaičiaus santykis tam tikru laiko momentu [23]. Rinkti ir standartizuoti sergamumo ir ligotumo ŠKL statistinius duomenis yra sunkiau nei mirštamumo duomenis [24]. Sergamumas ir ligotumas ŠKL vertinamas remiantis Tarptautine statistine ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija (TLK-10-AM), pateikiant duomenis apie šias ligas: IŠL įvykis (stabili ir nestabili krūtinės angina, miokardo infarktas [MI]), širdies nepakankamumas (ŠN), AH, reumatinė širdies liga, smegenų kraujagyslių ligos (praeinanti išeminė ataka, išeminis insultas, subarachnoidinė ir intracerebrinė hemoragija), abdominalinė aortos aneurizma, periferinių arterijų ligos ir įgimtos širdies ligos [25, 26]. Naudojami ir kiti rodikliai – prarasti dėl ligos sveiko gyvenimo metai, po hospitalizacijos dėl ŠKL išrašytų pacientų skaičius, ambulatorinių vizitų skaičius [26]. Amerikos širdies asociacijos pateikti duomenys rodo, kad 40,5 proc. 40–59 m. amžiaus vyrų ir 35,5 proc. to paties amžiaus moterų serga ŠKL [27]. Didesnis ligotumas registruojamas vyresniame amžiuje – ŠKL serga apie 68 proc. 60–79 m. amžiaus asmenų [27]. Teigiama, kad kas 42 sekundes vienas JAV gyventojas patiria ūminį MI [27].

Sergamumas IŠL įvairuoja priklausomai nuo lyties, amžiaus grupės ir geografinių regionų. PSO inicijuotas MONICA projektas (angl. *Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*) nuo XX a. 9-ojo dešimtmečio pradžios analizavo sergamumo ŠKL ir rizikos veiksnių pokyčius 21 šalyje [28]. Vienas iš šio projekto tikslų buvo surinkti informaciją apie sergamumą IŠL 35–64 m. amžiaus grupėse. Šiame tyrime nustatyti ryškūs geografiniai skirtumai – pagal amžių standartizuotas IŠL įvykių dažnis per metus skyrėsi 12 kartų vyrų grupėje (100 000 gyv. 915 ligos atvejų Suomijoje



ir 187 ligos atvejai Ispanijoje) ir 8,5 karto moterų grupėje (100 000 gyv. 256 ligos atvejai Didžiojoje Britanijoje ir 30 ligos atvejų Ispanijoje) [29].

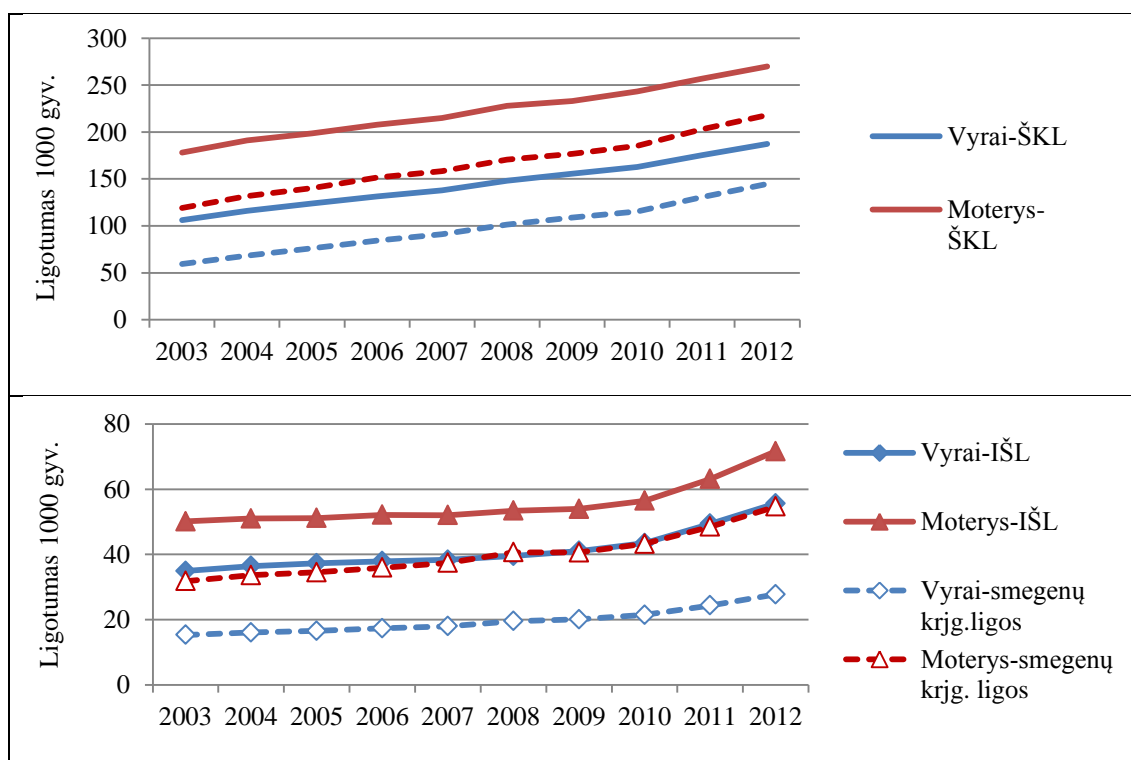
Pasaulinis ligų naštos 2010 metų tyrimas sergamumo IŠL pokyčių vertinimui naudojo pagal amžių standartizuoto nemirtino sergamumo MI, ligotumo krūtinės angina ir IŠL sukeltu ŠN kriterijus [30]. Didžiausias ir vis didėjantis sergamumas nemirtinu MI pasaulyje 1990–2010 m. registruotas Rytų Europos šalyse (1 lentelė). Vakarų ir Vidurio Europoje, Šiaurės Amerikoje mažėjant sergamumui MI (>87 atv. 100 000 vyrų ir >35 atv. 100 000 moterų), Rytų Europos šalyse registruotas padidėjimas 62 atv. 100 000 vyrų ir 17 atv. 100 000 moterų populiacijoje. Rytų Europos šalyse registruotas didesnis ligotumas krūtinės angina ir ŠN (1 lentelė).

1 lentelė. Pagal amžių standartizuoti sergamumo IŠL rodikliai Europos regionuose ir pasaulyje 1990–2010 m. [30]

Metai	Vyrai		Moters	
	1990	2010	1990	2010
<b>Sergamumas nemirtinu MI 100 000 gyv.</b>				
Rytų Europa	348,4	410,2	181,9	199,2
Vakarų Europa	298,3	191	134,4	88,2
Vidurio Europa	351,7	264,5	180,1	138,4
Pasaulis	222,7	195,3	136,3	115
<b>Ligotumas krūtinės angina 100 000 gyv.</b>				
Rytų Europa	33,0	33,2	25,7	23,8
Vakarų Europa	25,1	19,3	18,3	14,5
Vidurio Europa	25,7	23,1	18,9	16,9
Pasaulis	21,9	20,3	17,7	15,9
<b>Ligotumas išeminės ligos sukeltu širdies nepakankamumu 1000 gyv.</b>				
Rytų Europa	4,2	5,5	2,3	2,7
Vakarų Europa	3,1	4,2	2	2,3
Vidurio Europa	2,3	3,1	2,1	2,2
Pasaulis	2,4	2,7	1,9	1,9

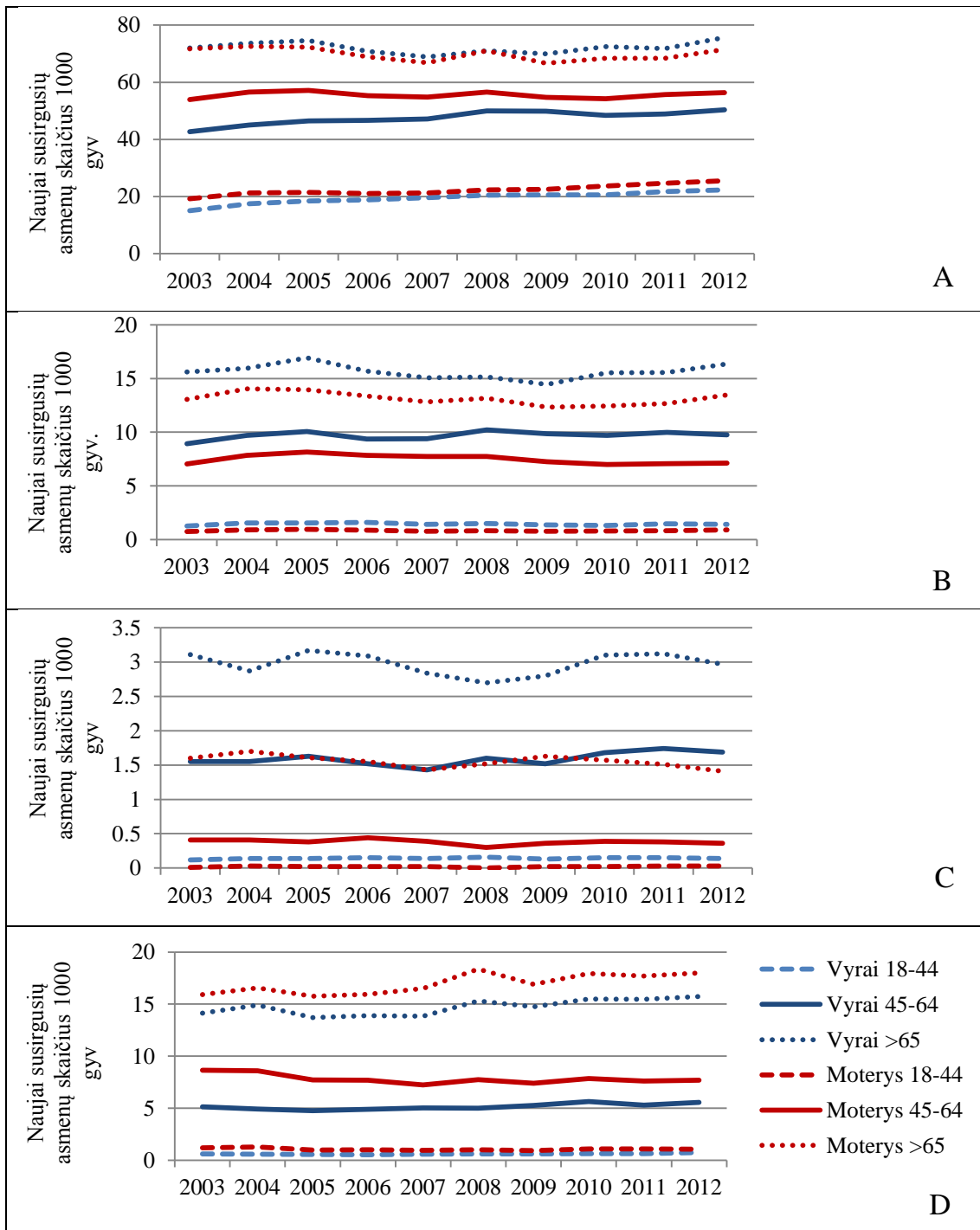
Prarastų dėl IŠL gyvenimo metų skaičius Vakarų Europoje sumažėjo nuo 13,7 mln. iki 9,5 mln., o Rytų Europoje nustatytas vienas blogiausių pasaulyje rodiklių (nuo 13,9 mln. iki 18,3 mln. prarastų metų) [30].

Analizuojant sergamumą smegenų kraujagyslių ligomis pagal Pasaulinio ligų naštos 2010 metų tyrimo duomenis, Lietuvoje nustatytas didžiausias sergamumas insultu – 504 atv. 100 000 asmens metų, palyginti su mažiausiu sergamumu Kuveite (60 atv. 100 000 asmens metų) [31]. Per 20 metų žmonių, sergančių insultu, skaičius padidėjo 68 proc., išgyvenusių insultą skaičius padidėjo 84 proc. ir su insultu susijusių prarastų gyvenimo metų padaugėjo 12 proc. [31]. 113 proc. padidėjo išgyvenusių insultą >75 m. amžiaus žmonių skaičius [31]. Analizuojant sergamumą išeminiu insultu, Lietuvos rodikliai lieka vieni blogiausių Europoje – 1990 m. sergamumas siekė 395,7 atv., o 2010 m. – net 434 atv. 100 000 gyv. [32]. Pastebėtos ir didėjančio mūsų šalies gyventojų sergamumo hemoraginiu insultu tendencijos – nuo 47,9 atv. iki 69,6 atv. 100 000 gyv. [32]. Lietuvos sveikatos informacijos centras pateikia tokius didėjančius vyrų ir moterų ligotumo ŠKL, IŠL, smegenų kraujagyslių ligomis duomenis (5 pav.) [33]:



5 pav. Lietuvos moterų ir vyrų ligotumo 1000 gyventojų per metus pokyčiai 2003–2012 m. [33]

Lietuvos sveikatos informacijos centras pateikia tokius mūsų šalies vyrų ir moterų sergamumo ir ligotumo ŠKL, IŠL, ūminiu ir pakartotiniu MI duomenis (6 pav.) [33]:



6 pav. Lietuvos moterų ir vyrų sergamumo 1000 gyventojų per metus pokyčiai 2003–2012 m. [33]. A – ŠKL sergamumas; B – IŠL sergamumas; C – ūminio ir pakartotinio MI sergamumas; D – smegenų kraujagyslių ligų sergamumas

### 6.3. Ligotumas ir sergamumas arterine hipertenzija

AH yra žinomas IŠL, smegenų kraujagyslių ligų, inkstų ir periferinių arterijų ligų bei ŠN rizikos veiksnys [34–40]. 67-ių rizikos veiksnių, darančių įtaką mirštamumui, analizė parodė, kad AH yra didžiausią neigiamą įtaką turintis rizikos veiksnys – lemia 9,4 mln. mirčių per metus pasaulyje ir 7 proc. dėl ligos prarastų metų [41]. AH didina ŠKL riziką 113 proc., sumažina vyrų gyvenimo trukmę 5,1 m., o moterų – 4,9 m. bei lemia ŠKL ligų komplikacijų išsivystymą 5 metais anksčiau nei sveikiems asmenims [42, 43]. Sistolinio AKS sumažėjimas 10 mm Hg sumažina šių įvykių riziką: sunkaus ŠKL įvykio –20 proc., IŠL – 17 proc., insulto – 27 proc., bendro mirštamumo – 13 proc. [44].

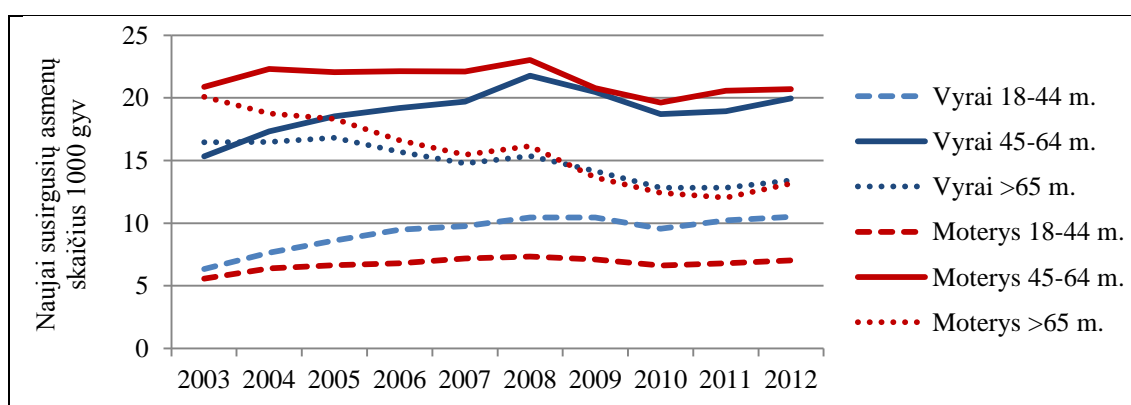
Nepaisant prevencinių programų, sergamumas AH, jos gydymas ir adekvati AKS kontrolė lieka svarbia klinicine problema [45]. 2005 m. paskelbtais duomenimis, 26,6 proc. pasaulio vyrų ir 26,1 proc. pasaulio moterų sirgo AH, t. y. kas ketvirtas Žemės gyventojas [46]. Prognozuojama, kad iki 2025 m. ligotumas AH padidės 60 proc. [46].

Sergamumo ir ligotumo AH vertinimas priklauso ne tik nuo tiriamos populiacijos, pasirinkto AKS diagnostinio slenksčio, bet ir nuo SA prieinamumo bei vizitų pas gydytoją skaičiaus [47]. Analizuojant ligotumą AH, nustatyti dideli regioniniai skirtumai: mažiausias ligotumas Indijoje (3,4 proc. vyrų ir 6,8 proc. moterų) ir didžiausias ligotumas Lenkijoje (68,9 proc. vyrų ir 72,5 moterų) [48]. Didžiausias sergamumas AH nustatytas poovietinėse Europos šalyse – 35,3 proc. vyrų ir 39 proc. moterų [48]. MONICA projekto duomenimis, registruotas 65 proc. ligotumas AH Rytų Europos šalyse [49, 50]. Vėliau atlikti tyrimai taip pat patvirtina didesnę AH ligotumą Rytų Europos šalyse [51–53].

Lietuvoje atliktų tyrimų duomenimis, ligotumas AH yra labai didelis. Vertinant kaimo gyventojų AKS 2007 m., nustatyta, kad 25–34 m. amžiaus grupėje 39 proc. vyrų ir 12,7 proc. moterų turėjo padidėjusį AKS. Ligotumas AH didėja su amžiumi – net 71 proc. 45–54 m. amžiaus vyrų ir 64 proc. to

paties amžiaus moterų buvo diagnozuota AH [54]. Kitas su MONICA ir HAPIEE (angl. *Health, Alcohol and Psychosocial Factors in Eastern Europe*) projektais susijęs tyrimas Lietuvoje 1983–2008 m. registravo nemažėjantį ligotumą AH (62 proc. tyrimo dalyvių), bet dažniau taikomą AH gydymą (nuo 19 iki 33 proc. pacientų, turinčių padidėjusį AKS) [55]. Per 19 metų (1983–2002 m.) Lietuvos vyrų ligotumas AH nemažėjo (58 proc.), o moterų registruotas sumažėjimas nuo 61,5 iki 51 proc. [56].

Lietuvos sveikatos informacijos centras pateikia tokius 2–3 kartus didėjančius AH ligotumo duomenis: 2003–2012 m. moterų ligotumas padidėjo nuo 119 iki 218 atv., vyrų – nuo 59,4 iki 145 atv. 1000 gyv. (5 pav.) [33]. Taip pat registruotas vyrų sergamumo didėjimas 18–44 m. amžiaus grupėje (nuo 6,3 iki 10,5 naujų atvejų 1000 gyv.) ir 45–64 m. amžiaus grupėje (nuo 15,3 iki 19,9 naujų atvejų 1000 gyv.) [33]. Sergamumas AH mažėjo >65 m. vyrų (nuo 16 iki 13 naujų atvejų 1000 gyv.) ir moterų (nuo 20 iki 13 naujų atvejų 1000 gyv.) grupėse (7 pav.).



7 pav. Lietuvos moterų ir vyrų sergamumo AH 1000 gyventojų per metus pokyčiai 2003–2012 m. [33]

2013–2015 m. atliktas Europos sveikatos tyrimas (angl. *European Health Survey*), kurio tikslas buvo surinkti statistinius duomenis apie ES gyventojų sveikatos būklę ir sveikatą lemiančius veiksnius. Duomenys renkami remiantis populiaciją atspindinčios grupės apklausa, kurios metu vyresni nei 15 m. amžiaus asmenys patys vertino savo sveikatos būklę [57]. Daugiausia apklaustųjų, teigiančių, kad serga AH, buvo Vengrijoje (31,9 proc.),

Bulgarijoje (29,6 proc.), Latvijoje (29,4 proc.), Vokietijoje (28,5 proc.) ir Lietuvoje (28,1 proc.). Mažiausiai teigiančių, kad serga AH, buvo Norvegijoje (12,7 proc.), Prancūzijoje (14,4 proc.), Turkijoje (16,1 proc.), Švedijoje (16,2 proc.), Didžiojoje Britanijoje (16,4 proc.), Beniliukso šalyse (<17 proc.). Visose šalyse daugiau moterų nei vyrų teigė, kad turi padidėjusį AKS.

AH epidemiologijoje yra žinoma „50 procentų“ taisyklė – tik 50 proc. sergančiųjų AH yra diagnozuojama, 50 proc. asmenų, kuriems žinoma AH diagnozė, yra gydomi ir tik 50 proc. pasiekama gera AKS kontrolė [58].

Kiti labai svarbūs AH paplitimo ir gydymo aspektai yra supratimas (angl. *awareness*) apie AH, jos gydymą ir AKS kontrolę. PURE (angl. *Prospective Urban Rural Epidemiology*) tyrimas, nagrinėjęs AH paplitimą, supratimą apie AH, gydymą ir AKS kontrolę, nustatė, kad 46,5 proc. tyrimo dalyvių žinojo apie AH, 40,6 proc. buvo gydomi (87,5 proc. žinančių apie savo ligą), tačiau tik 13,2 proc. studijos dalyvių buvo pasiekta tinkama AKS kontrolė (32,5 proc. iš gaunančiųjų gydymą) [59]. Apie savo ligą žinojo 51,2 proc. ir buvo gydomi 44,6 proc. vyresnio (>50 m.) amžiaus pacientų, bet AKS kontrolė pasiekta tik 13 proc. vyresnių žmonių. Mažesnė dalis (33,1 proc.) jaunesnių kaip 50 m. žmonių žinojo, kad serga AH, 24,8 proc. buvo gydomi, tačiau AKS kontrolė pasiekta tik 9,3 proc. asmenų. Dideles pajamas gaunančių šalių gyventojų didesnė dalis (49–83 proc.) turėjo supratimą apie savo ligą [59–61]. Supratimas buvo geresni moterų (50,1 proc.) nei vyrų (41,4 proc.) [59].

Literatūroje aprašomas „AH paradoksas“ – nepaisant AH gydymo pažangos, didėja nekontroliuojamo AKS dažnis populiacijoje [62]. AKS kontrolės pasiekiamumas priklauso nuo pasirinkto tikslo. Pasirinkus AKS 160/95 mm Hg kaip tinkamą korekcijos slenkstį, AKS kontrolė pasiekta 66 proc. JAV, 49 proc. Kanados ir 23–38 proc. Europos gyventojų [63]. Tačiau pasirinkus rekomenduojamą <140/90 mm Hg korekcijos slenkstį, tik 29 proc. JAV, 17 proc. Kanados ir ≤10 proc. Europos šalių gyventojų pavyko pasiekti AKS kontrolę [63]. AH gydymo gairėse numatytas tinkamos AKS korekcijos slenkstis <140/90 mm Hg rėmėsi studijomis patvirtintu ŠKL sumažėjimu.

FEVER (angl. *Felodipine Event Reduction*) tyrime AKS sumažinimas <140 mm Hg sumažina ŠKL įvykio tikimybę pacientams su nesunkia AH 2,1 karto, o vyresnio amžiaus pacientams – 5,2 karto, gydant 100 pacientų 3,3 metų [60].

Lietuvoje atlikti tyrimai rodo, kad AKS kontrolė yra nepakankama – tik 63 proc. mažos ir vidutinės rizikos bei 26 proc. didelės rizikos pacientų pasiekia tinkamą AKS kontrolę [64]. Kitas tyrimas Lietuvoje parodė dar blogesnę padėtį – AH kontrolė pasiekta 20,8 proc. moterų ir 14,4 proc. vyrų [65].

## 6.4. ŠKL rizikos veiksniai

Europos kardiologų draugijos paskelbtose ŠKL prevencijos klinikinės praktikos gairėse (2012 m. versija) nurodomos tokios prevencijos priemonės kaip nerūkymas, adekvatus fizinis aktyvumas, sveika mityba ir antsvorio korekcija, adekvati AKS, lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė ir streso valdymas [9]. Sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirštamumo nuo jų epidemiologija neatsiejama nuo rizikos veiksnių paplitimo ir jų įtakos vertinimo. ŠKL prevencija pagrįsta rizikos veiksnių identifikavimu ir korekcija. Skiriama pirminė ir antrinė prevencija [66–68]. Pirminė prevencija – tai visuma priemonių, skirtų apsaugoti pacientus nuo ŠKL pasireiškimo, nustatant ir koreguojant rizikos veiksnius. Antrinė prevencija – tai agresyvi rizikos veiksnių kontrolė pacientams, sergantiems ŠKL (sirgusiems MI, insultu), siekiant sumažinti ligos atkryčio tikimybę.

Pirmas perspektyvusis IŠL tyrimas, žinomas Minesotos vardu (angl. *Minnesota Businessmen study*), atliktas JAV 1946 m., nustatė ryšį tarp IŠL ir nutukimo, padidėjusio AKS ir hipercholesterolemijos [69]. Rizikos veiksnio terminas pirmą kartą panaudotas Framinghamo širdies tyrime (angl. *Framingham Heart Study*), kuris taip pat pagrindė ryšį tarp rūkymo, hipercholesterolemijos, AH, cukrinio diabeto ir IŠL [70]. Taip pat šio tyrimo metu pradėtas taikyti daugialypis rizikos veiksnių vertinimo principas, įdiegiant Framinghamo rizikos skalę (angl. *Framingham Risk Score*) [71, 72].

Viena iš didžiausių epidemiologinių studijų MONICA registravo mirštamumo nuo IŠL ir rizikos veiksnių paplitimo pokyčių ryšį [49]. Šiame tyrime pastebėti tokie rizikos veiksnių pokyčiai: didėjantis moterų, bet mažėjantis vyrų rūkymas, didėjantis kūno masės indeksas beveik 50 proc. tiriamų moterų ir 2/3 tiriamų vyrų, mažėjantys abiejų lyčių AKS ir cholesterolio koncentracija kraujyje [73].

MONICA ir HAPIEE tyrimuose dalyvavo ir Lietuvos tyrėjai, kurie analizavo 45–64 m. Kauno gyventojų mirštamumą, sergamumą ir rizikos veiksnių paplitimą 1983–2008 m. [55]. Tyrimo metu nustatytas didėjantis



gliukozės apykaitos sutrikimų paplitimas, didėjantis antihipertenzinių vaistų vartojimas, bet neregistruota rūkymo, AKS, hipercholesterolemijos dažnio pokyčių. Pacientų, turinčių 6-ių rizikos veiksnių derinį (rūkymas, padidėję AKS, kūno masė, cholesterolio, gliukozės koncentracija kraujyje ir mažas fizinis aktyvumas), bendras mirštamumas buvo 21,2 proc., palyginti su asmenų be rizikos veiksnių 5 proc. mirštamumu.

Kitas Lietuvoje atliktas tyrimas, analizuojantis rizikos veiksnių paplitimą tarp kaimo gyventojų, taip pat patvirtino didelį rizikos veiksnių paplitimą: 60,3 proc. vyrų ir 44,6 proc. moterų diagnozuota AH, 15,1 proc. vyrų ir 21,5 proc. moterų nustatytas metabolinis sindromas, apie 50 proc. asmenų – hipercholesterolemija [54]. Žalingų įpročių paplitimas taip pat buvo didelis: 47,5 proc. vyrų ir 18,1 proc. moterų rūkė ir 26,7 proc. vyrų bei 3,1 proc. moterų nesaikingai vartojo alkoholį.

#### **6.4.1. Rūkymas ir ŠKL**

1967 m. JAV Sveikatos, švietimo ir socialinių aprūpinimo departamento (angl. *US Department of Health, Education and Welfare*) pranešime buvo įvardytas ryšys tarp rūkymo ir mirštamumo nuo IŠL [74]. Rūkymas įvardytas svarbiausiu modifikuojamu IŠL rizikos veiksniu, nes daugiau nei 1 iš 10 mirčių dėl ŠKL pasaulyje yra siejama su rūkymu [75, 76]. Rūkančioms moterims reliatyvi MI rizika didėja 3,3 karto, vyrams – 1,9 karto [77]. Metaanalizė, nagrinėjusi rūkymo draudimo viešose ir darbo vietose įtaką sergamumui MI, parodė MI rizikos sumažėjimą 17 proc., ypač jaunų žmonių [78]. Metus rūkyti reikalingi 3–5 metai abstinencijos, kad sumažėtų buvusi didesnė ŠKL rizika [79]. Rūkymo nutraukimo įtaka mirštamumui nuo ŠN ir hospitalizacijos dažniui prilygo gydymui angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais (AKFI), BB (beta blokatoriais) ir spironolaktonu [80]. Metus rūkyti net po persirgto MI mirštamumo rizika sumažėja iki 50 proc. [81].

Rūkymas sustiprina kitų ŠKL rizikos veiksnių poveikį – sukelia sunkesnius lipidų ir gliukozės apykaitos sutrikimus [82]. Rūkymas tiesiogiai nesukelia AH, bet didina jos komplikacijų išsivystymo dažnį [83, 84].

Nepaisant daugybės klinikiniais tyrimais pagrįstų įrodymų apie rūkymo žalą, PSO duomenimis, pasaulyje yra apie 1 milijardas rūkančių asmenų [85]. EUROSTAT skelbiamais 16 ES šalių duomenimis, kasdien rūkančių asmenų populiacijos dalis svyravo nuo 19 proc. Slovėnijoje, Belgijoje iki 32 proc. Graikijoje. Latvijoje šis rodiklis siekė 28 proc., Estijoje – 26 proc. (Lietuvos duomenys nepateikti) [86]. Rūkančių vyrų buvo daugiau nei moterų visose šalyse, be to, nuo 45–54 m. amžiaus rūkalių skaičius mažėjo [86]. Kito tyrimo duomenimis, Lietuvoje registruota 44 proc. rūkančių vyrų (didžiausias rodiklis Rusijoje – 66,2 proc.) ir 13,2 proc. moterų (vienas iš trijų mažiausių rodiklių) [87].

#### **6.4.2. Alkoholio vartojimas ir ŠKL**

Su alkoholio vartojimu siejama 2,5 mln. mirčių pasaulyje, t. y. 3,8 proc. visų mirčių pasaulyje ir lėmė 4,5 proc. su liga susijusių prarastų gyvenimo metų 2004 m. [88]. Daugiau nei pusė šių mirčių įvyko nuo ŠKL, kepenų cirozės ir vėžinių ligų.

Kai kurių epidemiologinių tyrimų duomenimis, saikingas alkoholio vartojimas turi teigiamą įtaką lipidų apykaitai ir sumažina IŠL, smegenų kraujagyslių ligų riziką [89, 90]. „J“ formos ryšys registruotas tarp vartojamo alkoholio kiekio: vartojant 20 g per dieną (g/d.) IŠL rizika sumažėja 20 proc., bet didėja vartojant daugiau nei 89 g/d. [91]. Metaanalizė, apimanti tyrimus nuo 1950 m., parodė, kad saikingas (<14,9 g/d.) alkoholio vartojimas mažina mirštamumą nuo ŠKL ir IŠL (reliatyvi rizika [RR] 0,75), IŠL išsivystymą (RR 0,71), bet turi mažą įtaką insulto išsivystymui (RR 0,98) ir mirštamumui nuo jo (RR 1,06) [90]. Priešingai, nesaikingas alkoholio vartojimas (>60 g/d.) didina IŠL riziką [92].

Kasdienis alkoholio vartojimas padidina AH riziką 1,65 karto [48]. Metaanalizė, vertinusi alkoholio įtaką AKS, parodė didėjančią AH riziką vyrams net vartojant <10 g/d., o vartojantiems >31 g/d. AH rizika padidėja 77 proc. Moterims, vartojančioms >31 g/d. gryno alkoholio, AH rizika didėja 19 proc. [93]. Tačiau tai yra mažiausiai prevencinių veiksnių sulaukiantis rizikos veiksnys – tik 1 iš 5-ių bendrosios praktikos gydytojų vertina AH sergančių pacientų alkoholio vartojimą ir aiškina jo žalą [94, 95].

Rytų Europos šalyse 2009 m. registruotas didžiausias alkoholio vartojimas Europoje – 14,5 l gryno alkoholio vienam >15 m. amžiaus gyventojui per metus [96].

Baltijos šalyse, lyginant 2014 m. ir 2010 m. apklausos duomenis, stipraus alkoholio vartojimas sumažėjo: Estijoje nustatytas vyrų alkoholio vartojimo procentinis pokytis (PP) 13 proc. ir moterų 15 proc., Lietuvoje ir Latvijoje moterų alkoholio vartojimo PP siekė 25 proc. [97].

#### **6.4.3. Mažas fizinis aktyvumas ir ŠKL**

Mažas fizinis aktyvumas yra ketvirtas iš didžiausių įtaką mirštamumui įturinčių veiksnių, lemiančių 3,2 mln. mirčių kiekvienais metais ir 32,1 mln. dėl ligos prarastų metų [85]. Li ir kt. metaanalizės duomenimis, didelis ir vidutinis fizinis aktyvumas sumažina ŠKL riziką vyrams 20–30 proc., moterims 10–20 proc. [98]. Kitos metaanalizės parodė, kad didelis fizinis aktyvumas mažina IŠL riziką 27 proc., insulto riziką 36 proc. [99, 100, 101]. Dideles pajamas gaunančių šalių fiziškai neaktyvių gyventojų procentinė dalis yra 48 proc. moterų ir 41 proc. vyrų [85]. Mažas pajamas gaunančių šalių fiziškai neaktyvių gyventojų procentinė dalis yra 21 proc. moterų, 18 proc. vyrų [85]. Eurobarometro 2013 m. apklausos duomenimis, 42 proc. ES gyventojų nesportuoja visai, >70 proc. vyresnių nei 55 m. amžiaus žmonių neužiima aktyvia fizine veikla [102]. Lietuvoje 42 proc. respondentų šioje apklausoje atsakė nesportuojantys, o Švedijoje tokių yra tik 9 proc., Danijoje – 12 proc. [102].

Fizinio aktyvumo įtaka mirtingumui ir mirštamumui nuo ŠKL patvirtinta Lietuvoje atliktame tyrime [103]. Asmenų, aktyviai fizinei veiklai skiriančių >18,1 val. per savaitę, mirtingumas (6,6 atv. 1000 asmens metų) ir mirštamumas nuo ŠKL (3,1 atv. 1000 asmens metų) buvo 2,5 karto mažesnis nei asmenų, skiriančių <8,4 val. aktyviai fizinei veiklai (atitinkamai 15,1 atv. ir 7,7 atv.) [103].

#### **6.4.4. Antsvoris, nutukimas ir ŠKL**

Antsvoris ir nutukimas siejasi su kitais ŠKL rizikos veiksniais – AH, gliukozės ir lipidų apykaitos sutrikimais, fizinio aktyvumo stoka [104]. Pasaulyje su nutukimu siejama 2,8 mln. mirčių ir 2,3 proc. dėl ligos prarastų gyvenimo metų kasmet [85]. Antsvoris ir nutukimas IŠL riziką atitinkamai didina 32 proc. ir 82 proc. [105]. 15–49 m. amžiaus asmenims nutukimas 65 proc. didina insulto riziką [106]. Antsvoris ir nutukimas yra žinomas AH rizikos veiksnys – esant nutukimui ligotumas AH didėja 2 kartus [107]. 34 proc. asmenų turi normalią kūno masę, bet padidėjusį AKS, tačiau net 70 proc. nutukusių žmonių turi padidėjusį AKS [108]. Framinghamo studijos duomenimis, nutukimas didina riziką susirgti AH 1,5 karto vyrams ir 1,8 karto moterims [109].

Nutukimo problemos nepavyksta išspręsti visame pasaulyje. PSO duomenimis, vyrų nutukimo paplitimas 1980–2008 m. didėjo nuo 4,8 proc. iki 9,8 proc., moterų – nuo 7,9 proc. iki 13,8 proc. [85].

ES 51,6 proc. gyventojų turi antsvorio, iš jų 15,9 proc. yra nutukę [110]. Nutukimo paplitimas didėja su amžiumi: 5,7 proc. 18–24 m. amžiaus ES gyventojų yra nutukusių, o 65–74 m. amžiaus tokių yra 22,1 proc. [110]. Europos sveikatos tyrimo duomenimis, Lietuvoje nutukusių yra 19,9 proc. moterų ir 14,1 proc. vyrų [110].

#### 6.4.5. Sveika mityba ir ŠKL

Europos ŠKL prevencijos gairėse pabrėžiama sveikos mitybos, kaip esminės prevencinės priemonės, svarba. Energijos suvartojimas turi užtikrinti idealią kūno masę, kai kūno masės indeksas  $<25 \text{ kg/m}^2$ . Sveika mityba svarbi ŠKL prevencijai, taip pat tokių rizikos veiksnių kaip AH, hipercholesterolemija, antsvoris ir nutukimas bei CD išsivystymui [9]. Pateikiami tokie sveikos mitybos principai:

- riebalų kiekis – ne didesnis nei 30 proc. bendro kalorijų skaičiaus;
- sotieji riebalai turi sudaryti  $<10$  proc. paros energijos poreikio, kitą poreikį reikia užtikrinti vartojant mono- ir polinesočiuosius riebalus (omega-3 riebalų rūgštis);
- kuo mažesnis *trans*-riebalų vartojimas;
- cholesterolio vartojimas  $<300 \text{ mg/d}$ ;
- druskos vartojimas  $<5 \text{ g per parą}$ ;
- skaidulinių medžiagų – 30–45 g per parą, vartojant grūdinius produktus, vaisius ir daržoves;
- vaisių ir daržovių vartojimas (po 200 g kiekvienos grupės kasdien);
- žuvies vartojimas bent 2 kartus per savaitę;
- lengvai pasisavinamų angliavandenių ir cukraus vartojimo mažinimas [9, 111].

Hooper ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje patvirtinta, kad bendro riebalų kiekio ir cholesterolio maiste sumažinimas bei mono- ir polinesočiujų riebalų vartojimas sumažino mirštamumą nuo ŠKL 9 proc., ŠKL įvykio dažnį 16 proc. Rezultatai buvo patikimesni, kai studijos trukmė buvo ilgesnė [112]. Hu ir kt. tyrime, kuriame pacientai buvo stebimi iki 14 metų, 5 proc. sočiųjų riebalų dietoje pakeitimas nesočiaisiais riebalais sumažino ŠKL įvykio dažnį 42 proc. Vien tik 2 proc. *trans*-riebalų pakeitimas nesočiaisiais riebalais sumažino IŠL riziką 53 proc. [113]. Kiti riebalai, kurių įtaka ŠKL lieka kontroversiška, yra fitosteroliai. Kai kurios studijos aprašė fitosterolių įtaką

mažo tankio lipoproteinų (MTL) koncentracijos kraujyje mažėjimui, tačiau Genser ir kt. atlikta metaanalizė nepatvirtino šių riebalų vartojimo teigiamos įtakos ŠKL prevencijai [114, 115].

PSO rekomenduoja vartoti mažiau nei 5 g druskos per parą [116]. Didelis druskos vartojimas didina AH dažnį [117]. He ir kt. metaanalizė patvirtino, kad, sumažinus druskos vartojimą iki 6 g/d., pasiektas sergamumo insultu sumažėjimas 24 proc. ir IŠL – 18 proc. bei reikšmingas AKS sumažėjimas [118, 119]. Kitas tyrimas patvirtino, kad druskos vartojimo sumažinimas iki 3 g/d. sumažino sergamumą IŠL 5,9–9,6 proc., sergamumą insultu 5–7,8 proc. [120]. AKS korekcija, kurią lemia druskos kiekio maiste ribojimas, priklauso nuo sumažinimo lygio [121].

PSO duomenimis, 2,8 proc. mirčių siejama su per mažu daržovių ir vaisių vartojimu [85]. Joshipura ir kt. tyrime nustatyta, kad kiekviena vaisių ir daržovių porcija, suvartota per dieną, mažina insulto riziką 6 proc. [122]. Bazzano ir kt. atliktas tyrimas, kuriame pacientų stebėjimas truko apie 19 metų, parodė, kad >3 vaisių ir daržovių porcijos per parą mažina sergamumą insultu 27 proc., mirštamumą nuo insulto 42 proc., mirštamumą nuo ŠKL 27 proc. [123]. Metaanalizės aiškiai sieja didesnę daržovių ir vaisių vartojimą su mirštamumo ir ŠKL rizikos, AKS sumažėjimu [124, 125]. Kai kurie autoriai teigiamą poveikį ŠKL sieja ne su vaisių ir daržovių vartojimu, bet bendro suvartojamo kalorijų kiekio mažinimu [126, 127]. Lietuvoje atlikto tyrimo duomenimis, tik 21,3 proc. moterų ir 6,7 proc. vyrų valgo vaisius ir daržoves 3–5 kartus per dieną [128].

#### **6.4.6. Kraujo lipidų apykaitos sutrikimai ir ŠKL**

Pirmą kartą lipidų ryšys su ateroskleroze nustatytas prieš 150 metų, kai ateroskleroziniuose arterijų pažeidimuose buvo rasta cholesterolio. 25-ių metų trukmės septynių šalių studijoje nustatytas cholesterolio padidėjimo kraujyje ryšys su sergamumu ir mirštamumu nuo IŠL [129]. Lai ir kt. metaanalizės duomenimis, MTL cholesterolio sumažinimas 1,8 mmol/l sumažina IŠL įvykio

riziką 60 proc. ir insulto riziką 17 proc. [130]. Iki šiol šio rizikos veiksnio svarba ir korekcijos būtinybė pirminei prevencijai kelia daug diskusijų dėl prieštaringų metaanalizių duomenų [131, 132]. Cholesterolio koncentracijos kraujyje mažinimas antrinei prevencijai aiškiai įrodytas remiantis metaanalizių rezultatais [133, 134]. Su padidėjusiu cholesterolio kiekiu siejama apie 4,5 proc. pasaulyje įvykstančių mirčių ir 2 proc. su liga susijusių prarastų gyvenimo metų [85]. Vakarų Europos šalyse >20 proc. gyventojų cholesterolio koncentracija kraujyje yra >6,2 mmol/l [21]. Lietuvoje 16 proc. vyrų ir 17 proc. moterų turi padidėjusią cholesterolio koncentraciją kraujyje [21].

EUROASPIRE III (angl. *European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*) tyrimas, vertinęs rizikos veiksnių paplitimą ir prevencines priemones gydant didelės kardiovaskulinės rizikos ir hospitalizuotus dėl IŠL ligonius, parodė, kad 66,4 proc. tyrimo dalyvių diagnozuota hipercholesterolemija, gera cholesterolio korekcija pasiekta tik 30,6 proc. gydomų asmenų [135]. Įdomu, kad vykdant EUROASPIRE III tyrimą Lietuvoje registruotas didžiausias sistolinio AKS vidurkis (145,9 mm Hg), didžiausia cholesterolio koncentracija (5,64 mmol/l) ir vienas didžiausių kūno masės indeksų (29,3) [135].

#### **6.4.7. Kiti veiksniai, galintys daryti įtaką ŠKL paplitimui**

Europos ŠKL prevencijos klinikinės praktikos gairėse pažymima, kad žema socialinė ekonominė padėtis, stresas darbe ir namuose, depresija, nerimas taip pat didina ŠKL riziką ar blogina ligos eigą [9, 136]. Šie veiksniai blogina gydymo laikymąsi ir kitų rizikos veiksnių korekciją. Metaanalizių duomenimis, mažos pajamos, bedarbystė, menkas išsilavinimas ūminio MI riziką didina atitinkamai 71 proc., 35 proc. ir 34 proc. [137–139]. Žema socialinė ekonominė padėtis didina insulto riziką 36 proc. ir mirties nuo insulto riziką 56 proc. [140]. Taip pat mažos pajamos (19 proc.), darbo neturėjimas (31 proc.) didina AH riziką ir blogina antihipertenzinio gydymo laikymąsi [141,142].

Stresinė aplinka šeimoje taip pat vertinama kaip ŠKL rizikos veiksnys. Konfliktuojančių namie moterų IŠL rizika padidėja 4 kartus ir 2,9 karto padidėja pakartotinio MI rizika [143, 144]. Skyrybos padidina ŠKL riziką 21 proc. moterims ir 33 proc. vyrams [145].

Siekiant sumažinti ligotumą ir sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis, sveikatos apsaugos sistema turėtų atitikti visuomenės poreikius ir užtikrinti tinkamą pusiausvyrą tarp teikiamų paslaugų ir poreikio. Skirtumai tarp sveikatos būklės ir rizikos veiksnių, finansinės šalies padėties turi įtakos sveikatos apsaugos sistemos pokyčiams. Dažniausiai vartojami sveikatos apsaugos optimalaus funkcionavimo vertinimo kriterijai yra mirštamumo, sergamumo rodikliai, išlaidos sveikatos apsaugai ir jų santykis su bendruoju vidaus produktu (BVP) [146, 147]. Kiti rodikliai skirstomi į atspindinčius sveikatos apsaugos apimtį (praktikuojančių gydytojų, slaugytojų skaičius, lovų hospitalizacijai skaičius) ir paslaugas (konsultacijų, operacijų skaičius, vaistų vartojimas) [146]. Tyrimų duomenimis, gydytojų skaičiaus padidėjimas 10 proc. sumažina ankstyvą mirštamumą 3–4 proc. ir dėl ŠKL prarastų metų skaičių 6,5 proc. moterims ir 5,7 proc. vyrams [148]. Brazilijoje atliktas tyrimas patvirtino, kad žmonių, besilankančių pas bendrosios praktikos gydytojus, pakartotinio insulto ir mirtino MI rizika buvo 15 proc. mažesnė [149]. Glaudesnis gydytojų ir pacientų ryšys sumažino mirštamumo nuo MI ir skubių hospitalizacijų skaičių [150].

Europoje ligoninės lovų pokyčiai įvairuoja: vienos šalys sėkmingai įkūrė alternatyvias įstaigas, kitos susidūrė su trūkumo problema, ilgėjančiu gydymo laukiančių pacientų sąrašu ir t. t. [151]. Ligoninės lova atitinka sveikatos apsaugos sistemos gebą gydyti pacientus, užtikrinant ligoninės infrastruktūrą, personalą, įrangą ir vaistus. Pats efektyviausias būdas mažinti ligoninių lovų skaičių yra gerinti gyventojų sveikatą ir stiprinti ligų prevenciją [152]. Yra duomenų, kad ligoninės lovų skaičiaus mažinimas nedidina mirštamumo, bet didina chirurginių intervencijų skaičių [153]. Šioje srityje yra jaučiamas epidemiologinių tyrimų, ypač Europoje, trūkumas.



## **6.5. Vaistai, skiriami ŠKL ir AH gydyti, ir jų racionalaus vartojimo principai**

ŠKSV pasirinkimas hipertenzijai gydyti yra apibrėžtas Europos kardiologų ir Europos hipertenzijos draugijų AH gydymo gairėse, kuriomis vadovaujama Lietuvoje. Buvo paskelbtos 2003, 2007, 2013 m. versijos [154–156]. 2003 m. Europos gairėse yra pateikta, kad penkių pagrindinių klasių vaistai – diuretikai, BB, kalcio kanalų blokatoriai (CCB), AKFI ir angiotenzino II antagonistai (ARB) – yra tinkami AH gydymui pradėti ir tęsti [154]. Gairės pabrėžia, kad AH gydymui vartojamų vaistų AKS mažinamasis poveikis yra labai panašus. Jų pasirinkimas labiau priklauso nuo paciento individualių ypatybių bei individualaus atsako į gydymą. Ši rekomendacija rėmėsi daugeliu didelės apimties klinikinių tyrimų, kuriuose nurodytas beveik vienodas skirtingų vaistų AKS mažinamasis poveikis ir ŠKL protekcinis poveikis. Ta pati nuomonė liko ir vėlesnėse gairių versijose [155, 156].

Remiantis ALLHAT (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) tyrimo rezultatais ir vaistų kainos vertinimu, daugelis kitų draugijų gairių (JNC 7, 2003 m. PSO/Tarptautinės Hipertenzijos draugijos nuostata, 2004 m. Britų hipertenzijos gydymo gairės) rekomendavo tiazidinius diuretikus kaip pirmo pasirinkimo vaistus monoterapijai ir deriniams [157–160].

### **6.5.1. Diuretikų vartojimas ŠKL gydyti**

Vienas didžiausių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų klinikinių tyrimų ALLHAT lygino amlodipino, lizinoprilio, doksazosino ir chlortalidono efektyvumą gydant AH ir siekiant išvengti šios ligos komplikacijų. Nebuvo rasta vaistų įtakos skirtumų fatalinės IŠL ir MI išsivystymo dažniui. Tačiau amlodipiną vartojusių pacientų grupėje nustatytas 38 proc. didesnis ŠN dažnis ir 35 proc. didesnis hospitalizacijos dėl fatalinio ŠN dažnis nei diuretiką vartojusių pacientų grupėje. Lizinoprilį vartojusių pacientų grupėje didėjo šių

komplikacijų rizika – insulto (15 proc.), ŠN (19 proc.), hospitalizacijos dėl fatalinio ŠN (10 proc.), hospitalizacijos dėl krūtinės anginos (11 proc.), vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos (10 proc.) ir įvairių ŠKL dažnis (10 proc.) nei diuretiką vartojusių pacientų grupėje [157].

*Veterans Administration Cooperative Study Group* tyrimo duomenimis, siekiant išvengti vieno ŠKL įvykio, ligonių, kuriuos reikia gydyti diuretikais, skaičius (angl. *Number Needed to Treat*) yra 2,7 [161].

Psaty ir kt. atlikta metaanalizė taip pat nurodė, kad diuretikai yra efektyviausi pirmo pasirinkimo vaistai. Lyginant su CCB, AKFI, BB ir alfa adrenoblokatoriais (A-AB), diuretikai efektyviau mažino ŠN, ŠKL įvykio bei insulto riziką [162]. Wright ir kt. metaanalizė parodė, kad diuretikai mažina mirštamumą (11 proc.), insulto riziką (37 proc.), IŠL riziką (16 proc.), bet mažos tiazidinių diuretikų dozės yra efektyvesnės nei didelės dozės [163].

SHEP (angl. *Systolic Hypertension in the Elderly Program*) tyrimas parodė, kad senyviems pacientams, turintiems sistolinę AH, tiazidiniai diuretikai mažina insulto išsivystymo dažnį 36 proc., MI – 27 proc., ŠN – 54 proc. ir sergamumą ŠKL – 32 proc. [164].

Tiazidiniai diuretikai skirstomi į tiazidų tipo (angl. *thiazide-type*) – chlorotiazidas ir hidrochlorotiazidas (HCT) – ir į tiazidus panašius diuretikus (angl. *thiazide-like*) – indapamidas, chlortalidonas. MRFIT (angl. *Multiple Risk Factor Intervention Trial*) tyrimas registravo ryškesnę ŠKL sumažėjimą chlortalidono, bet ne HCT grupėje [165]. Olde Engberink ir kt. metaanalizė patvirtino, kad į tiazidus panašūs diuretikai lemia 12 proc. didesnę ŠKL įvykio ir 21 proc. didesnę ŠN rizikos sumažėjimą nei tiazidų tipo diuretikai [166].

Indapamidas yra diuretikas, kurio antihipertenzinis poveikis siejamas su papildomu tiesioginiu vazodilataciniu poveikiu. Didelės imties atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai lygino šio diuretiką ir amlodipino, kandesartano, enalaprilio, HCT efektyvumą bei nustatė, kad indapamidas efektyviai mažino AKS, kairio skilvelio hipertrofijos ir mikroalbuminurijos progresavimą [167–169].

Didėjant sergamumui cukriniu diabetu ir nutukimu, medicinos literatūroje diskutuojama apie tokias nepageidaujamas diuretikų reakcijas kaip hipokalemija ir hiperglikemija, cukrinio diabeto išsivystymas, ypač ligoniams, sergantiems metaboliniu sindromu [170]. ALLHAT tyrimo metu chlortalidono grupėje naujai išsivysčiusio cukrinio diabeto dažnis buvo 11,6 proc., lyginant su amlodipino (9,8 proc.) ir lizinoprilio (8,1 proc.) grupėmis [157]. Dažnesni cukrinio diabeto išsivystymas ir lipidų apykaitos sutrikimai, skiriant tiazidinius diuretikus pastebėtas ir kitų tyrimų bei metaanalizių metu [171–173]. Tačiau ligotumo ŠKL ir cukriniu diabetu veiksniai yra panašūs, todėl negalima cukrinio diabeto išsivystymo sieti tik su diuretikų vartojimu.

Kilpiniai diuretikai neturėtų būti pirmo pasirinkimo vaistai AH gydyti, bet tinkami esant ŠN ar inkstų funkcijos nepakankamumui. Metaanalizės, vertinančios kilpinių diuretikų tinkamumą AH gydyti, nebuvo informatyvios dėl mažos tyrimų trukmės [174, 175]. ŠN gydymo gairėse kilpiniai diuretikai yra rekomenduojami, nors yra duomenų apie padidėjusį ŠKL ir bendrą mirštamumą, siejamą su ilgalaikę diuretikų terapija [176–178]. Sistemine apžvalga, lyginanti ŠN gydymui vartojamus torazemidą ir furozemidą, pastarąjį siejo su mažesniu mirštamumu, ŠN progresavimu ir pakartotiniu hospitalizacijos dažniu [179].

Aldosterono antagonistas spironolaktonas AH terapijai rekomenduojamas kaip trečios, ketvirtos eilės vaistas ar gydymui atsparios hipertenzijos gydymui [154–156]. Šis vaistas efektyviai mažina AKS, jei gera kontrolė nepasiekama trimis kitais vaistais [180].

### **6.5.2. BB vartojimas ŠKL gydyti**

Europos AH gydymo gairės rekomenduoja BB kaip vienus iš pasirinkimo vaistų, tačiau metaanalizių ir atsitiktinių imčių tyrimų duomenys sukėlė nemažai diskusijų apie BB tinkamumą kai kurių grupių pacientams. Ankstesnėse studijose BB vartojimas buvo siejamas su mirštamumo, insulto ir ŠN dažnio mažėjimu [162, 181]. HAPPHY (angl. *Heart Attack Primary*

*Prevention in Hypertension*) tyrimo duomenimis, BB ir diuretikai efektyviai mažino sergamumą ar mirštamumą nuo IŠL, gydant 40–64 m. pacientų AH [182]. ASCOT-BPLA (angl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) tyrimas lygino atenololio ir amlodipino efektyvumą ir nustatė, kad BB vartojančių pacientų yra didesnis bendras mirštamumas (14 proc.), mirštamumas nuo ŠKL (24 proc.), MI ir IŠL įvykių (14 proc.), visų ŠKL įvykių ir gydymo procedūrų skaičius (16 proc.), insulto dažnis (23 proc.) [183]. Lindholm ir kt. metaanalizė parodė, kad BB didina insulto, bet ne mirštamumo ir MI riziką [184]. BB buvo mažiau efektyvūs vyresnio ( $\geq 60$  m.) amžiaus pacientams mažinant ŠKL riziką [185, 186]. Wysonge ir kt. metaanalizė parodė mažesnę protekcinę BB poveikį ligotumui ir mirštamumui nuo ŠKL, palyginti su CCB bei renino ir angiotenzino sistemą (RAS) slopinančiais vaistais [187]. Šios metaanalizės duomenimis, BB vartojantys pacientai dažniau nutraukdavo gydymą nei vartojantys kitus antihipertenzinius vaistus. Kiti tyrimai parodė padidėjusią cukrinio diabeto ar gliukozės netoleravimo, lipidų apykaitos sutrikimų išsivystymo, kūno masės padidėjimo riziką vartojant BB bei mažesnę apsauginę poveikį nuo smegenų kraujagyslių ligų ir ŠKL įvykių [162, 171, 188–190].

Teigiama, kad blogesni tyrimų rezultatai sietini su trumpo poveikio BB atenololio vartojimu [191, 192]. Vis daugiau diskutuojama apie skirtingų BB preparatų efektyvumą ir sukiamas nepageidaujamas reakcijas. MAPHY (angl. *Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives*) tyrimo, vertinusio tik metoprololį gavusių pacientų ligos baigtis, parodė teigiamą metoprololio poveikį su IŠL susijusiems įvykiams [193]. Wong ir kt. metaanalizėse patvirtinta, kad visi beta-1 selektyvūs ir neselektyvūs BB efektyviai mažina AKS [194–196]. Naujai atsiradęs cukrinis diabetas ir lipidų apykaitos sutrikimai dažnesni atenololio, metoprololio nei karvedilolio ir nebivololio vartotojams [197–199]. Aprašoma, kad nebivololiui būdingas azoto monoksido (NO) sintezę didinantis poveikis, tačiau klinikinė šio reiškinio svarba nėra nustatyta [200].

Europos kardiologų draugijos klinikinės praktikos gairės rekomenduoja skirti BB esant ūminiam MI, taip pat antrinei prevencijai po persirgto MI, IŠL, ritmo sutrikimų gydymui ir prevencijai, siekiant sumažinti šių ligonių mirštamumą [201–203]. BB vartojimas ribojamas pacientams, sergantiems astma ar lėtine obstrukcine plaučių liga [201].

### 6.5.3. CCB vartojimas ŠKL gydyti

CCB skiriami AH, krūtinės anginos ir širdies ritmo sutrikimams gydyti. Europos AH gydymo gairėse rekomenduojama CCB pasirinkti AH gydymui sergant periferinių kraujagyslių ligomis, esant izoliuotai sistolinei AH, kairio skilvelio hipertrofijai, miego arterijos aterosklerozei [154–156].

CCB efektyviai mažina AKS: ALLHAT tyrime >60 proc. pacientų ir amlodipino, ir diuretikų grupėse pasiekta 5-erių metų AKS kontrolė [157]. TOMHS (angl. *Treatment of Mild Hypertension Study*) tyrime amlodipino grupėje 82,5 proc. pacientų pasiekta adekvati AKS kontrolė, skiriant šį vaistą dvejus metus monoterapijai [204]. Daugelis tyrimų parodė adekvačią AKS kontrolę pagyvenusiems žmonėms, ypač izoliuotos sistolinės AH atveju [205–207]. Keletas ankstesnių tyrimų susiejo CCB vartojimą ir padidėjusį IŠL įvykių ir mirštamumo dažnį, bet ryškiai sumažėjusį smegenų kraujagyslių ligų dažnį, tačiau tai labiau sietina su tyrimams vartotais trumpo poveikio CCB [208, 209]. Vėlesnės metaanalizės patvirtino CCB sukeltą insulto dažnio, mirštamumo nuo ŠKL sumažėjimą ir nedidėjančią MI riziką [202, 210, 211].

Amlodipinas – vienas populiariausių CCB. Tyrimai pateikia duomenis, kad amlodipinas, vartojamas IŠL sergančių ligonių monoterapijai, efektyviai mažina AKS, insulto (50 proc.) ir MI dažnį (28 proc.), hospitalizacijų dėl krūtinės anginos, koronarinių intervencijų dažnį ir slopina aterosklerozės progresavimą [212, 213]. Tradiciškai CCB yra neskiriami pacientams, turintiems ŠN, remiantis ankstesnių studijų su nifedipinu duomenimis [214]. Amlodipinas neturi įtakos ŠN progresavimui esant neišeminiam ŠN, nesumažina šių ligonių mirštamumo [215]. Lyginant felodipiną su amlodipinu,

patvirtintas abiejų vaistų efektyvumas mažinant AKS. Amlodipino grupėje nustatyta geresnė naktinio AKS kontrolė, felodipino grupėje – geresnė fizinio krūvio tolerancija esant krūtinės anginai [216, 217]. Ghamami ir kt. metaanalizės bei kitų tyrimų duomenimis, visi CCB efektyviai mažina AKS, tačiau lerkandipinas siejamas su retesniu nepageidaujamų reakcijų dažniu [218–221].

#### **6.5.4. RAS slopinančių vaistų vartojimas ŠKL gydyti**

RAS slopinantys vaistai yra AKFI ir ARB. AKFI yra efektyvūs ir gerai toleruojami bei rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo vaistai mono- ar dvigubai terapijai visose AH gydymo gairėse [154–156]. AKFI yra pirmo pasirinkimo vaistai tam tikrose klinikinėse situacijose – esant ŠN, kairio skilvelio sistolinei disfunkcijai, MI, diabetinei ir nediabetinei nefropatijai, proteinurijai, metaboliniam sindromui [202, 222–224]. Heran ir kt. metaanalizė patvirtino visų AKFI efektyvumą mažinant AKS ir nerado skirtumų lyginant skirtingus AKFI vaistus [225]. Metaanalizės ir tyrimai, lyginantys AKFI ir kitų antihipertenzinių vaistų įtaką mirštamumo mažinimui, IŠL ir insulto prevencijai, siejo AKFI su didesne insulto išsivystymo rizika nei vartojant CCB ar diuretikus [226, 227]. Priešingai, HOPE (angl. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) ir CEREBRAL tyrimuose AKFI buvo efektyvūs pirminei ir antrinei insulto prevencijai didelės ŠKL rizikos pacientams [228, 229]. ASCOT-BPLA tyrime kartu skiriant AKFI ir CCB pastebėtas mažesnis mirštamumas (11 proc.), ŠKL įvykių dažnis (16 proc.), nei skiriant BB ir diuretiką [183].

AKFI skiriami ŠN turintiems pacientams, nes mažina jų mirštamumą, stabdo ŠN progresavimą, mažina staigios koronarinės mirties ir MI riziką [230–232]. Šie vaistai taip pat skiriami esant ūminiam MI, nes gerina šių pacientų išgyvenamumą, slopina miokardo remodeliavimo procesus ir išsaugo kairio skilvelio funkciją, mažina hospitalizacijos dėl ŠN dažnį [233–235]. Skiriant AKFI ligoniams, sergantiems stabilia krūtinės angina, slopinamas

aterosklerozės progresavimas ir 20 proc. mažėja MI, ūminės kardialinės mirties rizika [235–237]. Dėl inkstų apsauginio poveikio AKFI lėtina diabetinės ir kitos priežasties nefropatijos progresavimą, mažina lėtine inkstų liga sergančių ligonių ŠKL ir bendrą mirštamumą [238–240]. Nėra atsitiktinių imčių tyrimų, lyginančių skirtingų AKFI preparatų efektyvumą, ypač rinkoje atsiradusių anksčiausiai. Kai kuriuose tyrimuose nustatyti vieno preparato privalumai atsiranda dėl metodologinių klaidų ar pacientų grupių pasirinkimo, pavyzdžiui, ramiprilio skirtingas efektyvumas ligoniams, turintiems didelę širdies ir kraujagyslių ligų riziką ir stabilią IŠL [228, 241].

Angiotenzino II antagonistai (ARB) klinikinėje praktikoje vartojami nuo 1995 metų. Powers ir kt. atlikta sisteminė 97-ių tyrimų apžvalga patvirtino vienodą AKFI ir ARB efektyvumą mažinant AKS, vartojant ŠKL prevencijai, ŠN ir lėtinės inkstų ligos progresavimo lėtinimui, bet dažnesnį AKFI sukiamą kosulį [242]. Van Vark ir kt., atlikę metaanalizę, siekdami įvertinti AH skiriamų AKFI ir ARB įtaką mirštamumui, nustatė, kad AKFI sumažino bendro mirštamumo riziką 10 proc., mirštamumo nuo ŠKL riziką – 12 proc., o ARB akivaizdžios įtakos neturėjo [243]. Klinikiniai tyrimai ir metaanalizės patvirtina, kad ARB poveikis yra panašus į AKFI koreguojant AKS, mažinant ŠN simptomus, slopinant diabetinės nefropatijos progresavimą, mažinant insulto dažnį, siekiant išvengti cukrinio diabeto išsivystymo ir prieširdžių virpėjimo [244–249].

Pagrindinė problema, siejama su ARB, yra nemažėjantis, o kartais net didėjantis MI dažnis ir nemažėjantis mirštamumas, nepaisant tinkamos AKS korekcijos. Tai vadinama „ARB – MI“ paradoksu. Pirmą kartą šis paradoksas pastebėtas atliekant VALUE (angl. *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) tyrimą, kuriame nustatyta 19 proc. padidėjusi MI rizika valsartano grupėje [250]. Atliktos metaanalizės gavo prieštarigus rezultatus, todėl šis klausimas lieka neatsakytas [251, 252]. Nutarta, kad AKFI mažina MI ir su ŠKL susijusio mirštamumo dažnį, bet ARB – ne, todėl AKFI turėtų būti pirmo pasirinkimo vaistas AH gydyti.

### **6.5.5. Alfa adrenoblokatorių (A-AB) vartojimas ŠKL gydyti**

AH gydymo gairėse A-AB rekomenduojami kaip trečios ar ketvirtos eilės vaistai atspariai AH gydyti, taip pat nutukusiems ar inkstų funkcijos nepakankamumą turintiems pacientams [154–156]. Šios grupės vaistai efektyviai mažina AKS, jei skiriami vieni ar derinami su kitais antihipertenziniais vaistais [253, 254]. Doksazosinas buvo skiriamas ALLHAT tyrime dalyvaujantiems pacientams, tačiau ši studijos dalis buvo nutraukta anksčiau dėl didėjančio insulto, ŠN dažnio ir neefektyvumo mažinant AKS ir IŠL įvykių dažnį [157]. TOMHS studijoje doksazosino vartojimas buvo derinamas su aktyvia rizikos veiksnių korekcijos programa, ir šio vaisto efektyvumas nebuvo didesnis nei kitų antihipertenzinių vaistų [204]. Taip pat doksazosino kaip trečios eilės vaisto saugumas ir efektyvumas buvo patvirtintas ir ASCOT tyrime [255]. A-AB turi teigiamą įtaką lipidų ir gliukozės apykaitai – po 6 mėn. vartojimo pastebėta sumažėjusi bendro cholesterolio (6,5 proc.), MTL cholesterolio (9,8 proc.), trigliceridų (19 proc.) bei insulino (28 proc.) koncentracija [256]. A-AB tinkami pacientams, kuriems pažeista inkstų funkcija, nes mažina proteinuriją, pasižymi nefroprotekciniu poveikiu [257]. Heran ir kt. metaanalizė patvirtino A-AB efektyvumą mažinant AKS, tačiau dėl metodologinių studijų trūkumų nepateikė aiškių išvadų [253]. Doksazosino populiarumą lemia tai, kad vyrams jis skiriamas esant dvejopai indikacijai – prostatos hiperplazijai ir AH [258]. A-AB vengtina skirti pacientams, linkusiems nesilaikyti gydymo režimo, dėl ryškių nutraukimo reakcijų ir pacientams, sergantiems ŠN, dėl galimos hipervolemijos ir būklės pabloginimo. Tyrejai akcentuoja tokias dažnas nepageidaujamas reakcijas kaip ortostatinė hipotenzija, pykinimas ir somnolencija [259].

### **6.5.6. Centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų vartojimas ŠKL gydyti**

Šis simpatinę nervų sistemą slopinančių antihipertenzinių vaistų (SNS-AH) pogrupis apima imidazolino receptorių agonistus moksonidiną ir



rilmenidiną bei metildopą, skirtą su nėštumu susijusiai AH gydyti. Deja, tai yra mažiausiai klinikiniuose tyrimuose analizuotas ŠKSV pogrupis, kuris AH gydymo gairėse rekomenduojamas kaip trečios ar ketvirtos eilės vaistai atspariai AH gydyti, taip pat nutukusiems ar inkstų funkcijos nepakankamumą turintiems pacientams [154–156].

Pavieniai tyrimai, skiriant moksonidiną kaip derinio dalį nutukusių pacientų AKS korekcijai, parodė, kad sumažėjo AKS, rezistentiškumas insulinui, lėčiau progresavo inkstų funkcijos nepakankamumas [260–263]. Cukriniu diabetu ir AH sergantiems ligoniams skiriant moksonidiną ir ibersartano derinį, nustatytas teigiamas poveikis gliukozės ir lipidų apykaitai [264]. MOXCON tyrimas (angl. *Moxonidine Congestive Heart Failure*), lyginęs moksonidino įtaką ŠN baigtims su placebo grupe, buvo sustabdytas dėl didesnio mirštamumo gydymą gavusioje grupėje [265]. Rilmenidino tyrimo išvadose autoriai parašė, kad vaistas yra efektyvus monoterapijai, tačiau net 15 proc. ligonių nutraukė gydymą dėl neefektyvumo ar nepageidaujamo poveikio [266]. Rilmenidino palyginimas su kitais antihipertenziniais vaistais neatskleidė jokių rilmenidino vartojimo pranašumų [267, 268].

### **6.5.7. AH gydymo pradžia ir tęstinis gydymas – monoterapija ir gydymas vaistų deriniais**

Europos AH gydymo gairės aiškiai apibrėžia monoterapijos ir sudėtinės terapijos pasirinkimo kriterijus [154–156]. Esant lengvai AH ir mažai bei vidutinei ŠKL rizikai, pasirenkamas vienas vaistas iš penkių pagrindinių grupių, pasiekiant adekvačią dozę. Esant ryškiam AKS padidėjimui ir didelei ŠKL rizikai, taip pat nepasiekus adekvačios AKS kontrolės vienu vaistu, skiriamas dviejų vaistų derinys. Trečias vaistas skiriamas nepasiekus AKS kontrolės skiriant du vaistus pakankamomis dozėmis. Monoterapija leidžia įvertinti vieno vaisto efektyvumą ir nepageidaujamas reakcijas.

Medicinos literatūroje vis daugiau diskutuojama apie monoterapijos neefektyvumą, kurį pagrindžia tuo, kad per 3–6 mėn. pasiekiamą AKS kontrolę

lemia mažesnę ŠKL įvykių dažnį [269, 270]. Tačiau iki 20–30 proc. pacientų nepasiekia adekvačios AKS kontrolės vartodami net tris vaistus [271]. Esant gretutinei patologijai, AKS kontrolė dar blogesnė: tik 37 proc. pacientų, sergančių inkstų liga, ir tik 25 proc. pacientų, sergančių cukriniu diabetu, pasiekia adekvačią AKS kontrolę [272, 273].

208 tyrimus apimanti metaanalizė, lyginusi skirtingų vaistų, vartojamų monoterapijai ir dvigubai terapijai, efektyvumą, pateikė išvadas, kad sistolinio AKS sumažėjimas 10–15 mm Hg buvo pasiektas skiriant visų grupių vaistus (AKFI, ARB, CCB, BB ir diuretikus), tik 2 vaistai – lizinoprilis ir verapamilis – sistolinį AKS sumažino iki 10 mm Hg [274]. Diastolinio AKS sumažėjimas 10–14 mm Hg pasiektas skiriant nifedipiną, enalaprilį, trandolaprilį, olmesartaną ir bisoprololį. Kiti vaistai diastolinį AKS sumažino iki 10 mm Hg. Dviejų vaistų terapija vidutinį sistolinį AKS sumažino 20 mm Hg, o diastolinį – 13 mm Hg. Pacientų duomenų bazės informacija grindžiamas tyrimas nustatė, kad didesnei pacientų daliai AKS kontrolė pasiekta vartojant AKFI (47,8 proc.), BB (45,5 proc.) nei tiazidinių diuretikų monoterapiją (39,9 proc.) [275]. Visoje monoterapijos grupėje AKS kontrolė pasiekta 44,9 proc., vartojant du vaistus – 42,5 proc., o sudėtinius fiksuotų dozių derinius (FIX-D) – 57 proc. pacientų. Sistolinio ir diastolinio AKS skirtumas tarp grupių neviršijo 5 mm Hg – nors gautas statistinis patikimumas, klinikinė svarba nėra aiški [275].

Svarbiausia pasirenkant mono- ar dvigubą terapiją yra adekvataus AKS kontrolės slenksčio ir individualizuotas vaisto pasirinkimas bei tinkama rizikos veiksnių korekcija.

Europos gydymo gairės vaistų derinius skirsto į pageidaujamus, naudingus, galimus ir nerekomenduojamus (2 lentelė). Amerikos hipertenzijos draugija galimus derinius klasifikavo kaip pageidaujamus, priimtinius ir mažesnio efektyvumo (2 lentelė).

2 lentelė. Vaistų deriniai AH gydyti pagal Amerikos hipertenzijos draugijos ir Europos AH gydymo nuorodas [156, 276]

Vaistų deriniai pagal Amerikos hipertenzijos draugijos nuorodas	Vaistų deriniai pagal 2013 m. Europos hipertenzijos draugijos nuorodas
<b>Pageidaujami</b> AKFI ir diuretikas ARB ir diuretikas AKFI ir CCB ARB ir CCB	<b>Pageidaujami</b> AKFI ir diuretikas ARB ir diuretikas AKFI ir CCB ARB ir CCB CCB (dihidropiridino gr.) ir BB CCB ir diuretikas
<b>Priimtini</b> BB ir diuretikas CCB (dihidropiridino gr.) ir BB CCB ir diuretikas Renino inhibitorius ir diuretikas Renino inhibitorius ir ARB Tiazidinis diuretikas ir kalį sulaikantis diuretikas	<b>Naudingi</b> BB ir diuretikas <b>Galimi (bet mažai duomenų)</b> BB ir CCB (ne dihidropiridino gr.) BB ir AKFI BB ir ARB 5-ių pagrindinių vaistų grupių deriniai su ne pirmo pasirinkimo vaistais
<b>Mažesnio efektyvumo</b> AKFI ir ARB AKFI ir BB ARB ir BB CCB (ne dihidropiridino gr.) ir BB Centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai ir BB	<b>Nerekomenduojami</b> AKFI ir ARB

Trijų vaistų FIX-D efektyvumo tyrimų yra mažai.

Antihipertenziniai vaistai skiriami ilgalaikiam gydymui esant beveik besimptomai būklei, todėl gydymo laikymasis ir tęstinumas yra svarbus aspektas. AH gydymo tęstinumo per 10 metų laikotarpį tyrimo duomenimis, <60 proc. pacientų tęsė gydymą po 2 metų ir tik 39 proc. – visus 10 metų [277]. Dažniausiai pacientai gydymą nutraukia dėl nepageidaujamų reakcijų, kurias, metaanalizės duomenimis, sukėlė CCB (6,7 proc.), A-AB (6 proc.), rečiausiai – diuretikai ir ARB (po 3 proc.) [278]. Skiriant vaistus vieną kartą

per dieną, geriau laikomasi gydymo nurodymų [279]. FIX-D skyrimas gali sumažinti nepageidaujamų reakcijų dažnį ir gerinti gydymo nurodymų laikymąsi [280]. FIX-D vartojimas užtikrina geresnį gydymo laikymąsi ir tęstinumą. Metaanalizių duomenimis, FIX-D skyrimas AH gydyti 21–24 proc. sumažino gydymo nesilaikymo riziką, nepageidaujamų reakcijų dažnį ir užtikrino vienodą AKS kontrolę [281, 282].

## **6.6. ŠKL, AH paplitimo ir gydymo skirtumai, susiję su lytimi ir amžiaus grupe**

ŠKL moterims išsivysto 7–10 m. vėliau nei vyrams, bet vis tiek lieka pagrindine vyresnių nei 65 m. moterų mirties priežastimi. Daugelis studijų, nagrinėjančių lyties įtaką sergamumui AH ir mirštamumui nuo ŠKL, patvirtina amžiaus ir fiziologinių ypatumų svarbą. Iki 45 metų amžiaus vyrų sistolinis ir diastolinis AKS yra didesnis [283]. Nuo 45 iki 64 m. amžiaus sistolinis AKS didėja abiejų lyčių asmenims. Diastolinis AKS didėja iki 50–60 m., o vėliau stebimas jis mažėja abiejų lyčių asmenims [283]. Po menopauzės moterų sergamumas AH tampa didesnis nei vyrų [284]. Nustatytas keturis kartus didesnis moterų sergamumas AH po menopauzės nei prieš menopauzę [285]. Fiziologiniai mechanizmai, darantys įtaką AKS skirtumus, nėra iki galo aiškūs. Duomenys, kad lytinio brendimo metu 13–15 m. berniukų sistolinis AKS yra didesnis 4 mm Hg, o 16–18 m. – 10–14 mm Hg nei atitinkamo amžiaus mergaičių, parodo galimą testosterono įtaką AH patogenezėje [286]. Neigiama stipri koreliacija tarp testosterono koncentracijos plazmoje ir sistolinio AKS padidėjimo yra 60–80 m. vyrams [287].

Aprašomas apsaugantis estrogenų poveikis moterims iki menopauzės, tačiau poveikio mechanizmas nėra iki galo suprastas [288]. Jaunų moterų, turinčių endogeninių estrogenų trūkumą, IŠL rizika didėja daugiau nei septynis kartus [289]. Po menopauzės didėjantis AH dažnis siejamas ir su RAS sistemos pokyčiais, dėl kurių didėja renino koncentracija [290].

Moterų sergamumas ŠKL iki menopauzės labiausiai priklauso nuo rizikos veiksnių – rūkymo, kūno masės, AH, cukrinio diabeto [291, 292]. Menopauzės pradžioje moterims būdingas kūno masės didėjimas dažnai siejamas su II tipo cukrinio diabeto išsivystymu [291]. Moteriškoji lytis siejama su blogesne ŠKL prognoze [293, 294]. Tai gali būti siejama su mažesniu moterų ŠKL diagnostikos aktyvumu [295].

AKS kontrolės efektyvumo tyrimai pateikia prieštarigus duomenis. Vienuolikoje šalių atliktas tyrimas parodė, kad iš sergančių AH moterų

45 proc. nebuvo gydomos, 30 proc. buvo gydomos neefektyviai, 25 proc. gydomos pasiekiant AKS kontrolę. To paties tyrimo duomenimis, 59 proc. vyrų nebuvo gydomi nuo padidėjusio AKS, 28 proc. nepasiekta adekvati kontrolė gydant ir tik 19 proc. gydymas buvo efektyvus [296]. Kita studija rodė, kad vyrai buvo gydomi dažniau (62 proc. moterų ir 77 proc. vyrų) [297].

Lietuvoje atliktas tyrimas, lyginęs pokyčius per 19 metų, parodė didėjantį vyrų (nuo 45 iki 64,4 proc.) ir moterų (nuo 47,7 iki 72,3 proc.) susirūpinimą AH, dažniau taikomą gydymą (vyrų nuo 55,4 iki 68,3 proc., moterų nuo 65,6 iki 86,2 proc.), bet išliekančią blogą kontrolę (vyrų nuo 3,5 iki 12,6 proc., moterų nuo 3,5 iki 16,6 proc.) [56].

Ankstyvesnę diagnostiką ir anksčiau pradėtą gydymą galima susieti su apsilankymo pas gydytojus dažniu. Tyrimuose patvirtinama, kad moterys į gydytojus kreipiasi dažniau nei vyrai [298]. Lietuvos statistikos duomenys rodo, kad moterys du kartus dažniau lankosi pas pirminės grandies gydytojus ir ši tendencija nekinta. 2003 metais moterų apsilankymo dažnis buvo 5,1 vizito, vyrų – 2,5 vizito 1000 gyventojų per metus, 2015 metais – atitinkamai 10,9 vizito ir 5,5 vizito [33].

Kita problema, siejama su moteriškąja lytimi, yra mažas moterų, dalyvaujančių klinikiniuose tyrimuose, skaičius – Europoje iš ŠKL klinikinių tyrimų dalyvių moterys sudarė tik 16–25 proc., nors tai neatitinka paplitimo duomenų [299]. Pabrėžiamas lyčių skirtumus vertinančių tyrimų poreikis [300].

Tyrimuose taip pat matomi skirtingi gydymo rezultatai pagal lytį. Europos gairės pateikia rekomendaciją nėščiųjų AH gydyti, tačiau kitomis rekomendacijomis gairės yra lyčiai indiferentiškos. ALLHAT, VALUE tyrimų pakartotinės analizės parodė teigiamą CCB poveikį mažinant moterų insulto dažnį, sergamumą ŠKL ir mirštamumą nuo šių ligų [157, 301]. Priešingi duomenys pateikti kitame tyrime: CCB ir diuretiko derinio paskyrimas 50–79 m. amžiaus moterims be ŠKL praeityje didino mirštamumą, lyginant su BB ir diuretikų deriniu [302]. ANBP2 (angl. *Second Australian National Blood*

*Pressure Study*) tyrimas parodė, kad AKFI mirštamumą mažinantis poveikis vyresnio amžiaus vyrams yra ryškesnis [303]. Tačiau metaanalizės nerado pagrindinių antihipertenzinių vaistų poveikio skirtumų tarp lyčių mažinant ŠKL įvykių dažnį [304, 305]. Diuretikų sukeltos nepageidaujamos reakcijos – hipokalemija, hiponatremija ir širdies ritmo sutrikimai – dažniau pasitaiko moterims [306]. Nors BB lemia ryškesnį AKS ir širdies susitraukimų dažnį mažinantį poveikį moterims, trijų tyrimų analizė parodė, kad vyrų ir moterų mirštamumas nesiskiria, kai gydoma BB [307–310]. Dviejų metaanalizių duomenimis, AKFI moterų mirštamumą ŠN atveju mažina efektyviau [311, 312]. AKFI sukeltas kosulys moterims atsiranda dažniau [313].

Vyrų ir moterų gydymą lyginusi I-SEARCH (angl. *International Survey Evaluating Microalbuminuria Routinely by Cardiologists in patients with Hypertension*) studija, analizavusi vaistų vartojimo skirtumus tarp lyčių 26-iose šalyse, neparodė lyčių skirtumų pagal vartojamų vaistų kiekį: 30 proc. pacientų buvo gydomi vienu, 40 proc. – dviem ir 30 proc. – daugiau nei trimis vaistais [314]. Vertinant vaistų skyrimo principus pagal atliktą literatūros paiešką, matomos variacijos priklausomai nuo tyrimo metodologijos ir tiriamosios grupės. Nurodoma, kad moterys dažniau gydomos diuretikais, o vyrai dažniau vartoja CCB ir AKFI (3 lentelė). Didžiausia įvairovė būdinga BB ir ARB vartojimui. A-AB vartojimas buvo lyginamas tik dviejose studijose: I-SEARCH studijoje vartojimas vyrų grupėje sudarė 0,7 proc., moterų grupėje – 0,4 proc., lyčių skirtumo neregistruota [314]. Vokietijoje A-AB suvartojo daugiau vyrų grupės (5,4 proc.) negu moterų grupės tiriamųjų (4,4 proc.) [315].

Pabrėžiamas studijų, padedančių nustatyti antihipertenzinių vaistų pasirinkimo ir efektyvumo rodiklius, poreikis.

3 lentelė. Su lytimi susiję vaistų AH gydyti skyrimo skirtumai įvairiose šalyse  
M – dažniau skiriama moterims, V – dažniau skiriamas vyrams, = – vienodai skiriama abiejų lyčių pacientams, M\*– kilpiniai diuretikai

Studijos šalis	Diuretikai	BB	CCB	AKFI	ARB	A-AB
JAV [316]	M				M	
JAV [317]	M	=	=	V	=	
Kanada [318]	M	=	=	=	=	
Švedija [319]	M	M	V	V	M	
Švedija [320]	M	=	V	V	=	
Švedija [321]	M	=	V	V	=	
Vokietija [315]	M	M	V	V	M	V
Belgija [322]	M		V	V		
Ispanija [323]	M*		V	M (>75 m.)		
Portugalija [324]	M			V	V	
Taivas [325]	M	M	V	V		
I-SEARCH [314]	M	M	=	V	=	=



## 6.7. Vaistų skyrimo ir gydymo gairių atitikimas

Šiuolaikinėje medicinoje vaistų arsenalas sparčiai didėja. PSO racionalų vaistų vartojimą apibrėžia taip: „vaistų vartojimas, kai optimalų gydymo laikotarpį pacientui skiriamos individualios tinkamiausių jo klinikinei būklei gydyti vaistų dozės tinkamu laiku ir gydymo sąnaudos yra mažiausios ir pacientui, ir visuomenei“ [12]. Neracionalus vaistų vartojimas yra vertinamas kaip viena didžiausių SA grėsmių, lemiančių suboptimalias gydymo baigtis, lėšų švaistymą, SA darbuotojų ir pačių pacientų laiko eikvojimą. PSO duomenimis, apie 50 proc. vaistų pasaulyje yra išrašomi, tiekiami ar parduodami netinkamai, 50 proc. pacientų nevarvoja vaistų tinkamai. Dažniausiai pasitaiko šių rūšių neracionalus vaistų vartojimas: polifarmacija, t. y. per daug vaistų skiriama vienam asmeniui, injekcinių formų per dažnas vartojimas, vaistų skyrimas nesilaikant įrodymais pagrįstos medicinos (IPM) gairių, savigyda ar gydymo nesilaikymas. Neracionalaus vaistų vartojimo stebėsenos būdu vertinamas jo pobūdis, kiekis ir priežastys, siekiant numatyti šios problemos mastą, sritis ir sukurti tinkamą ir efektyvią racionalaus vartojimo strategiją [13]. Veiksnių, darančių įtaką neracionaliam vaistų vartojimui, pasiskirstymas pateikiamas 4 lentelėje [326].

Šiuolaikinės medicinos pažanga leidžia taikyti skirtingus vienos ligos gydymo būdus, atsižvelgiant į turimą mokslinę informaciją. Pasirenkant gydymo taktiką, svarbu atsižvelgti į atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, sisteminių apžvalgų, metaanalizių informaciją, kuri siekia objektyviai atsakyti į klinikinius klausimus. Šių įrodymų integracija į klinikinę praktiką ir sudaro įrodymais pagrįstos medicinos pagrindą. Dažniausiai cituojamas apibrėžimas, kad „Įrodymais pagrįsta medicina yra pasvertas geriausių mokslinių įrodymų integravimas su klinikine patirtimi ir paciento norais, paciento sveikatos priežiūroje“ [327]. Klinikinė praktika, kuri remiasi tik gydytojo patirtimi ar tik ekspertų nuomone, ne visada leidžia taikyti optimalius bei geriausias baigtis užtikrinančius gydymo būdus. Įrodymais pagrįsta medicina neatsiejama nuo geros klinikinės praktikos.

4 lentelė. Neracionalaus vaistų vartojimo veiksniai [326]

Veiksny	Procesas
Pacientas	Neteisinga informacija apie vaistus Klaidinantys įsitikinimai Paciento reikalavimas / lūkesčiai
Išrašantysis asmuo	Nepakankamas išsilavinimas ir žinių trūkumas Netinkami funkcijų modeliai Objektyvios informacijos apie vaistus trūkumas Patirties stoka Klaidingi įsitikinimai apie vaistų efektyvumą
Darbo vieta	Per didelis darbo krūvis (per didelis pacientų skaičius) Reikalavimas, spaudimas išrašyti vaistus Nepakankamos diagnostikos galimybės Personalo trūkumas
Vaistų tiekimo sistema	Nepatikimas vaistų tiekimas Vaistų trūkumas Vaistų, kurių galiojimo laikas pasibaigęs, tiekimas
Vaistų politikos reguliavimas	Galimas neesminių vaistų išrašymas Neoficialūs vaistų išrašytojai Reguliavimo procesų nebuvimas
Gamintojai	Reklaminė veikla Klaidinančios informacijos skleidimas

Medicinos institutas (angl. *Institute of Medicine*) pateikia apibrėžimą: „klinikinės gairės – tai teiginiai su rekomendacijomis, siekiant optimizuoti pacientų priežiūrą, ir jos remiasi įrodymų sisteminė apžvalga, vertina alternatyvaus gydymo naudą ir žalą“ [328]. Klinikinės gairės skatina naudoti efektyvius, ekonomiškai pagrįstus diagnostikos, gydymo ir prevencijos būdus, bei sumažina nepriimtinos praktikos variacijų dažnį. Gairėse pateiktos rekomendacijos pagrindžiamos patikimais įrodymais, nurodant informacijos šaltinį ir įrodymų lygmenį. Geros klinikinės gairės turi atitikti reikalavimus, išvardytus 5 lentelėje [329]:

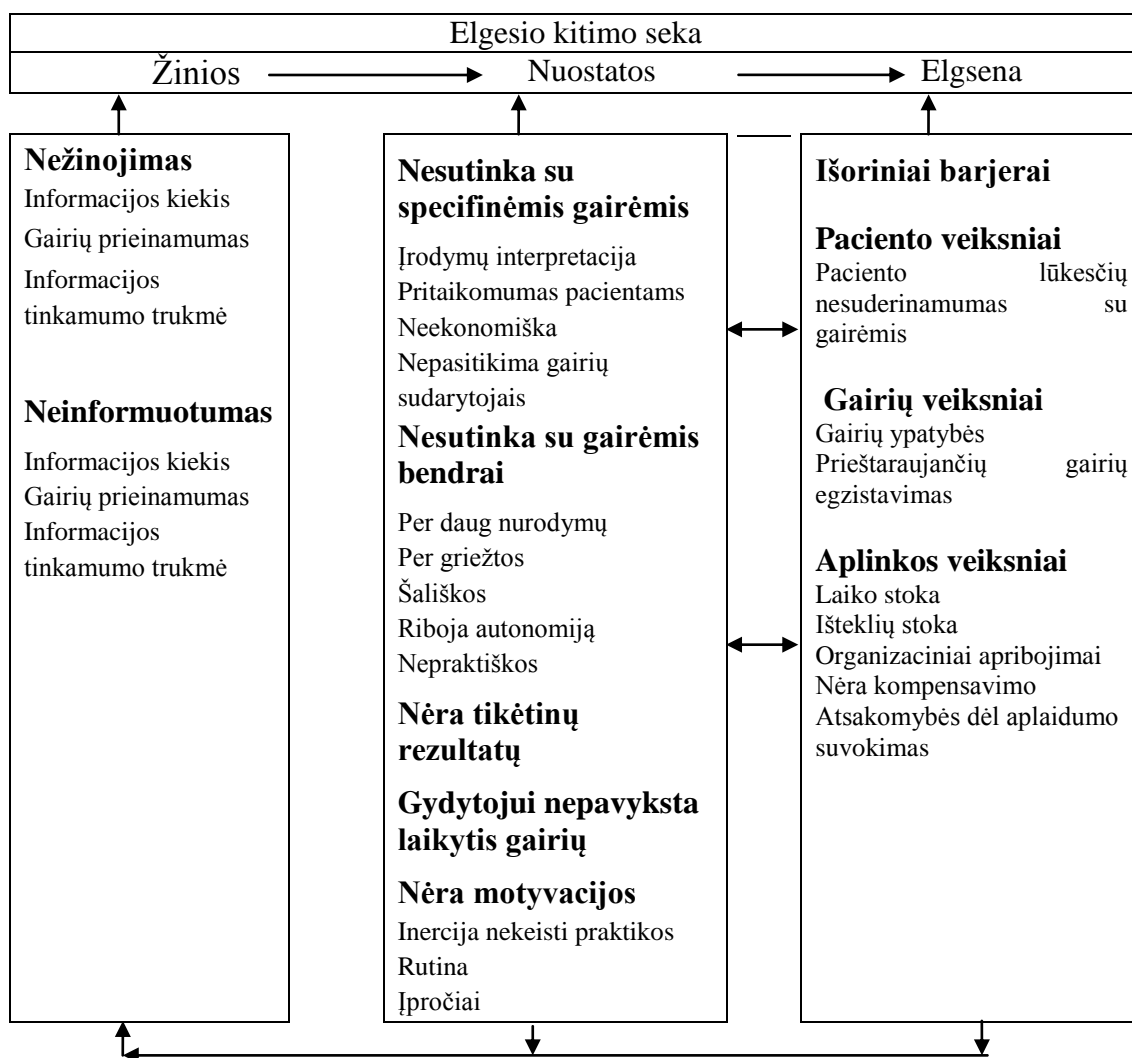
5 lentelė. Klinikinių gairių reikalavimai [329]

Savybė	Paaškinimas
Pagrįstos	Jomis remiantis pasiekiamas tikėtinas rezultatas
Nuoseklios	Naudojant tuos pačius įrodymus, kitos gairės kuriančios grupės gauna tokius pat rezultatus
Ekonomiškos	Mažina netinkamą išteklių naudojimą
Multidisciplinės / reprezentacinės	Kūrime dalyvauja visi susijusių sričių atstovai ir gairės atspindi visų dalyvaujančių grupių interesus
Kliniškai pritaikomos	Aiškiai apibrėžta pacientų populiacija
Lanksčios	Identifikuoja lūkesčius ir paciento norus, susijusius su rekomendacijomis
Aiškios	Nedviprasmiška kalba, suprantama gydytojui ir pacientui
Pakartotinai peržiūrimos	Nurodoma peržiūros data ir aprašomas peržiūros procesas
Tinkamos klinikiniam auditui	Remiantis gairėmis galima suformuoti audito kriterijus

Į klausimą „Kodėl gydytojai nesilaiko gairių?“ bandyta atsakyti dar 1999 m. Gairių nesilaikymo priežastys sugrupuotos pagal įtaką gydytojų žinioms, nuostatoms ar elgsenai, nes tokia eilės tvarka veiksniai daro įtaką SA darbuotojams ir vėliau – pacientų gydymo baigtims (8 pav.) [330].

Per pastaruosius du dešimtmečius publikuotų gairių skaičius didėjo kelis šimtus kartų – nuo 70 dokumentų 1990 m. iki 7 508 publikuotų dokumentų 2012 m. [331]. „Pubmed“ bazėje paskelbta net 114 AH gydymo gairių [332]. Deja, toks publikuotų klinikinių gairių kiekis nepalengvina šių gairių praktinio naudojimo. Cabana ir kt. tyrimas, vertinantis gairių įdiegimo į praktiką trukdžių paplitimą ir įtaką, nurodo, kad 10 proc. gydytojų nežinojo apie gairių egzistavimą, 10 proc. gydytojų negebėjo tinkamai atsakyti į klausimą apie gairių turinį [330]. Bloga AKS kontrolė buvo siejama su gairėse skelbiamų rekomendacijų nesilaikymu [330]. Paciento gretutinės ligos daro įtaką ne tik išrašomų vaistų pasirinkimui, bet ir gydymo gairių atitikimui. Ardery ir kt. retrospektyvusis tyrimas parodė 54 proc. atitiktį AH gydymo gairėms, o nepriklausomų ekspertų atlikta medicininių dokumentų peržiūra pateisino tik

6 proc. gairių neatitikties atvejus [333]. Labiausia gairių neatitiktį veikiantys faktoriai buvo gausi gretutinė patologija, paciento gydymo nurodymų nesilaikymas bei gydymo netoleravimas [333]. Atitiktį gairėms lėtinių ligų atveju vertinantis tyrimas parodė, kad ŠKL ir su jomis susijusių būklių gydymas mažiausiai atitiko gairių rekomendacijas [334]. Kitų ligų gydymas vertintas geriau – 80 proc. sergančiųjų cukriniu diabetu ir 78 proc. suaugusiųjų, sergančių bronchine astma, gydymas vertintas kaip atitinkantis rekomendacijas. Akivaizdu, kad reikalingi tam tikri pokyčiai ir priemonės, padėsiančios klinikinės gaires priartinti prie klinikinės praktikos.



8 pav. Barjerai, trukdantys laikytis gairių [330]

## **6.8. Vaistų politikos priemonės, skatinančios racionalų vaistų vartojimą**

Racionaliam vaistų vartojimui skatinti būtinos politinės priemonės ir efektyvus sveikatos priežiūros specialistų, pacientų ir visuomenės bendradarbiavimas [335]. Sprendžiant neracionalaus vaistų vartojimo problemas būtina gerinti SA paslaugų teikimą, užtikrinant efektyvų gydymą, ir optimaliai naudoti išteklius. Išlaidos vaistams yra didžiausia ir vis didėjanti gydymo išlaidų dalis, sudaranti vidutiniškai 19,7 proc. visų SA išlaidų dideles pajamas gaunančiose šalyse ir 30,4 proc. mažas pajamas gaunančiose šalyse [336]. AH yra viena brangiausiai kainuojančių ligų dėl naujų vaistų vartojimo, didėjančio ligotumo, populiacijos didėjimo ir senėjimo bei gydymo poreikio visą paciento gyvenimą. Europoje 2003 m. su ŠKL susijusios išlaidos sudarė 169 milijardus eurų, iš jų 105 milijardai buvo išleisti vaistams [337]. 10 proc. SA skirtų išlaidų pasaulyje buvo susiję su AH ir jos komplikacijomis [338]. Rytų Europoje, kur epidemiologinė situacija yra labai bloga, šios išlaidos siekia 25 proc. SA išlaidų [338]. Naujai susirgusių AH gydymas yra 40 proc. pigesnis nei esamų vartotojų [339].

Vaistų vartojimo efektyvumo samprata yra neatsiejama nuo generinių vaistų vartojimo. PSO pateikia tokius originalaus ir generinio vaistų apibrėžimus: originaliu (patentiniu) vaistu vadinama pirma vaisto versija, sukurta ir užpatentuota farmacijos kompanijos, kuri įgauna išimtinės teisės prekiauti šiuo vaistu patentiniu laikotarpiu; generinis vaistas yra tas, kurį gaminant ir platinant netaikoma patentinė apsauga [340]. Tokio vaisto veikliųjų medžiagų kokybinė ir kiekybinė sudėtis bei farmacinė forma yra kaip originalaus vaisto ir bioekvivalentiškumas originaliam vaistui buvo įrodytas atitinkamais biologinio įsisavinimo tyrimais [340]. Generinio vaisto vartojimas klinikinėje praktikoje nereikalauja papildomų klinikinių tyrimų, nes tai yra vaisto molekulė, kuri naudojama klinikinėje praktikoje ne mažiau kaip 10 metų. Generinių vaistų patekimas į rinką leidžia sumažinti jų kainą ir išlaidas. Šių vaistų kainos dažniausiai būna 20–80 proc. mažesnės, tačiau įvairiose Europos šalyse jos gali skirtis iki 36 kartų [341].

Siekiant užtikrinti adekvatų gydymą ir prieinamumą, yra diegiamos įvairios vaistų politikos reformos. Vaistų politikos priemonės, skatinančios vaistų vartojimo efektyvumą, skirstomos į pasiūlos (angl. *Supply-side reforms*) ir paklausos (angl. *Demand-side reforms*) reformas. Paklausos reformos nukreiptos į vartojimo grandį – gydytojus, išrašančius vaistus, vaistines ir vartotojus – pacientus [340]. Pasiūlos priemonės nukreiptos į SA institucijas, atsakingas už vaistų kainų, tiekimo reguliavimą, registraciją ir kokybę, vaistų kompensavimą, konkurenciją tarp gamintojų ir patento apsaugą [340].

Paklausos reguliavimo priemonės skirstomos remiantis „4E“ principu (6 lentelė).

6 lentelė. Vaistų paklausos reguliavimo priemonės – 4E priemonės [342]

Priemonė	Pavyzdžiai
Mokymas (angl. <i>Education</i> )	Vaistų skyrimo gairių platinimas Išmintingo vaistų sąrašo (angl. <i>Wise list</i> ) sudarymas Akademiniškas detalizavimas Pacientams skirtos informacinės kampanijos
Inžinerija – organizacinės priemonės (angl. <i>Engineering</i> )	Sutarčių, reguliuojančių pardavimo apimtį, sudarymas su gamintojais Ligos valdymo programos Vaistų skyrimo kokybės rodiklių įdiegimas ir kontrolė
Ekonomika (angl. <i>Economics</i> )	Didesnės priemokos brangesniems vaistams Finansinės skatinančios ir drausminančios priemonės gydytojams Apribotas vaistų biudžetas gydytojams Vaistininkų atlyginimų dydžio siejimas ne su pelnu
Teisinis reguliavimas (angl. <i>Enforcement</i> )	Privalomas keitimas į generinius vaistus Privaloma pigiausio vaisto pagal molekulę pasiūla pacientui vaistinėse Vaistų skyrimo ribojimai

Priemonės, kurios taikomos gydytojų lygmeniu (pvz., vaistų išrašymo biudžeto reguliavimas ar kvotų įvedimas), turi būti siejamos su gydymo įstaigų

ar gydytojų vaistų išrašymo ir išlaidų lyginamosios analizės (angl. *Benchmarking*) atlikimu [343]. Į praktiką įdiegiami išrašymo kokybės vertinimo kriterijai, pavyzdžiui, išrašytų AKFI ir ARB santykis [343].

Pasiūlos priemonės yra:

- Generinių vaistų kainodaros reguliavimas – įsakanti kainodara (teisės aktuose numatytas privalomas kainų mažinimas, referencinė kainų reguliavimo sistema pagal Anatomicinės terapinės cheminės (ATC) klasifikacijos II, IV ar V lygį), rinkos jėgos kainodara (kainų mažėjimas pagal rinkos dėsnius), mišri kainodara [344].
- Privalomas originalaus vaisto keitimas į generinį vaistą [345, 346].
- Vaistų išrašymas bendrinio pavadinimu [347].
- Vaistų išrašymo ribojimas [348, 349].
- Generinių vaistų politikos skaidrumas.
- Vaistų, kurių skyrimas tampa ekonomiškai neefektyvus, šalinimas iš kompensuojamųjų vaistų sąrašo [349, 350].

Generinių vaistų vartojimą stabdo nepasitikėjimas jų efektyvumu [345]. Trys metaanalizės vertino ŠKSV generinių vaistų įtaką baigtims, jų efektyvumą ir nepageidaujamas reakcijas [351–353]. Viena iš jų [352] analizavo tik klopidogrelio vartojimą, kitos [351, 353] – antikoagulantų, antiagregantų, statinų ir vaistų AH gydymui vartojimą. Jų duomenimis, generinių vaistų klinikinis efektyvumas nuo originalių vaistų nesiskyrė.

Informacijos apie generinių vaistų kokybę, saugumą ir efektyvumą platinimas naudojantis gydytojų tobulinimosi priemonėmis, gairių diegimu gali sumažinti esamą barjerą. Švedijoje sudarytas Išmintingas vaistų (*šv. Kloka listan*) sąrašas, kuriame pateikta apie 200 vaistų, rekomenduojamų ambulatorinėje praktikoje, ir 97 vaistai, rekomenduojami II lygio ligoninėje, sąrašas [354]. Sąrašas sudaromas remiantis IPM principais, dalyvaujant klinacistams ir farmakologams. Šis sąrašas pagerino atitiktį gydymo gairėms iki 77 proc.

Kita problema yra galimas pacientų nepasitenkinimas originalaus vaisto pakeitimu į generinį – pigesnė kaina gali asocijuotis su blogesne kokybe, dėl skirtingos išvaizdos sutrikdomas įprastas vaistų vartojimo režimas, taip pat sulaukiama gydytojų nepritario dėl generinių vaistų vartojimo [355].

2006 m. 27-iose Europos šalyse generiniai vaistai sudarė 42 proc. išduotų pacientams vaistų ir tik 18 proc. išlaidų vaistams [346]. SA ekonomikos tyrimas 2014 m. parodė didelius generinių vaistų vartojimo Europos šalyse skirtumus – didžiausias jų vartojimas pagal kiekį registruotas Vokietijoje (73 proc.), Lenkijoje (69 proc.) ir mažiausias – Graikijoje (27 proc.) [356].

Tyrimuose, nagrinėjančiose generinių vaistų vartojimo politikos poveikį kainų mažėjimui, daugiausia analizuoti statinų, protonų siurblio inhibitorių, antidepressantų, AKFI ir ARB kainų pokyčiai [349, 357–360]. Šie vaistai pasirenkami dėl gausaus jų vartojimo ambulatorinėje grandyje. Viena studija vertino išrašymo apribojimų poveikį antihipertenzinių vaistų suvartojamo kiekio ir išlaidų pokyčiams [361].

Lietuvoje taikomi šie kainų politikos principai:

- Vaistų kompensavimas remiasi kompensuojamųjų vaistų sąrašu – kompensuojama 50, 80, 90 ar 100 proc. vaisto kainos. Pagal tai pacientai sumoka papildomą dalį įsigydami vaistą. Visi kompensuojamieji vaistai yra grupuojami pagal tarptautinį nepatentuotą pavadinimą (TNP) (angl. *International Nonproprietary Name*), vartojimo būdą. Vienos grupės vaistų kompensavimo kaina yra vienoda. FIX-D vaistų kainai nustatyti taikomi tokie pat principai [362].
- 2004 m. pradėta taikyti referencinė kainų reguliavimo sistema, kuri remiasi 15 ES šalių kainų duomenimis.
- 2005 m. pakeistas referencinių šalių sąrašas, kurį sudarė pagal gyventojų vidutines pajamas panašių šalių grupė – Latvija, Estija, Lenkija, Čekija, Slovakija ir Vengrija. Gamintojo deklaruota kaina negali viršyti 95 proc. tų šalių kainos vidurkio.
- 2009 m. referencinių šalių sąrašą papildė Rumunija ir Bulgarija [362].



- Pirmo į rinką įdiegiamo generinio vaisto pagal vaisto cheminę molekulę kaina turi būti 30 proc. mažesnė nei originalaus vaisto kaina. Nuo 2010 m. antro generinio vaisto kaina turi būti bent 10 proc. mažesnė nei pirmojo. Trečio generinio vaisto kaina turi būti bent 10 proc. mažesnė nei antrojo. Jei kompensuojami daugiau nei trys preparatai pagal TNP, originalaus vaisto kaina neturi būti didesnė nei 60 proc. už pigiausio generinio vaisto kainą [347]. Nuo 2011 m. šis kainų skirtumas sumažintas iki 30 proc.

- Nauji generiniai vaistai automatiškai įtraukiami į esamą referencinę grupę pagal molekulės TNP, vartojimo būdą, indikacijas, veikimo trukmę. Referencinės grupės kaina nustatoma pagal pigiausios molekulės šioje grupėje kainą [347].

- 2004 m. pradėta reikalauti, kad kompensuojamasis vaistas būtų išrašomas naudojant TNP. Vaistininkai privalėjo pateikti pacientui informaciją apie galimą mažiausią priemoną. Gydytojai galėjo nurodyti originalų vaistą recepte, jei abejojo dėl generinio vaisto bioekvivalentiškumo ar nepageidaujamų reakcijų.

- 2010 m. pradėta reikalauti, kad visi vaistai receptuose būtų išrašomi naudojant TNP. Išimtis gali būti tik biologiniai vaistai ar specialus gydymo įstaigos komiteto nutarimas. Vaistininkai privalo pateikti kainos informaciją kompiuterio ekrane įsigyjant vaistą ir parduoti pigiausią generinį vaistą.

- 2015 m. įdiegta elektroninė vaistų išrašymo sistema.

Lietuvoje atliktame tyrime nagrinėta šios kainų politikos įtaka protonų siurblio inhibitorių, AKFI, statinų ir antidepresantų kainų pokyčiams [349]. Nustatyta, kad generinio omeprazolio kaina sumažėjo 56 proc., ramiprilio – 65 proc., simvastatino – 83 proc., atorvastatino – 87 proc. ir sertralino – 85 proc.

## 6.9. Vaistų vartojimo tyrimai ir jų metodai

1977 m. pirmame PSO pateiktame vaistų vartojimo tyrimų apibrėžime teigiama, kad „vaistų vartojimo tyrimai tiria vaistų rinkodarą, platinimą, išrašymą ir vaistų vartojimą visuomenėje, ypač medicininės, socialinės ir ekonomines vaistų vartojimo pasekmes“ [363]. 2008 m. Farmakoepidemiologijos ir gydymo rizikos valdymo vadovėlyje (angl. *Textbook of Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*) pateiktas platesnis apibrėžimas: „Vaistų vartojimo tyrimai yra mokslinė disciplina, aprašanti ir analizuojanti kiekybinius ir kokybinius vaistų išrašymo, platinimo ir vartojimo procesus bei vertinanti galimas intervencijas siekiant užtikrinti šių procesų kokybę“ [364].

1969 m. PSO organizavo pirmą konferenciją vaistų vartojimo problemoms spręsti [365]. Pirmieji tyrimai lygino šalių ar regionų vaistų vartojimą bei tyrinėjo įtaką vaistų išrašymui darančius veiksnius [366, 367]. Ši iniciatyva leido sukurti ATC vaistų klasifikaciją, vaistų vartojimui palyginti tinkamą matavimo vienetą – nustatytą paros dozę (NPD) (angl. *Defined daily dose – DDD*) bei vėliau įkurti Vaistų vartojimo tyrimo grupę (angl. *Drug Utilization Research group – DURG*) [368]. 1994 m. buvo formaliai sukurta nepriklausoma Europos vaistų vartojimo tyrimo grupė (angl. *European Drug Utilization Research Group – EuroDURG*), kurios misija yra įvertinti medicininius, socialinius ir ekonominius vaistų vartojimo aspektus [368].

Vaistų vartojimo tyrimai siejami su farmakoepidemiologiniais tyrimais, kurie epidemiologiniais ir farmakologiniais metodais įvertina vaistų efektyvumą, saugumą bei gydymo rezultatus tam tikroje populiacijoje per laiko tarpą [369].

Vaistų vartojimo mokslinių tyrimų tikslai yra:

- Įvertinti vaistų išrašymo ir vartojimo modelius [370];
- Suteikti grįžtamąją informaciją gydytojams, išrašantiems vaistus ir skiriantiems gydymą [370];

- Sukurti racionalaus vaistų vartojimo kriterijus ir standartus [371];
- Skatinti racionalų vaistų vartojimą, įvertinant atitiktį gydymo gairėms, įdiegiant edukacines ir kitas priemones [372];
- Padeda įvertinti nepageidaujamų reakcijų į vaistus dažnį [370];
- Įvertinti vaistų vartojimą tam tikrose pacientų populiacijose – pagal lytį, amžių, indikacijas, kontraindikacijas ir t. t. [373];
- Įvertinti netinkamo vaistų išrašymo klinikinius, ekologinius, ekonominius ir socialinius padarinius [370].

Vaistų vartojimo tyrimų objektai gali būti visos vaistų vartojimo proceso grandys: išrašymas, platinimas, įsigijimas, kompensavimas, vartojimas ir su vartojimu susiję medicininiai ir nemedicininiai rezultatai [372].

Vaistų vartojimo duomenys, naudojami vaistų vartojimo tyrimuose, gali būti skirtingi (7 lentelė).

7 lentelė. Vaistų vartojimo duomenys, naudojami vaistų vartojimo tyrimuose [371]

Duomenys	Pavyzdžiai
Su vaistu susijusi informacija	Vaistų suvartojimo kiekiai, laiko pokyčiai, vartojimo indikacijos, dozavimas ir režimas, naujų ir esamų vartotojų paplitimas
Su terapine problema susijusi informacija	AH, depresijos gydymas ar antibiotikų vartojimas
Su pacientu susijusi informacija	Paciento amžius, lytis, socialinė grupė, gretutinės ligos ir kiti vartojami vaistai, paciento žinios apie gydymą, požiūrį į vartojamus vaistus, pasirinkimą, gydymo rezultatus
Su vaistą išrašančiu asmeniu susijusi informacija	Veiksniai, turintys įtakos pasirinkimui, žinios, edukacinių programų poreikis

Yra kelios vaistų vartojimo tyrimų klasifikacijos. Vaistų vartojimo tyrimai skirstomi į kiekybinius ir kokybinius.

8 lentelė. Vaistų vartojimo tyrimų klasifikacijos

Klasifikacija	Tyrimų rūšys
Pagal metodologines strategijas [372, 374]	Kiekybiniai (angl. <i>quantitative</i> ) tyrimai – vertina vaistų vartojimą, kitimus laiko atžvilgiu ar vaistų vartojimą tam tikrose populiacijos, pacientų grupėse. Jų metu gauta informacija yra naudinga planuojant vaistų biudžetą ir rinkodarą, leidžia vertinti ligos paplitimą.
	Kokybiniai (angl. <i>qualitative</i> ) tyrimai – vertina vaistų išrašymo kokybę, analizuojant indikacijas, tinkamumą, dozavimą, gydymo trukmę, t. y. atlieka „terapinių auditą“.
Pagal tiriamąjį laikotarpį [373]	Vienmomenčiai tyrimai (angl. <i>cross-sectional studies</i> ) – nustato vaistų vartojimą tam tikru laiko momentu. Jų metu palyginamas vaistų suvartojimas tarp gydymo įstaigų, regionų, šalių ar prieš ir po intervencijos.
	Ilgalaikiai tyrimai (angl. <i>longitudinal studies</i> ) – vertina vaistų vartojimo kitimus laiko atžvilgiu. Naudingi vaistų politikos vertinimui ir planavimui.
	Ilgalaikiai tęstiniai tyrimai (angl. <i>continous longitudinal studies</i> ) – atliekami naudojant vaistų duomenų bazes. Naudingi analizuojant vaistų vartojimą paciento lygiu.
Pagal laiko orientaciją [371]	Retrospektyvieji tyrimai – vertina vaistų išrašymo ir platinimo modelius ir leidžia nustatyti neracionalų vaistų vartojimą bei numatyti intervencines priemones.
	Prospektyviosios studijos – atliekamos prieš pacientui gaunant vaistą, įvertinus jo duomenis – ligas, vartojamus vaistus. Naudojamos ligos gydymo baigtims vertinti.
	Tuo pačiu metu vykstančios studijos – atlieka gydymo stebėseną su intervencijos ir korekcijos galimybe.
Vertinant vaistų vartojimo ekonominius aspektus [375].	Kainos mažinimo tyrimai (angl. <i>cost-minimization analysis</i> ) – vaistų kainos vertinimas siekiant surasti mažiausiai kainuojantį vaistą ar gydymo būdą. Jie leidžia palyginti pagal dozę ir efektyvumą ekvivalentiškus vaistus. Dažnai naudojami lyginant generinių ir originalių vaistų kainas.
	Kainos ir efektyvumo tyrimai (angl. <i>cost-effectiveness analysis</i> ) – vertinamos išlaidos gydymo efektyvumo ar išėičių aspektu, pvz.: AKS sumažinimas 10 mm Hg.

	Kainos ir naudingumo analizė (angl. <i>cost-utility analysis</i> ) – vertinamos išlaidos gyvenimo kokybės ir kiekybės prasme, pvz., išreiškia procedūros ar gydymo kainą pagal pailgėjusį išgyvenamumą ar gyvenimo kokybės rodiklius.
	Naudos ir sąnaudų santykio analizė (angl. <i>cost-benefit analysis</i> ) – geresnės gydymo baigties piniginės kainos vertinimas (pvz., kiek piniginės naudos atneš pailgėjęs išgyvenamumas).

Vienas dažniausiai naudojamų šaltinių atliekant vaistų vartojimo tyrimus yra administracinės duomenų bazės, kurios tinkamos ne tik vaistų kompensavimo, išdavimo kontrolei ir administravimui, bet yra pagrindinis vaistų vartojimo tyrimo šaltinis, vertinant farmakoepidemiologinius, farmakoekoniminius ir vaistų vartojimo racionalumo aspektus [14, 376, 377]. Vaistų administracinių duomenų bazių privalumai yra nedidelės tyrimo atlikimo sąnaudos, informacija apie bet kurią su vaistų vartojimu susijusią grandį, duomenų objektyvumas ir didelė apimtis [378].

Su pacientų medicinine dokumentacija susiję informacijos šaltiniai – informacija apie indikacijas, diagnozę, kiti su sveikatos būkle susiję duomenys, bet norimas duomenų patikimumas gaunamas ne visada.

Pacientų apklausos vykdomos nacionaliniu lygiu ir apima tam tikrą populiacijos dalį, pavyzdžiui, moteris, senyvus asmenis. Informacija gaunama tiesiogiai iš vartotojų.

Vaistų vartojimo tyrimuose PSO rekomenduoja naudoti ATC/NPD (angl. *ATC/DDD*) metodologiją, kuri yra tinkama vaistų suvartojimo standartizacijai ir palyginimui. NPD – tai vidutinė vaisto dozė suaugusiajam esant pagrindinei vaisto indikacijai. Vaistų vartojimas išreiškiamas NPD skaičiumi tūkstančiui gyventojų per dieną (NPD/TGD). Šis skaičius parodo, kiek asmenų iš 1000 gyventojų kasdien vartoja vaisto paros dozę [379].

## **7. TYRIMŲ METODIKA**

### **7.1. Valstybinės ligonių kasos informacinės sistemos aprašymas**

Šis tyrimas buvo atliktas Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedroje bendradarbiaujant su Valstybine ligonių kasa prie Sveikatos apsaugos ministerijos. Šiame tyrime buvo naudojami Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos (VLK) Informacinės sistemos SVEIDRA duomenys. Ši informacinė sistema kaupia duomenis apie visus (100 proc.) pacientams išduotus kompensuojamuosius vaistus nuo 2000 metų. Lietuvoje privalomuoju sveikatos draudimu yra apsidraudę 98 proc. Lietuvos gyventojų. Kiekvieno mėnesio pradžioje duomenys apie išduotus kompensuojamuosius vaistus yra siunčiami iš daugiau nei 1 400 vaistinių, kurios yra sudariusios sutartis su teritorinėmis ligonių kasomis. VLK informacinėje sistemoje kaupiami šie duomenys: paciento identifikacijos kodas, amžius, lytis, gyvenamoji vieta, pirminės priežiūros paslaugas teikianti įstaiga ir suteiktos paslaugos (diagnozuotos ligos, apsilankymai pas bendrosios praktikos gydytojus ir specialistus), atlikti tyrimai, suteiktos stacionarinio gydymo paslaugos, mirties data.

Šioje duomenų bazėje kaupiami ir duomenys apie kompensuojamuosius vaistus: vaisto ATC kodas, vaisto tarptautinis ir prekinis pavadinimas bei identifikacinis kodas, paskirtas vaisto kiekis nedalomais vienetais (tabletė, ampulė, inhaliatorius ir t. t.), vaisto skyrimo indikacija, nurodant ligos kodą pagal TLK-10-AM, recepto išrašymo ir išdavimo data, gydymo trukmė, Privalomojo sveikatos draudimo fondo išlaidos kompensavimui ir paciento priemokos.

Duomenų bazėje kaupiama informacija apie kompensuojamuosius vaistus išrašančius gydytojus: gydytojo identifikacijos kodas, gydytojo specialybė, gydymo įstaiga ir regionas, kuriame gydytojas dirba.

Šiame tyrime suformuotos pagal tyrimo tikslus užklauso pateiktos VLK Informacinės sistemos SVEIDRA administratoriui. Jo pateikti duomenys buvo nuasmeninti, suteikiant pakeistą paciento kodą, neleidžiantį identifikuoti asmens, tik nurodant paciento amžių ir lytį.

## **7.2. Tiriamieji ir tyrimo medžiaga**

Tiriamieji – visi Lietuvos gyventojai, kuriems pagal Lietuvos VLK informacinės sistemos duomenis buvo išrašytas nors vienas kompensuojamasis ŠKSV (ATC grupė C), nevertinant išrašymo indikacijų. Tirtas šių vaistų grupių vartojimas: C01 – širdį veikiantys vaistai, C02 – simpatinę nervų sistemą slopinantys antihipertenziniai vaistai (SNS-AH) ir pogrupiai: C02A – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, C02C – alfa adrenoreceptorių blokatoriai (A-AB), C03 – diuretikai, C04 – periferiniai vazodilatatoriai, C07 – beta adrenoblokatoriai (BB), C08 – kalcio kanalų blokatoriai (CCB), C09A – gryni angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI), C09B – AKFI deriniai, C09C – gryni angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB), C09D – ARB deriniai, C10 – lipidemiją serume mažinantys vaistai (statinai) [379].

Vertinant ŠKSV, skiriamų AH gydyti, vartojimą, tiriamieji buvo visi Lietuvos gyventojai, kuriems pagal Lietuvos VLK informacinės sistemos duomenis buvo išrašytas nors vienas kompensuojamasis ŠKSV AH gydyti pagal šiuos TLK-10-AM ligos kodus: I10 – pirminė (esencialinė) hipertenzija; I11 – hipertenzinė širdies liga; I12 – hipertenzinė inkstų liga; I13 – hipertenzinė širdies ir inkstų liga; I15 – antrinė hipertenzija 2003–2012 m. [25].

## **7.3. Tyrimo metodai**

### **7.3.1. Bendras ŠKSV vartojimas Lietuvoje 2003–2012m.**

Iš Lietuvos Valstybinės ligonių kasos gauti šie duomenys pagal suformuotą užklausą: vaisto ATC kodas, tarptautinis vaisto pavadinimas,



firminis vaisto pavadinimas, vaisto dozė, vaisto kiekis nedalomais vienetais (tabletė, ampulė, inhaliatorius ir t. t.), vaisto išdavimo data.

Vaistų vartojimas apskaičiuotas remiantis ATC/NPD metodika, kuri naudojama atliekant vaistų vartojimo lyginamuosius tyrimus [375]. Suvartojimo duomenys pateikti nustatytų paros dozių skaičiumi 1000-iui gyventojų per parą (NPD/TGD). Apskaičiuotas kiekvieno grupės vaisto (pagal ATC klasifikacijos 5-o lygio kodą), grupės ir bendras ŠKSV vartojimas, kitimo procentas.

Apskaičiuojama pagal formulę:

$$\text{NPD/TGD} = \frac{\text{Dozė} \times \text{nedalomų vnt. skaičius}}{\text{NPD pagal ATC} \times \text{gyventojų skaičius} \times 365} \times 1000$$

Vidutinis gyventojų skaičius gautas iš Lietuvos statistikos departamento Oficialiosios statistikos portalo. Apskaičiuotas vaistų vartojimas per metus 2003–2012 m. [380].

Pateiktas dažniausiai vartojamų vaistų sąrašas, kurių suvartojimas sudarė 90 proc. visų suvartojamų ŠKSV (angl. *Drug utilization 90 % – DU 90%*). Apskaičiuotos išlaidos ŠKSV kompensavimui, jų procentinė dalis nuo visų vaistų kompensavimui skirtų išlaidų ir procentinis pokytis tyrimo metu (PP).

### **7.3.2. ŠKSV vartojimas AH gydyti Lietuvoje 2003–2012 m.**

Pagal suformuotą užklausą iš Lietuvos valstybinės ligonių kasos gauti šie duomenys: vaisto išrašymo indikacija, pažymėta AH ligos kodu (I10–I15), vaisto ATC kodas, tarptautinis vaisto pavadinimas, firminis vaisto pavadinimas, vaisto dozė, vaisto kiekis nedalomais vienetais (tabletė, ampulė, inhaliatorius ir t. t.), vaisto išdavimo data.

Vaistų vartojimas apskaičiuotas remiantis ATC/NPD metodika, aprašyta 7.3.1 skyriuje. Apskaičiuota AH gydymui skirta procentinė dalis nuo visų ŠKSV. Pateiktas dažniausiai vartojamų vaistų sąrašas (DU 90 %).

### 7.3.3. ŠKSV vartojimo, mirštamumo sąveikos ir jiems įtaką darančių veiksnių palyginimas su kitų šalių rodikliais

Tyrime buvo palyginta trijų Baltijos šalių: Lietuvos (LT), Latvijos (LV), Estijos (EE), ir keturių Skandinavijos šalių: Švedijos (SE), Norvegijos (NO), Danijos (DK) ir Suomijos (FI), ŠKSV vartojimo, ŠKL mirštamumo ir rizikos veiksnių paplitimo duomenys. Naudoti septynių nacionalinių duomenų bazių vaistų vartojimo duomenys. Vaistų duomenų bazių aprašymas pateikiamas 9 lentelėje.

Vaistų vartojimas pateiktas pagal ATC/NPD metodiką. Lietuvos ŠKSV vartojimo duomenų metodika aprašyta 7.3.1 skyriuje. Latvijos, Estijos, Švedijos, Danijos ir Suomijos duomenų bazėse vaistų vartojimo duomenys išreikšti pagal ATC/NPD metodiką, Norvegijos duomenys pateikti išreiškiant per metus šalyje išduotų NPD skaičius. NPD/TGD apskaičiuota padalijus iš Norvegijos statistikos departamento duomenų bazėje pateikto šalies gyventojų skaičiaus [387].

Statistinės analizės skaičiavimai atlikti naudojant duomenų analizės sistemą SPSS 22.0. Skirtingų šalių ir skirtingų periodų duomenims atvaizduoti buvo apskaičiuoti rodiklių vidurkiai, kurių skirtumui įvertinti taikytas dispersinės analizės ANOVA kriterijus. Norint nustatyti, kuriose šalyse yra šie vidurkių skirtumai, taikomas daugkartinio vidurkių palyginimo POST HOC / LSD kriterijus. Tiriamojo laikotarpio poveikio rodiklių dinamikai įvertinti sudaryti tiesinės regresijos modeliai. Pasirinkta statistiškai reikšminga p vertė yra  $p < 0,05$ .

Siekiant įvertinti vaistų vartojimo ir mirštamumo nuo ŠKL ryšį, iš PSO duomenų bazės *European health for all database (HFA-DB)* gauti standartizuoto pagal amžių mirštamumo (SMD) nuo ŠKL (TLK kodai I00–I99), nuo IŠL (TLK kodai I20–I25) ir nuo smegenų kraujagyslių ligų (TLK kodai I60–I69) 1 000 gyventojų duomenys [388]. Vertinant ŠKSV vartojimo ir mirštamumo nuo ŠKL ryšį, apskaičiuotas Pirsono koreliacijos koeficientas.

9 lentelė. Nacionalinių vaistų vartojimo duomenų bazių aprašymas ir gautų vaistų vartojimo duomenų periodas

Šalis	Duomenų bazė	Duomenų tipas	Aprėptis	Periodas
LT	Lietuvos valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos informacinė sistema SVEIDRA	Išduoti kompensuojamieji vaistai	98 proc. populiacijos (100 proc. apdraustųjų privalomuoju sveikatos draudimu)	2003–2012
LV	Latvijos valstybinė vaistų agentūra (Zāļu valsts aģentūra) [381]	Didmeninė prekyba	100 proc. populiacijos	2006–2012
EE	Estijos valstybinė vaistų agentūra (Ravimiamet) [382]	Didmeninė prekyba	100 proc. populiacijos	2003–2012
SE	Švedijos nacionalinė sveikatos ir gerovės taryba prie Sveikatos ir socialinės apsaugos ministerijos (Socialstyrelsen) [383]	Išduoti kompensuojamieji vaistai	100 proc. populiacijos	2003–2012
NO	Norvegijos receptų duomenų bazė prie Norvegijos visuomenės sveikatos instituto (NorPD) [384]	Išduoti vaistai	100 proc. populiacijos	2004–2012
DK	Danijos medicinos produktų statistikos registras prie Danijos sveikatos apsaugos ir vaistų tarnybos (Lægemiddelstyrelsen) [385]	Didmeninė prekyba	100 proc. populiacijos	2003–2012
FI	Suomijos vaistų agentūros duomenų bazė (Fimea) [386]	Didmeninė prekyba	100 proc. populiacijos	2007–2012

Žinant, kad mirštamumui nuo ŠKL daro įtaką ne tik vaistų vartojimas, bet ir daugelis rizikos, aplinkos ir ekonominių veiksnių, į tyrimą įtraukta 11 papildomų veiksnių, kurie pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Pasirinktų rizikos veiksnių klasifikacija, aprašymas bei duomenų šaltinis

Veiksny	Kodas	Aprašymas	Duomenų šaltinis
<b>Socialiniai ekonominiai veiksniai</b>			
Bendras vidaus produktas (BVP)	F1	BVP, tenkantis vienam gyventojui, išreikštas JAV doleriais. Šis rodiklis apskaičiuojamas prie gamintojų rezidentų sukurtos bendrosios pridėtinės vertės pridėjus mokesčius gaminiams ir importui ir atėmus analogiškas subsidijas [388].	HFA-DB
Nedarbo lygis	F2	Nedarbo lygis – tai rodiklis, išreiškiamas bedarbių ir darbo jėgos santykiu. Bedarbiai yra visi asmenys nuo 15 iki 74 metų amžiaus, kurie nedirbo tiriamąją savaitę, bet aktyviai ieškojo darbo per paskutines keturias savaites ir buvo pasirengę pradėti dirbti nedelsiant ar per dvi savaites [389].	EUROSTAT
Bendras ištuokų rodiklis	F3	Bendras ištuokų rodiklis – tai ištuokų skaičiaus per metus santykis su vidutiniu metiniu gyventojų skaičiumi. Šis rodiklis išreiškiamas 1000 gyventojų [390].	EUROSTAT
<b>Populiacijos rizikos veiksniai</b>			
Alkoholio vartojimas	F4	Alkoholio suvartojimas, tenkantis vienam 15 metų ir vyresniam gyventojui per kalendorinius metus, išreikštas litrais absoliutaus (100 %) alkoholio. Šis rodiklis leidžia apskaičiuoti legalų alkoholio	HFA-DB

		suvartojimą pagal gamybą, importą ir eksportą pagal surinktus akcizus [388].	
Rūkymas	F5	Rodiklis parodo reguliariai rūkančių vyresnių nei 15 metų asmenų procentinę populiacijos dalį. Pateikiamas remiantis reprezentatyvios populiacijos imties apklausos duomenimis [388].	HFA-DB
Per dieną suvartojamo maisto energinė vertė	F6	Viso suvartoto per parą maisto energinė vertė, išreikšta kilokalorijomis [391]. Apskaičiuojama pagal bendrą maisto kiekį, pagamintą šalyje, pridedant importuotą maistą bei pakoreguotus turimų atsargų kiekius nuo ataskaitinio laikotarpio pradžios.	FAOSTAT
Daržovių ir vaisių vartojimas	F7	Daržovių ir vaisių vartojimas, išreikštas kilogramais asmeniui per metus [391].	FAOSTAT
Asmeninis savo sveikatos vertinimas	F8	Rodiklis parodo procentinę dalį gyventojų, kurie savarankiškai įvertina savo sveikatos būklę labai gerai ir gerai, remdamiesi EUROSTAT tyrimo klausimu apie savo sveikatos supratimą („Kokia yra jūsų sveikata?“), turinčiu penkis atsakymus: 1) labai gera, 2) gera, 3) vidutiniška, 4) bloga, 5) labai bloga [392].	EUROSTAT
Su sveikatos apsaugos sistema susiję veiksniai			
Lovų skaičius ligoninėse	F9	Stacionarų lovų, funkcionuojančių ir paruoštų pacientų hospitalizacijai, skaičius 100 000 gyventojų [393].	EUROSTAT
Praktikuojančių gydytojų skaičius	F10	Praktikuojančių gydytojų, tiesiogiai teikiančių paslaugas pacientams, skaičius 100 000 gyventojui [394].	EUROSTAT
Išlaidos sveikatos apsaugai vienam gyventojui	F11	Išlaidos sveikatos apsaugai, išreikštos eurai 1 gyventojui [395].	EUROSTAT

Norint išsiaiškinti, ar ŠKSV vartojimo poveikis mirštamumui nuo ŠKL priklauso nuo minėtų veiksnių reikšmių, sukurti tiesinės daugialypės regresijos modeliai. Pateikiama regresijos lygtis su vienu sąveikos nariu:

$$\text{Mirštamumas nuo ŠKL} = \text{ŠKSV} + F_n + (\text{ŠKSV} * F_n)$$

- Mirštamumas nuo ŠKL (priklausomas kintamasis);
- ŠKSV – ŠKSV vartojimas, išreikštas NPD/TGD (nepriklausomas kintamasis);
- $F_n$  – veiksnio vertė (nepriklausomas kintamasis)

Modelio nepriklausomi kintamieji yra centruojami, taip sumažinama koreliacija tarp kintamųjų ir išvengiama daugiakolinearumo problemos. Priežastiniam ryšiui tarp rodiklių analizuoti naudojami dalinės koreliacijos koeficientai, t. y. koreliacijos koeficientai tarp mirštamumo nuo ŠKL ir ŠKSV kintamųjų, apskaičiuoti kontroliuojant kintamąjį  $F_n$ .

#### **7.3.4. Skirtingo amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų AH gydymo skirtumai 2003–2012 m.**

Suformuotos keturios tiriamųjų asmenų grupės pagal amžių ir lytį: 18–64 m. amžiaus moterys (MJ), 65 m. ir vyresnės moterys (MV), 18–64 m. amžiaus vyrai (VJ), 65 m. ir vyresni vyrai (VV). Apskaičiuotas bendras, vaistų grupių ir atskirų vaistų vartojimas kiekvienais tiriamojo laikotarpio metais, kitimo procentas. Vaistų vartojimas apskaičiuotas remiantis iš Lietuvos Statistikos departamento gautu kiekvienos amžiaus ir lyties gyventojų grupės skaičiais ir išreikštas NPD 1000-iui atitinkamos tiriamosios grupės gyventojų per dieną (NPD/TM<sub>J</sub>D, NPD/TM<sub>V</sub>D, NPD/TV<sub>J</sub>D, NPD/TV<sub>V</sub>D) [384]. Siekiant įvertinti monoterapijos, gydymo dviem, trimis, keturiais ir daugiau vaistais paplitimą, atliktas vienmomentis retrospektyvusis tyrimas, registruojant kiekvienais tyrimo metais nuo sausio 1 d. iki kovo 31 d. visus pacientus, kuriems išrašytas bent vienas kompensuojamųjų ŠKSV receptas AH gydyti (ATC klasifikacija C grupė). Pagal kiekvienam pacientui suteiktą anoniminį

kodą užtikrinta, kad asmuo registruotas tik vieną kartą. Laikoma, kad pacientas vartoja kelis vaistus, jei išrašomi keli receptai skirtingų ŠKSV grupių vaistams tą pačią dieną. Apskaičiuota monoterapijos, dviejų, trijų, keturių ir daugiau vaistų vartojimo procentinės dalys, jų kitimo tendencijos, dažniausiai vartojami vaistų deriniai.

Atskirų grupių vaistų vartojimo vidurkis išreikštas NPD/TGD kiekvienais metais ir pateiktas kartu su apskaičiuotu 95 proc. pasikliautiniu intervalu (95 % PI). To paties amžiaus bet skirtingų lyčių atskirų grupių vaistų vartojimo vidurkių palyginimui ir kitimo laiko atžvilgiu patikimumui įvertinti naudotas Stjudento t kriterijus nepriklausomoms imtims. Vaistų vartojimo palyginimui tarp skirtingų amžiaus ir lyčių grupių buvo naudota dispersinė analizė (ANOVA) su daugkartinio lyginimo Bonferonio kriterijumi (lyginant daugiau nei trijų grupių vidurkius). Pasirinkta statistiškai reikšminga p vertė yra  $p < 0,05$ .

### **7.3.5. AH gydymo pradžia – skirtumai tarp lyčių, amžiaus grupių ir tendencijos 2004–2012 m.**

Nauju pacientu laikomas asmuo, kuriam prieš tai 12 mėn. nebuvo išrašytas nė vienas receptas AH gydyti pagal ligos kodus (I10–I15). Tam pagal suteiktą anoniminį kodą identifikuoti visi 2003 m. asmenys, kuriems išrašytas receptas AH gydyti, ir jie į tyrimą neįtraukiami. Nuo 2004 m. kiekvieno mėnesio principu fiksuojami tik nauji asmenys. Identifikuojami pacientai, kuriems receptas išrašytas sausio mėn., tada identifikuojami vasario mėn. pacientai, bet tie, kurie buvo sausį jau atmetami. Kovo mėn. vėl identifikuojami nauji pacientai, kurių nebuvo sausio ir vasario mėn. Taip per 12 mėn. surandami visi naujai gavę vaistą pacientai. Pacientai pagal amžių suskirstyti į septynias grupes (11 lentelė).

11 lentelė. Asmenų, kuriems pirmą kartą išrašytas receptas AH gydyti, amžiaus grupės

Paciento amžius	Paciento amžiaus grupės kodas
18–29 m.	1
30–39 m.	2
40–49 m.	3
50–59 m.	4
60–69 m.	5
70–79 m.	6
>80 m.	7

Analizuota:

- Asmenų, kuriems AH gydyti pirmą kartą išrašytas kompensuojamojo vaisto receptas, skaičius, moterų procentinė dalis, naujų vartotojų skaičius 1000 gyventojų per metus (NV/TGM) vertinant Lietuvos gyventojų, moterų, vyrų ir skirtingo amžiaus grupes, PP ir vidutinis metinis pokytis (VMP). NV/TGM apskaičiuoti naudotasi Lietuvos statistikos departamento pateiktu vidutiniu kiekvienos amžiaus ir lyties grupės gyventojų skaičiumi 2004–2012 m. [376].
- Apskaičiuota vyrų ir moterų amžiaus vidurkis, kai išrašomas pirmas vaistas AH gydyti, ir kitimo tendencijos.
- Apskaičiuota monoterapijos, dviejų vaistų, trijų vaistų bei keturių ir daugiau vaistų derinių skyrimo procentinė dalis pagal Lietuvos gyventojų, moterų, vyrų ir skirtingo amžiaus grupes.
- Apskaičiuotas vaistų skyrimo dažnis pagal ATC grupes AH gydymo pradžioje, vertinant Lietuvos gyventojų, moterų, vyrų ir skirtingo amžiaus grupes. Sudarytas dažniausiai gydymo pradžioje moterims ir vyrams skirtų vaistų sąrašas.
- Įvertintos sudėtinių vaistų skyrimo tendencijos – procentinė pacientų dalis, gavusi sudėtinius vaistus, vertinant moterų, vyrų ir skirtingo amžiaus grupes.



- Įvertinta atitiktis AH gydymo gairėms. Neatitikties gairėms apibrėžimai pateikiami 12 lentelėje. Apskaičiuota kiekvienos amžiaus ir lyties grupės pradėtų gydyti pacientų, kurių gydymas atitinka nurodytus kriterijus, procentinė dalis.

12 lentelė. Neatitikties AH gydymo gairėms apibrėžimai, vartoti šiame tyrime

Pirmą kartą pacientui skirtų AH gydyti vaistų skaičius	Neatitikties gydymo gairėms aprašymas
1 vaistas	Monoterapijai skirti centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai (C02A) – moksonidinas, rilmenidinas. Moteriai, jaunesnei nei 45 m., monoterapija metildopa vertinta kaip atitinkantis gaires gydymas
	Monoterapijai skirti A-AB (doksazosinas, prazosinas)
	Monoterapijai skirti kilpiniai diuretikai (furozemidas, torazemidas)
	Monoterapijai skirtas aldosterono antagonistas spironolaktonas
	Monoterapijai skirti ARB (losartanas, eprosartanas, valsartanas, irbesartanas, kandesartanas, telmisartanas, olmesartano medoksomilis)
2 vaistai	Gydymas pradamas dviem vaistais, kurių antras yra centrinio poveikio antihipertenzinis vaistas (C02A)
	Gydymas pradamas dviem vaistais, kurių antras yra A-AB
	Gydymas pradamas dviem vaistais – AKFI ir ARB
	Gydymas pradamas dviem vienos ATC grupės vaistais
3 vaistai	Gydymas pradamas trimis vaistais
	Gydymas pradamas trimis vaistais, iš kurių du yra tos pačios ATC grupės vaistai
≥4 vaistai	Gydymas pradamas keturiais vaistais
	Gydymas pradamas penkiais vaistais
	Gydymas pradamas šešiais vaistais
	Gydymas pradamas keturiais ar daugiau vaistų, iš kurių du yra ATC grupės

Grupių duomenims ir jų kitimui laiko atžvilgiu palyginti naudotas Chi kvadrato testas, proporcijoms palyginti – t testas, naudojant Fišerio kampinę transformaciją. Pasirinkta statistiškai reikšminga p vertė yra  $p < 0,05$ .

### **7.3.6. ŠKSV išrašymo efektyvumo įvertinimas analizuojant generinių vaistų vartojimą ir kainų politikos pokyčius**

Pagal suformuotą užklausą iš Lietuvos VLK duomenų bazės gauti šie duomenys: vaisto ATC kodas, tarptautinis vaisto pavadinimas, firminis vaisto pavadinimas (originalus ar generinis), vaisto dozė, vaisto kiekis nedalomais vienetais (tabletė, ampulė, inhaliatorius ir t. t.), vaisto išdavimo data, kompensuotos išlaidos per metus, paciento priemokos išlaidos per metus. Išlaidų duomenys pateikti tuo metu galiojusia Lietuvos Respublikos valiuta litais (Lt). Išlaidos perskaičiuotos eurais, naudojant oficialų valiutos konvertavimo santykį  $1 \text{ Eur} = 3,4528 \text{ Lt}$ .

Vertinta:

- Generinių ir originalių ŠKSV, skirtų AH gydyti, procentinė dalis pagal kiekį, apskaičiuojant kasmet išduotų NPD skaičių 2003–2012 m.
- Generinių ir originalių ŠKSV, skirtų AH gydyti, procentinė dalis pagal vertę, apskaičiuojant kasmetines kompensavimo išlaidas eurais 2003–2012 m.
- Apskaičiuotos šios kiekvienos vaistų grupės (ATC II ar III lygmuo) ir vaisto 1 NPD kompensavimo kainos:  $K_{\text{NPD}}$  – bendros kompensavimo išlaidos,  $KO_{\text{NPD}}$  – originalaus vaisto kompensavimo išlaidos ir  $KG_{\text{NPD}}$  – generinio vaisto kompensavimo išlaidos. Skaičiavimai atlikti pagal šias formules:

$$K_{\text{NPD}} = \frac{\text{Vaistų grupės kompensavimo išlaidos per metus}}{((\text{Nedalomų vienetų kiekis} * \text{dozė})/\text{NPD})}$$

$$KO_{\text{NPD}} = \frac{\text{Originalių vaistų kompensavimo išlaidos per metus}}{((\text{Nedalomų vienetų skaičius} * \text{dozė})/\text{NPD})}$$

$$KG_{\text{NPD}} = \frac{\text{Generinių vaistų kompensavimo išlaidos per metus}}{((\text{Nedalomų vienetų skaičius} * \text{dozė})/\text{NPD})}$$

Apskaičiuotas PP pokytis 2003–2012 m., įvertintos kitimo tendencijos.

- Apskaičiuota šios kiekvienos vaisto klasės (ATC klasifikacijos II ar III lygmuo) ir vaisto vienos NPD paciento priemokos išlaidos:  $P_{NPD}$  – bendros priemokos išlaidos,  $PO_{NPD}$  – originalaus vaisto priemokos išlaidos ir  $PG_{NPD}$  – generinio vaisto priemokos išlaidos remiantis 3 punkte nurodytu principu. Apskaičiuotas PP pokytis 2003–2012 m., įvertintos kitimo tendencijos.

- Įvertintas išrašymo efektyvumas, palyginant ŠKSV vartojimo ir kompensavimo išlaidų pokyčius. Naudota literatūroje aprašyta išrašymo efektyvumo metodika, taikyta kitose šalyse (13 lentelė) [342].

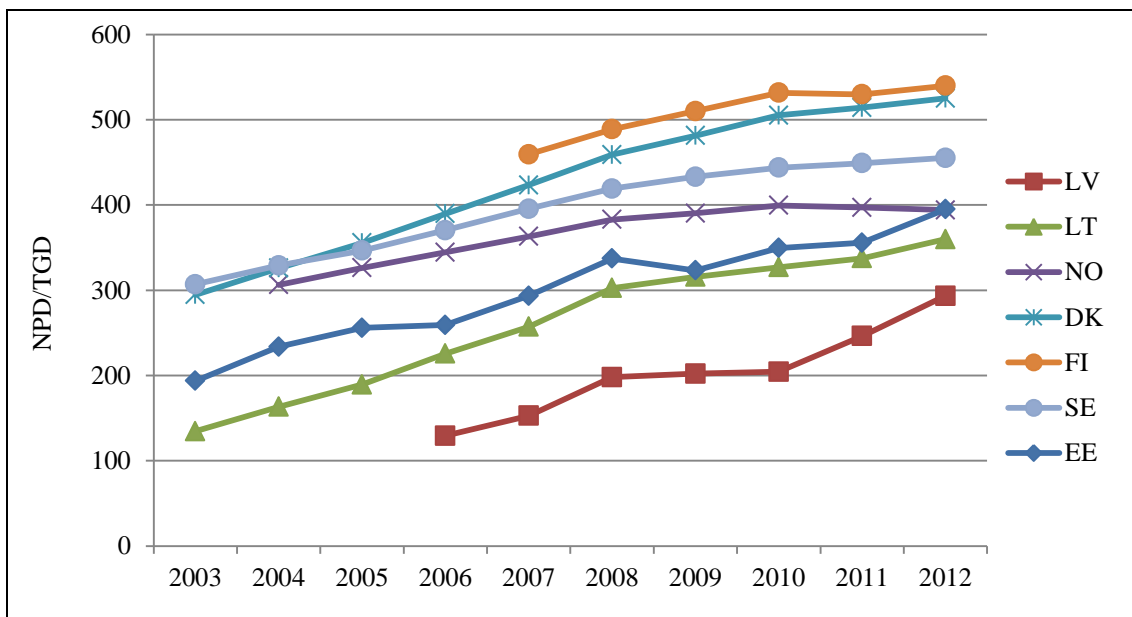
13 lentelė. Vaistų išrašymo efektyvumo vertinimo kriterijai [342]

Vaistų išrašymo efektyvumo vertinimo kriterijus	Aprašymas
Efektyvu	Vaisto vartojimo didėjimo PP yra 2 kartus didesnis nei kompensavimo išlaidų PP tiriamuoju periodu
Labai efektyvu	Vaisto vartojimui didėjant, mažėja kompensavimo išlaidos
Neefektyvu	Vaistų kompensavimo išlaidų PP yra didesnis nei vaistų vartojimo didėjimas

## 8. TYRIMŲ REZULTATAI

### 8.1. ŠKSV suvartojimo pokyčiai tiriamosiose šalyse

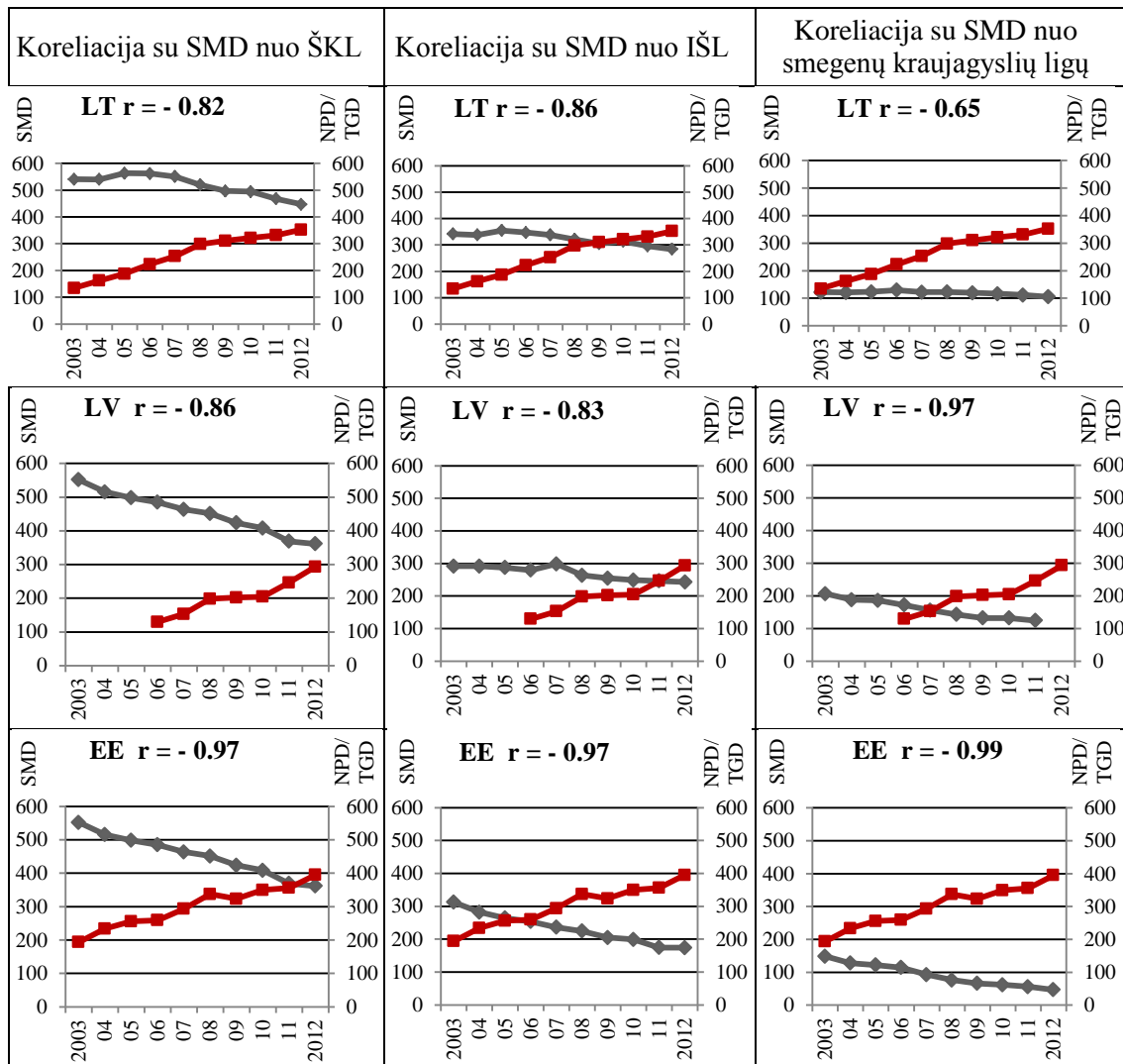
ŠKSV suvartojimas didėjo visose septyniose šalyse: LT (nuo 134,6 iki 359 NPD/TGD,  $p < 0,001$ ), LV (nuo 129,4 iki 293,4 NPD/TGD,  $p < 0,001$ ), SE (nuo 306,9 iki 455 NPD/TGD,  $p < 0,001$ ), NO (nuo 306,3 iki 394 NPD/TGD,  $p < 0,001$ ), FI (nuo 459,3 iki 539,9 NPD/TGD,  $p = 0,108$ ) ir EE (nuo 193,6 iki 455,3 NPD/TGD,  $p = 0,04$ ). Didžiausias vartojimo didėjimas pastebėtas LT (VMP 16,7 proc.), LV (VMP 18,1 proc.) ir EE (VMP 10,4 proc.), o trijose Skandinavijos šalyse VMP neviršijo 3,5 proc. (VMP SE 3,3 proc., NO 3,2 proc., FI 2,9 proc.). DK nustatytas didžiausias ŠKSV vartojimo didėjimas nuo 294,7 iki 525,1 NPD/TGD, VMP 7,8 proc. ( $p < 0,001$ ). ŠKSV vartojimo tendencijos pateikiamos 9 paveiksle.

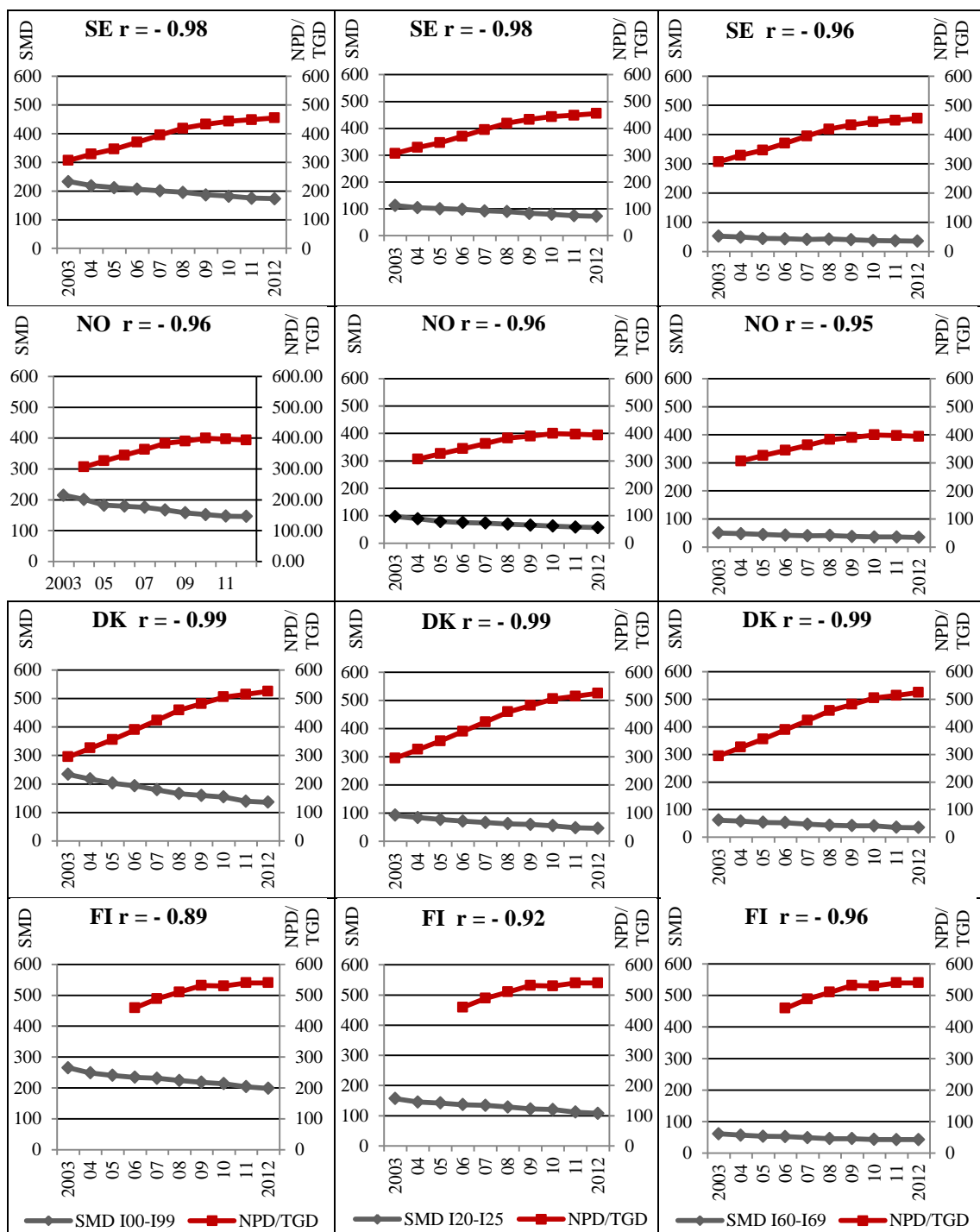


9 pav. ŠKSV vartojimo pokyčių laiko tendencijos tiriamosiose šalyse 2003–2012 m. LT – Lietuva; LV – Latvija; EE – Estija; SE – Švedija; NO – Norvegija; DK – Danija; FI – Suomija

## 8.2. ŠKSV vartojimo pokyčių ir mirštamumo nuo ŠKL koreliacija tiriamosiose šalyse

Stebėta stipri neigiama koreliacija tarp ŠKSV vartojimo ir bendro mirštamumo nuo ŠKL ( $r$  nuo  $-0,82$  iki  $-0,99$ ), mirštamumo nuo išeminės širdies ligos ( $r$  nuo  $-0,83$  iki  $-0,99$ ) bei mirštamumo nuo smegenų kraujagyslių ligų ( $r$  nuo  $-0,65$  iki  $-0,99$ ). Mirštamumo laiko kreivės ir ŠKSV vartojimo laiko kreivės bei Pirsono koreliacijos koeficientai pateikiami 10 paveiksle.



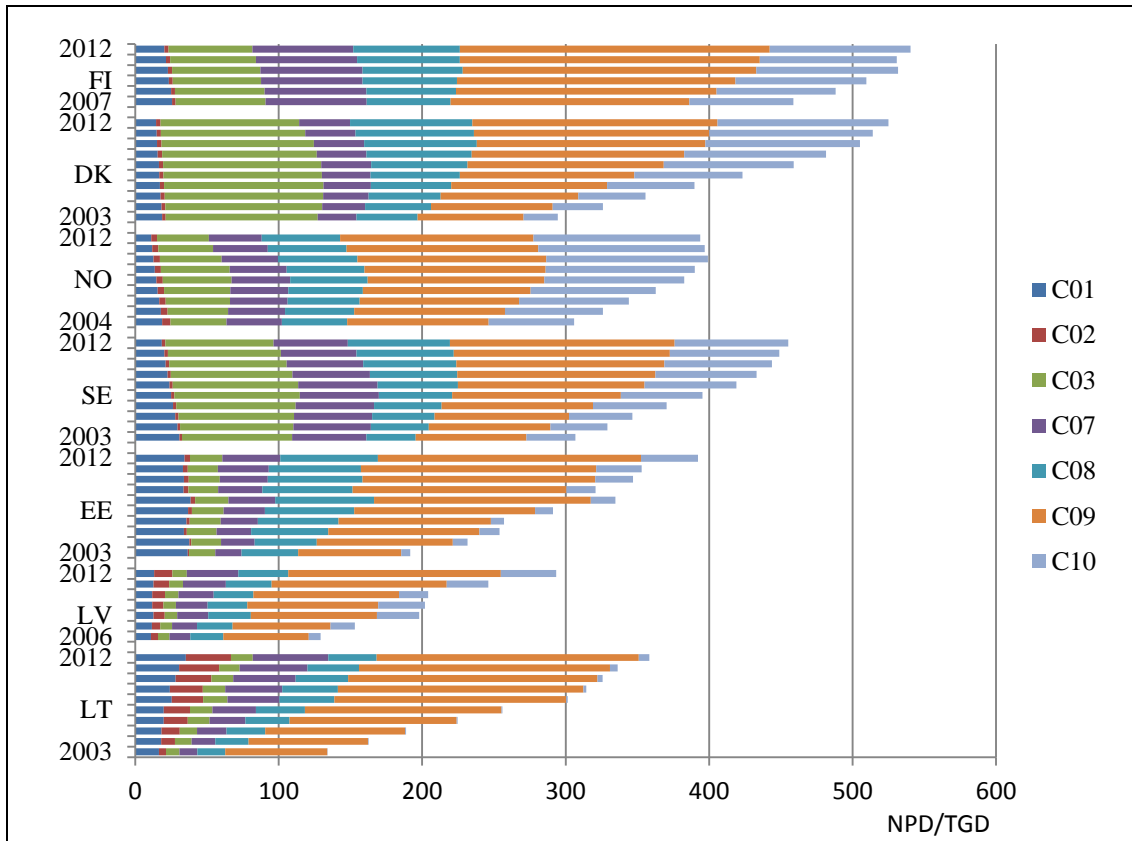


10 pav. ŠKSV vartojimo ir standartizuoto pagal amžių mirštamumo (SMD) nuo ŠKL, nuo IŠL ir smegenų kraujagyslių ligų laiko tendencijos ir koreliacija tiriamosiose šalyse

r – Pirono koreliacijos koeficientas; LT – Lietuva; LV – Latvija; EE – Estija; SE – Švedija; NO – Norvegija; DK – Danija; FI – Suomija

### 8.3. Skirtingų ATC grupių ŠKSV vartojimas tiriamosiose šalyse

Skirtingų ATC grupių ŠKSV vartojimas tiriamosiose šalyse vaizduojamas 11 paveiksle.

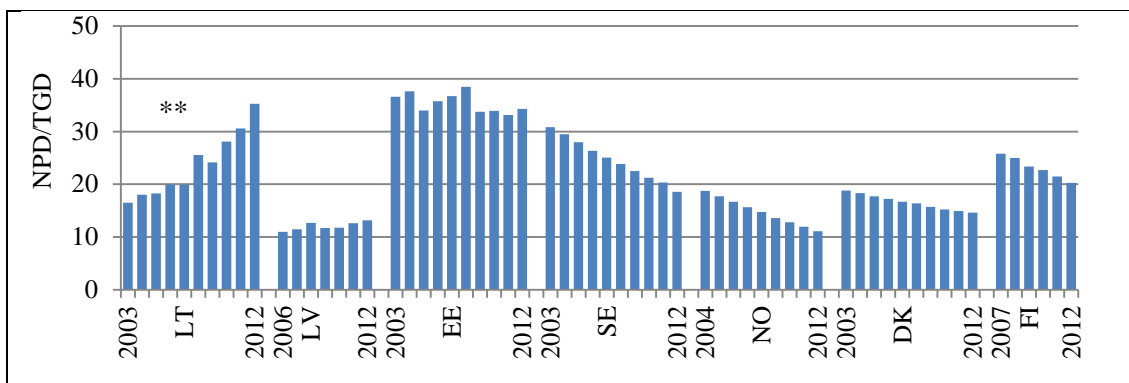


11 pav. Skirtingų ATC grupių ŠKSV vartojimas tiriamosiose šalyse (C04 – periferinių vazodilatatorių suvartojimas <1 NPD/TGD pavyzdyje nerodomas)  
C01 – širdį veikiantys vaistai, C02 – SNS-AH, C03 – diuretikai, C07 – BB,  
C08 – CCB, C09A – grynai AKFI, C09B – sudėtiniai vaistai su AKFI, C09C – grynai ARB, C09D – sudėtiniai vaistai su ARB, C10 – lipidemiją mažinantys vaistai

#### 8.3.1. – Širdį veikiančių vaistų (C01) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Širdį veikiančių vaistų vartojimo didėjimas registruotas tik LT (nuo 16,5 iki 35,2 NPD/TGD, VMP=11,3 proc.,  $p=0,007$ ) ir LV (nuo 11 iki 13,2 NPD/TGD, VMP=2,8 proc.,  $p=0,652$ ). Didžiausias vartojimas rastas EE (nuo 36,6 iki 34,3 NPD/TGD, VMP=-0,6 proc.,  $p=0,781$ ). Skandinavijos šalyse

registruotas C01 grupės ŠKSV vartojimo sumažėjimas (VMP nuo -2,2 proc. iki -4,5 proc., kitimo laiko atžvilgiu  $p > 0,05$ ). Daugkartinio palyginimo analizė rodo, kad skiriasi C01 vidurkiai LT ir kitose šešiose šalyse, taip pat vidutinis C01 kiekis statistiškai reikšmingai skiriasi LV ( $p < 0,05$ ) (12 pav.).

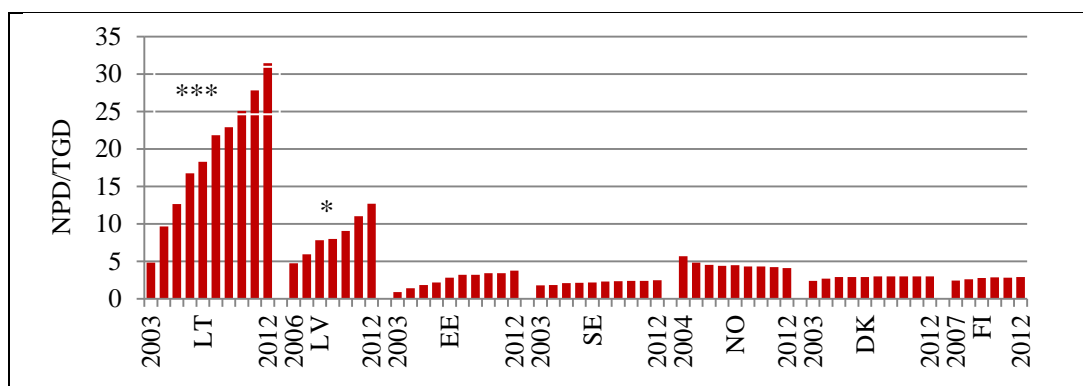


12 pav. Širdį veikiančių vaistų vartojimas (C01) tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$

### 8.3.2. SNS-AH (C02) vaistų vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Didžiausias ir nuolat didėjantis SNS-AH vartojimas registruotas LT (nuo 4,8 iki 31,5 NPD/TGD, VMP=55 proc.,  $p < 0,001$ ) ir LV (nuo 4,8 iki 23,9 NPD/TGD, VMP=23,9 proc.,  $p = 0,049$ ). Daugkartinio palyginimo analizė rodo, kad SNS-AH vartojimas LT ir LV ir kitose penkiose šalyse reikšmingai didesnis ( $p < 0,001$ ). ES ir Skandinavijoje SNS-AH vartojimas mažesnis nei 5 NPD/TGD ir tyrimo metu statistiškai nekito ( $p > 0,05$ ) (13 pav.).



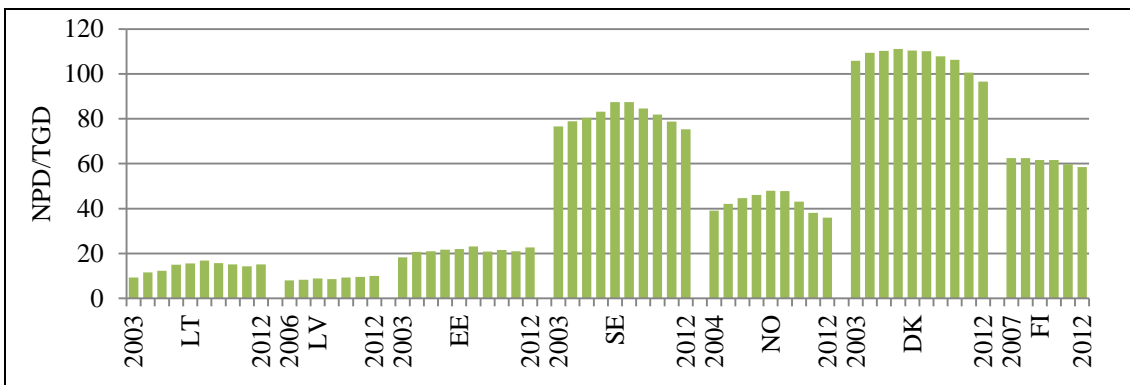
13 pav. SNS-AH (C02) – suvartojimas tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$



### 8.3.3. Grynų diuretikų (C03) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Mažiausias grynų diuretikų vartojimas registruotas LT (nuo 9,4 iki 15,4 NPD/TGD, VMP=6,2 proc.), LV (nuo 8 iki 10,1 NPD/TGD, VMP=3,6 proc.). Didžiausias grynų diuretikų vartojimas registruotas DK (nuo 105,9 iki 96,6 NPD/TGD, VMP= -0,9 proc.) ir SE (nuo 76,7 iki 75,3 NPD/TGD, VMP= -0,2 proc.). Kitimo laiko atžvilgiu  $p > 0,05$  visose šalyse. Daugkartinio palyginimo analizė rodo, kad vidutinis diuretikų kiekis statistiškai reikšmingai nesiskiria tik DK ir SE ( $p = 0,285$ ), o likusiose šalyse vidutinis diuretikų kiekis statistiškai reikšmingai skiriasi ( $p < 0,05$ ) (14 pav.).

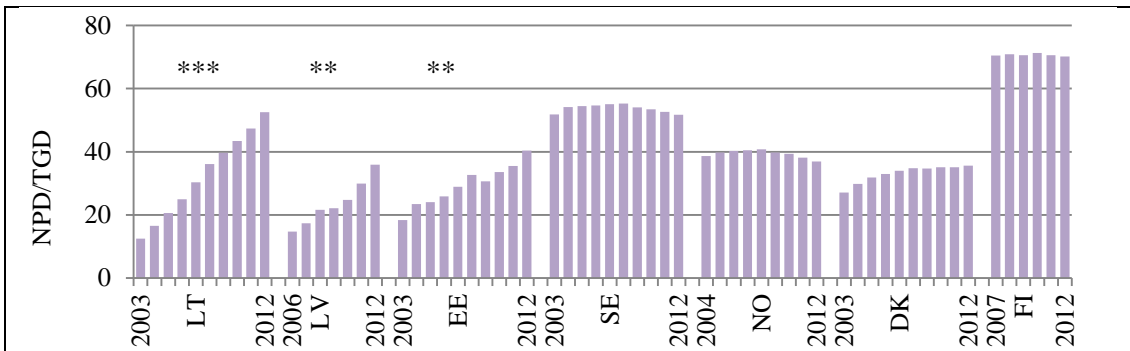


14 pav. Grynų diuretikų vartojimas (C03) tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$

### 8.3.4. BB (C07) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Baltijos šalyse BB vartojimas didėjo: LT (nuo 12,5 iki 52,6 NPD/TGD, VMP=30,5 proc.,  $p < 0,001$ ), LV (nuo 14,7 iki 35,9 NPD/TGD, VMP=20,4 proc.,  $p = 0,002$ ) ir EE (nuo 18,3 iki 40,4 NPD/TGD, VMP=12 proc.,  $p < 0,003$ ). Skandinavijos šalyse BB vartojimas tyrimo metu išliko stabilus ( $p > 0,05$ ), didžiausias BB vartojimas nustatytas FI (nuo 70,5 iki 70,2 NPD/TGD, VMP=0,38 proc.) ir SE (51,8 NPD/TGD, VMP=0 proc.),  $p < 0,001$ , lyginant su kitomis šalimis. BB vartojimas pateikiamas 15 paveiksle.

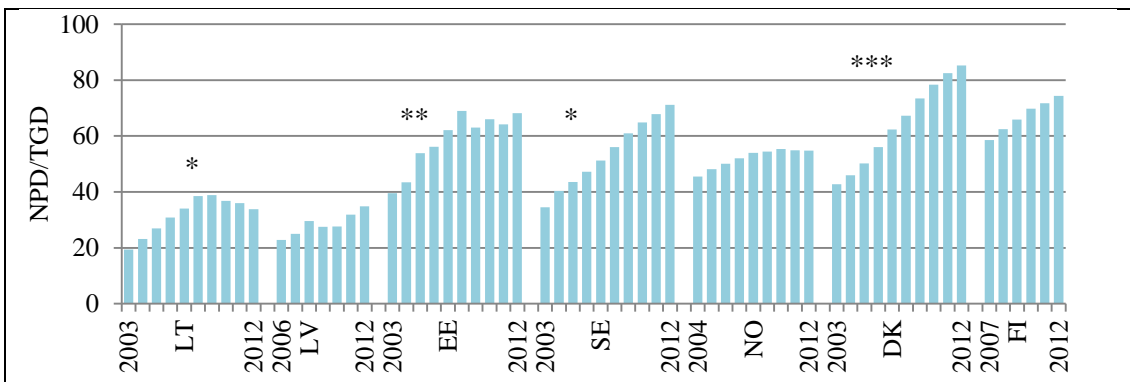


15 pav. BB vartojimas tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$

### 8.3.5. CCB (C08) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

CCB vartojimas padidėjo LT (nuo 19,4 iki 33,8 NPD/TGD, VMP=7,4 proc.,  $p=0,04$ ), EE (nuo 39,5 iki 68,1 NPD/TGD, VMP=7,2 proc.,  $p=0,004$ ), SE (nuo 34,5 iki 67,8 NPD/TGD, VMP=10,7 proc.,  $p=0,022$ ) ir DK (nuo 42,7 iki 85,2 NPD/TGD, VMP=9,5 proc.,  $p < 0,001$ ). Mažiausias CCB vartojimas registruotas LT ir LV lyginant su kitomis šalimis ( $p < 0,001$ ) (16 pav.).



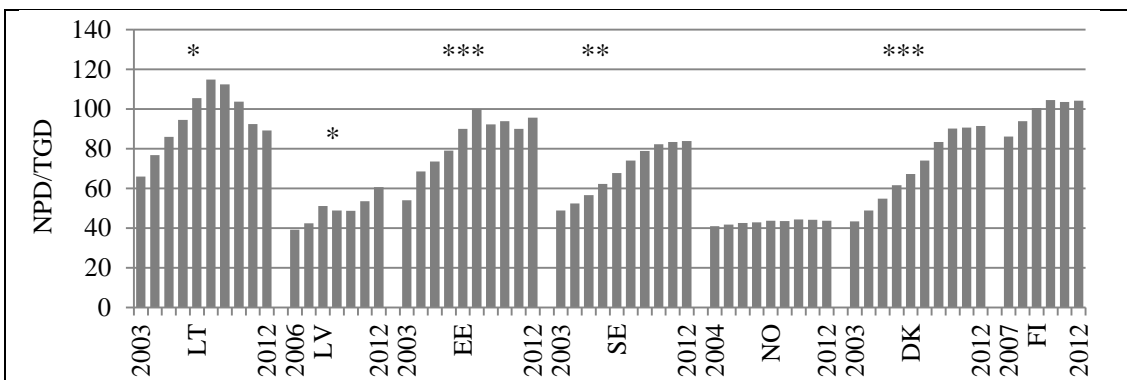
16 pav. CCB vartojimas tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$

### 8.3.6. Grynų AKFI (C09A) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Didžiausias grynų AKFI vartojimas registruotas LT (nuo 66 iki 89,2 NPD/TGD, VMP=3,5 proc.,  $p=0,049$ ), FI (nuo 86,3 iki 103,6 NPD/TGD, VMP=3,5 proc.,  $p=0,184$ ), EE (nuo 54 iki 95,7 NPD/TGD, VMP=7,7 proc.,

$p < 0,001$ ) bei SE (nuo 48,8 iki 83,9 NPD/TGD, VMP=7,2 proc.,  $p = 0,001$ ). Vartojimas šiose šalyse nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Grynų AKFI vartojimas didėjo penkiose šalyse (17 pav.).



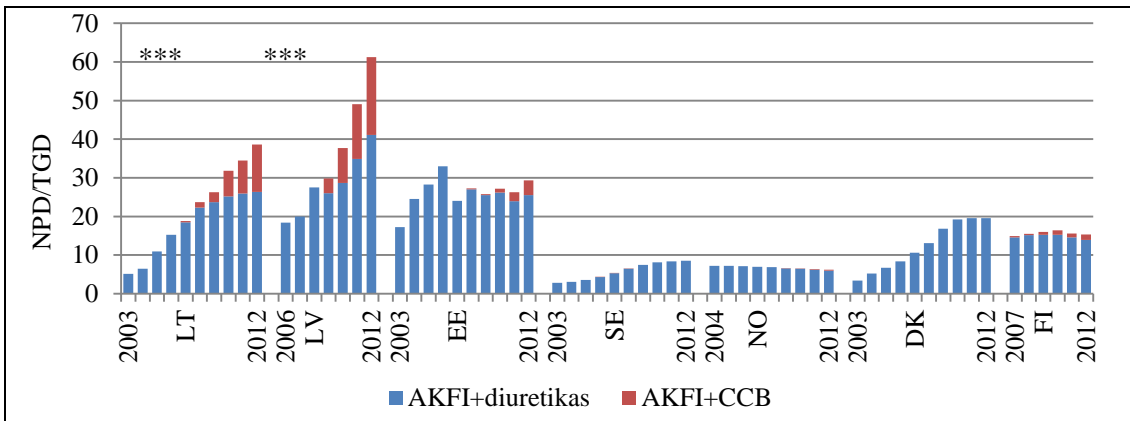
17 pav. Grynų AKFI vartojimas tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$

### 8.3.7. Sudėtinių vaistų su AKFI (C09B) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Didžiausias sudėtinių vaistų su AKFI vartojimas ir jo didėjimas pastebėtas Baltijos šalyse: LT (nuo 5,2 iki 38,6 NPD/TGD, VMP=64,9 proc.,  $p < 0,001$ ), LV (nuo 18,4 iki 61,3 NPD/TGD, VMP=33,2 proc.,  $p < 0,001$ ) bei EE (nuo 17,3 iki 29,4 NPD/TGD, VMP=7 proc.,  $p = 0,07$ ) skirtingai nei Skandinavijos šalyse ( $p > 0,05$ ).

Tyrimo metu rinkoje buvo dviejų tipų sudėtiniai vaistai su AKFI: AKFI ir diuretikas bei AKFI ir CCB. Dažniausiai buvo vartojami AKFI ir diuretikų sudėtiniai vaistai, tačiau Baltijos šalyse nustatytas didėjantis sudėtinių vaistų su AKFI ir CCB vartojimas: LT (2005 m. – 0,4 NPD/TGD, 2012 m. – 12,2 NPD/TGD, VMP=547,8 proc.,  $p < 0,001$ ) ir LV (2009 m. – 3,9 NPD/TGD, 2012 m. – 20,2 NPD/TGD, VMP=105 proc.,  $p < 0,001$ ) (18 pav.).

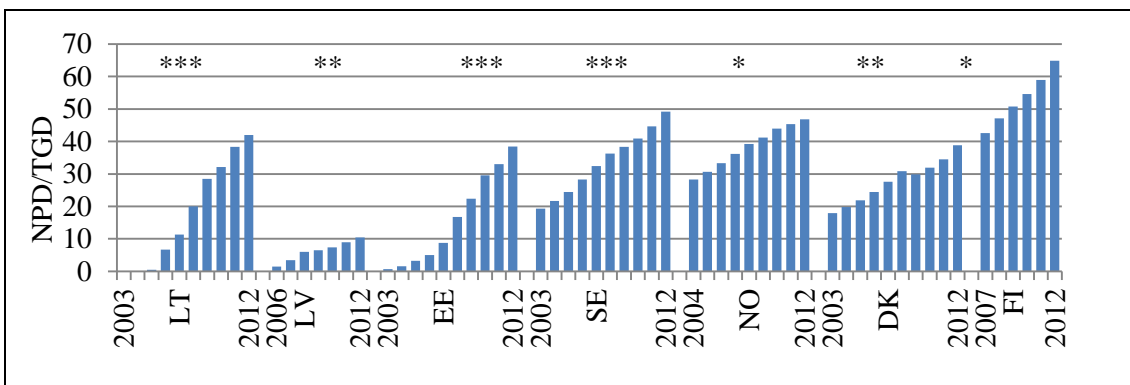


18 pav. Sudėtinių vaistų su AKFI vartojimas (C09B) tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$

### 8.3.8. Grynų ARB (C09C) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Grynų ARB vartojimas didėjo visose tiriamosiose šalyse (19 pav.), o didžiausias suvartojimas – FI (nuo 42,6 iki 64,9 NPD/TGD, VMP=8,7 proc.,  $p=0,026$ ). LT šie vaistai įdiegti į rinką 2005 m., ir čia pastebėtas didžiausias vartojimo padidėjimas (nuo 0,5 iki 42 NPD/TGD, VMP=1077 proc.,  $p < 0,001$ ). ARB vartojimas nesiskyrė tarp FI, SE ir NO ( $p > 0,05$ ). Paskutiniais tyrimo metais grynų ARB vartojimas pasiekė labai panašų lygį penkiose šalyse (nuo 38 iki 50 NPD/TGD), išskyrus FI ir LV, kur grynų ARB vartojimas buvo labai mažas (nuo 1,5 iki 10,4 NPD/TGD, VMP=87,7 proc.,  $p=0,006$ ).



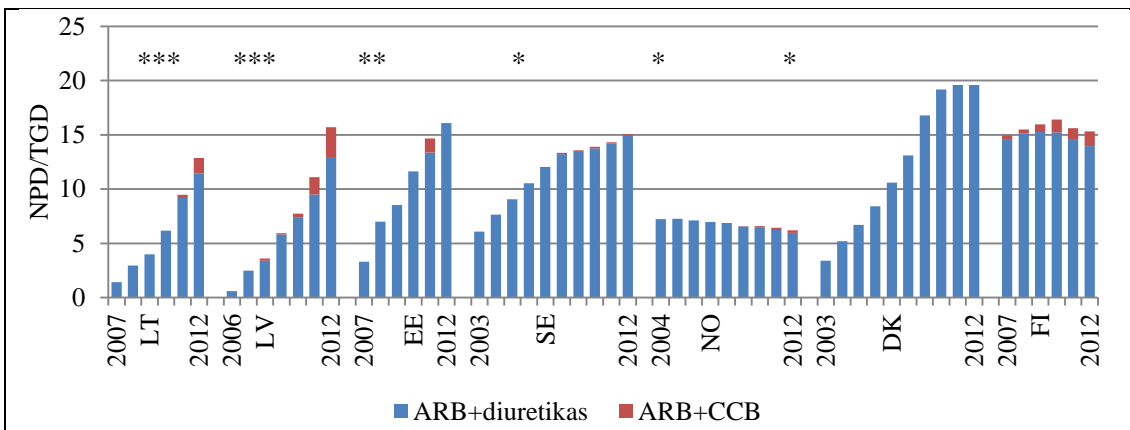
19 pav. Grynų angiotenzino II antagonistų vartojimas (C09C) tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$ ,

\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$

### 8.3.9. Sudėtinių vaistų su ARB (C09D) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Baltijos šalyse sudėtiniai vaistai su ARB įdiegti į rinką 2006–2007 m., bet jų vartojimas sparčiai didėjo, nors išliko mažesnis nei visose Skandinavijos šalyse ( $p < 0,001$ ): LT (nuo 1,4 iki 12,9 NPD/TGD, VMP 134,9 proc.,  $p < 0,001$ ), LV (nuo 0,6 iki 15,7 NPD/TGD, VMP 366,5 proc.,  $p < 0,001$ ), EE (nuo 1,5 iki 19,8 NPD/TGD, VMP 82,7 proc.,  $p = 0,002$ ). Tarp Baltijos šalių sudėtinių vaistų su ARB vartojimas nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Sudėtinių vaistų su ARB vartojimo duomenys pateikiami 20 paveiksle. Tyrimo metu rinkoje buvo dviejų tipų sudėtiniai vaistai su ARB: ARB ir diuretikas bei ARB ir CCB. Dažniausiai visose šalyse buvo vartojami sudėtiniai vaistai su ARB ir diuretiku. Didžiausias šių vaistų vartojimas registruotas NO (nuo 22,3 iki 37,9 NPD/TGD, VMP 7,8 proc.,  $p = 0,046$ ).



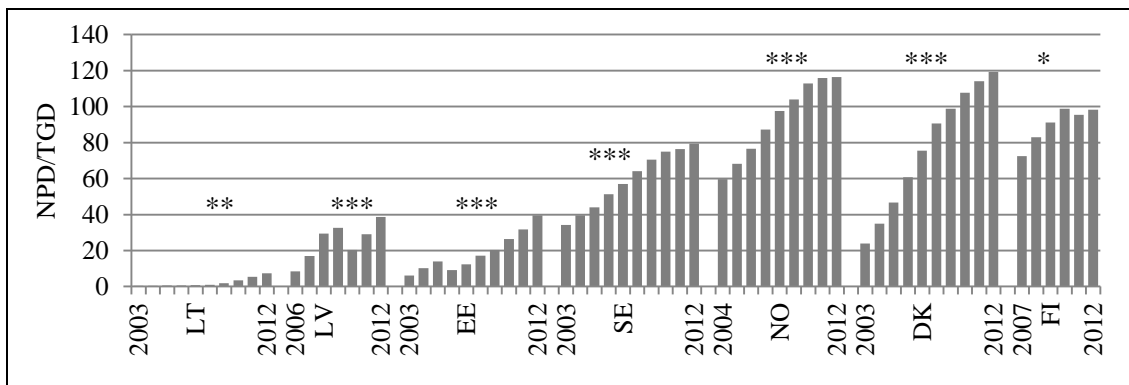
20 pav. Sudėtinių vaistų su ARB vartojimas (C09D) tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$

### 8.3.10. Lipidemiją mažinančių vaistų (C10) vartojimo skirtumai tiriamosiose šalyse

Lipidemiją mažinančių vaistų vartojimas didėjo visose šalyse ( $p < 0,05$ ). Mažiausias vartojimas registruotas LT (nuo 0,4 iki 7,4 NPD/TGD, VMP 174,9 proc.,  $p = 0,003$ ), skirtingai nuo kitų šešių šalių ( $p < 0,05$ ). EE (nuo 6,2 iki

39,6 NPD/TGD, VMP 54,3 proc.,  $p < 0,001$ ) ir LV (nuo 8,4 iki 38,6 NPD/TGD, VMP 51,7 proc.  $p < 0,001$ ) vartojimas nesiskyrė ( $p = 0,495$ ). Daugiausia statinų suvartojama NO (nuo 59,6 iki 116,3 NPD/TGD, VMP 10,6 proc.,  $p < 0,001$ ) ir DK (nuo 23,9 iki 119,3 NPD/TGD, VMP 39,9 proc.,  $p < 0,001$ ). Skandinavijos šalyse statinų vartojimas nesiskyrė ( $p > 0,05$ ) (21 pav.).



21 pav. Lipidemiją mažinančių vaistų vartojimas (C10) tiriamosiose šalyse

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$

## 8.4. ŠKSV vartojimo, ŠKL rizikos veiksnių ir jų tarpusavio sąveikos įtaka mirštamumui nuo ŠKL

### 8.4.1. Rizikos veiksnių, mirštamumo nuo ŠKL ir ŠKSV suvartojimo koreliacija

Sukurtame modelyje registruota stipri neigiama koreliacija tarp mirštamumo nuo ŠKL ir ŠKSV vartojimo ( $r=-0,89$ ,  $p<0,001$ ). Vertinant rizikos veiksnių ir mirštamumo nuo ŠKL koreliaciją, nustatyta stipri ir vidutinė koreliacija su devyniais į tyrimą įtrauktais veiksniais. Koreliacijos koeficientų duomenys pateikiami 14 lentelėje.

14 lentelė. Pagal amžių standartizuoto mirštamumo nuo ŠKL koreliacija su rizikos veiksniais (pateikta Pirsono koreliacijos koeficiento ir patikimumo reikšmės)

\*\*\* –  $p<0,001$ , \*\* –  $p<0,01$ , \* –  $p<0,05$

Veiksny	Kodas	Teigiama koreliacija	Neigiama koreliacija
<b>Socialiniai ekonominiai veiksniai</b>			
BVP	F1		-0,89 (***)
Nedarbo lygis	F2	0,53 (***)	
Bendras ištuokų rodiklis	F3	0,64 (***)	
<b>Populiacijos rizikos veiksniai</b>			
Alkoholio vartojimas	F4	0,70 (***)	
Rūkymas	F5	0,67 (***)	
Suvartojamo per dieną maisto energinė vertė	F6	0,09 (*)	
Daržovių ir vaisių suvartojimas	F7		-0,64 (***)
Asmeninis savo sveikatos vertinimas	F8		-0,96 (***)
<b>Su SA sistema susiję veiksniai</b>			
Lovų skaičius ligoninėse	F9	0,72 (***)	
Praktikuojančių gydytojų skaičius	F10		-0,25
SA išlaidos vienam gyventojui	F11		-0,90 (***)

Vertinant rizikos veiksnių ir ŠKSV suvartojimo koreliaciją, nustatyta reikšminga koreliacija su devyniais į tyrimą įtrauktais veiksniais. Koreliacijos koeficientų duomenys pateikiami 15 lentelėje.

15 lentelė. ŠKSV vartojimo koreliacija su rizikos veiksniais (pateikta Pirsono koreliacijos koeficiento ir patikimumo reikšmės)

\*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \* –  $p < 0,05$

Veiksny	Kodas	Teigiama koreliacija	Neigiama koreliacija
<b>Socialiniai ekonominiai veiksniai</b>			
BVP	F1	0,63 (***)	
Nedarbo lygis	F2		-0,27 (*)
Bendras ištuokų rodiklis	F3		-0,54 (***)
<b>Populiacijos rizikos veiksniai</b>			
Alkoholio suvartojimas	F4		-0,39 (**)
Rūkymas	F5		-0,7 (***)
Suvartojamo per dieną maisto energinė vertė	F6	0,15	
Daržovių ir vaisių suvartojimas	F7	0,37 (**)	
Asmeninis savo sveikatos vertinimas	F8	0,72 (***)	
<b>Su SA sistema susiję veiksniai</b>			
Lovų skaičius ligoninėse	F9		-0,54 (***)
Praktikuojančių gydytojų skaičius	F10	0,06	
SA išlaidos vienam gyventojui	F11	0,62 (***)	

#### 8.4.2. ŠKSV vartojimo poveikio mirštamumui nuo ŠKL priklausomybė nuo rizikos veiksnių reikšmių

Remiantis sukurtu daugialypės regresijos modeliu, randama, kad ŠKSV vartojimas turi reikšmingą įtaką mirštamumui nuo ŠKL:  $R^2=0,64$ , ( $p < 0,001$ ).

Vertinant veiksnių įtaką mirštamumui nuo ŠKL nustatyta, kad mirštamumą nuo ŠKL statistiškai patikimai veikia socialiniai ekonominiai veiksniai: mirštamumas yra mažesnis, kai yra didesnis BVP (F1), mažesnis nedarbo lygis (F2) ir skyrybų dažnis (F3). Populiacijos rizikos veiksniai,



mažinantys mirštamumą nuo ŠKL, yra mažesnis alkoholio vartojimas (F4), didesnis daržovių ir vaisių vartojimas (F7). Toje populiacijoje, kur didesnė gyventojų dalis vertina savo sveikatos būklę kaip gerą ir labai gerą (F8), tuo mažesnis mirštamumas nuo ŠKL. Su SA sistema susiję veiksniai, kurie mažina mirštamumą nuo ŠKL, yra mažesnis lovų ligoninėse skaičius (F9) ir didesnės SA išlaidos vienam šalies gyventojui (F11) (16 lentelė).

16 lentelė. Daugialypės regresijos modelių duomenys, rodantys mirštamumo nuo ŠKL pokyčius, veikiamus ŠKSV vartojimo ir pasirinktų rizikos veiksnių verčių

\*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \* –  $p < 0,05$

Modelis	ŠKSV koeficientas	SE	T vertė	P vertė	Fn koeficientas	SE	T vertė	P vertė
F1	-0,49	0,08	-5,82	***	-0,004	0,0003	- 13,09	***
F2	-1,06	0,08	-12,87	***	22,40	2,61	8,57	***
F3	-0,86	0,12	-6,92	***	159,42	32,91	4,84	***
F4	-0,81	0,09	-9,02	***	32,16	3,43	9,38	***
F5	-0,76	0,22	-3,41	**	6,96	3,84	1,82	0,07
F6	-1,20	0,12	-9,76	***	0,14	0,11	1,31	0,19
F7	-1,04	0,10	-10,46	***	-2,97	0,38	-7,83	***
F8	-0,33	0,08	-4,37	***	-8,88	0,53	- 16,74	***
F9	-0,81	0,13	-6,14	***	0,48	0,08	5,97	***
F10	-1,30	0,12	-10,53	***	-0,41	0,30	-1,35	0,18
F11	-0,48	0,07	-6,53	***	-0,05	0,003	- 16,29	***

Vertinant vaistų vartojimo įtaką mirštamumui nuo ŠKL nustatyta, kad didėjančio vaistų vartojimo poveikis mirštamumui mažinti priklauso nuo keturių veiksnių. Vaistų vartojimo didėjimas stipriau mažina mirštamumą nuo ŠKL šalyse, kur nedarbo lygis mažesnis, praktikuojančių gydytojų skaičius didesnis. Taip pat vaistų vartojimo didėjimas reikšmingiau mažina ŠKL šalyse, kur mažesnis BVP ir mažesnės SA išlaidos vienam gyventojui (17 lentelė).

17 lentelė. Daugialypės regresijos modelių duomenys, parodantys mirštamumo nuo ŠKL pokyčius, veikiamus ŠKSV vartojimo ir pasirinktų rizikos veiksnių verčių sąveikos

\*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \* –  $p < 0,05$

Modelis	ŠKSV ir Fn sąveikos koeficientas	SE	T vertė	P vertė
F1	0,00001	0,000004	2,608	*
F2	0,162	0,0284	5,707	***
F3	0,412	0,347	1,185	0,241
F4	-0,077	0,063	-1,227	0,226
F5	-0,046	0,035	-1,326	0,193
F6	-0,001	0,001	-0,879	0,384
F7	-0,006	0,005	-1,221	0,228
F8	0,0009	0,005	0,185	0,854
F9	-0,0003	0,0007	-0,470	0,641
F10	-0,008	0,003	-2,590	*
F11	0,0002	0,00005	3,313	**

Priežastinio ryšio tarp rodiklių vertinimui skaičiuoti dalinės koreliacijos koeficientai pateikiami 18 lentelėje. Apskaičiuoti daliniai koreliacijos koeficientai parodo, kad koreliacija tarp ŠKSV vartojimo ir mirštamumo nuo ŠKL yra statistiškai reikšminga, izoliavus bet kurio į tyrimo modelį įtraukto rizikos veiksnio įtaką.

18 lentelė. Dalinės koreliacijos analizės duomenys

\*\*\* –  $p < 0,001$

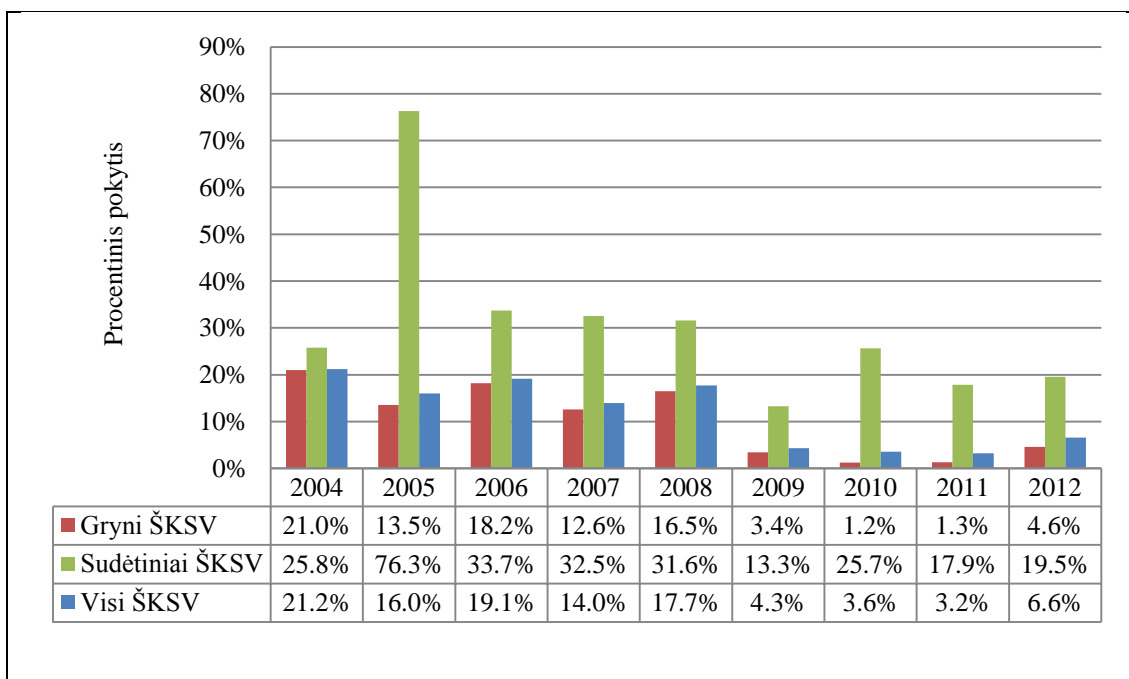
Kontroliuojamas kintamasis	Dalinės koreliacijos koeficientas	Apibrėžtumo koeficientas $R^2$	p reikšmė
F1	-0,72	0,52	***
F2	-0,81	0,66	***
F3	-0,69	0,47	***
F4	-0,83	0,69	***
F5	-0,53	0,28	***
F6	-0,82	0,67	***
F7	-0,86	0,73	***
F8	-0,56	0,31	***
F9	-0,73	0,54	***
F10	-0,81	0,66	***
F11	-0,78	0,61	***

## 8.5. Bendras ŠKSV vartojimas Lietuvoje 2003–2012 m.

### 8.5.1. Visų ŠKSV vartojimas pagal vaistų grupes

ŠKSV vartojimui apskaičiuoti buvo vertinami 56 485 747 receptai, išrašyti 2003–2012 metais. ŠKSV vartojimas nuo 2003 iki 2012 metų Lietuvoje didėjo kiekvienais metais nuo 134,6 NPD/TGD 2003 m. iki 359,8 NPD/TGD 2012 m., PP 167,2 proc.,  $p < 0,001$  (19 lentelė).

2003–2008 m. ŠKSV vartojimas Lietuvoje didėjo. Nuo 2009 m. matomas ryškus ŠKSV vartojimo augimo sulėtėjimas: 2008 m. nustatytas VMP 17,7 proc., o 2009 m. VMP sumažėjo iki 4,3 proc., 2010 m. – 3,6 proc. ir 2011 m. – 3,2 proc. Tik 2012 m. ŠKSV suvartojimas didėjo ryškiau – 6,6 proc. (9 pav.). Grynų ŠKSV vartojimas didėjo nuosaikiau nei sudėtinių vaistų, įdiegtų į rinką 2002–2007 m. Sudėtinių vaistų vartojimo VMP sumažėjo tik 2009 m., tačiau jau kitais metais priartėjo prie ankstesnio augimo lygio (2010 m. VMP 25,7 proc.) (22 pav.).



22 pav. ŠKSV vartojimo metinis pokytis 2003–2012 m.

19 lentelė. ŠKSV pagal ATC suvartojimas, išreikštas NPD/TGD, ir procentinis pokytis (PP) 2003–2012 m. Lietuvoje

RAS– renino ir angiotenzino sistema

Vaistų grupės pagal ATC	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	PP
C01 – širdį veikiančys vaistai	16,5	18	18,3	19,9	20	25,5	24,2	28,1	30,6	35,2	113,3
C02 – SNS-AH	4,8	9,7	12,7	16,7	18,3	21,8	22,9	25,1	27,8	31,5	549,8
C03 – diuretikai	9,4	11,6	12,2	15	15,5	16,9	15,6	15,2	14,3	15,2	62,4
C04 – periferiniai vazodilatatoriai	0,4	0,5	0,7	0,9	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4	212,8
C07 – BB	12,5	16,5	20,6	25	30,3	36,1	39,7	43,4	47,4	52,6	321,3
C08 – CCB	19,4	23,2	26,9	30,8	34,1	38,5	38,8	36,7	36	33,8	74,3
C09A – grynai AKFI	66,0	76,8	85,9	94,5	105,5	114,8	112,5	103,7	92,5	89,2	35,1
C09B – sudėtiniai vaistai su AKFI	5,2	6,5	11,0	15,3	18,8	23,7	26,3	31,8	34,5	38,6	648,7
C09C – grynai ARB		<0,1	0,5	6,7	11,3	20,0	28,5	32,1	38,3	42,0	8615
C09D – sudėtiniai vaistai su ARB					1,4	2,9	4,0	6,2	9,5	12,9	809,4
C09 – RAS slopinantys vaistai	71,2	83,3	97,4	116,4	137,0	161,5	171,3	173,8	174,8	182,7	156,6
C10 – lipidemiją mažinantys vaistai	0,4	0,4	0,6	0,7	0,8	1,0	1,9	3,4	5,4	7,4	1733
SUMA – grynai ŠKSV	129,5	156,7	177,9	210,3	236,8	275,9	285,4	288,9	292,8	306,2	136,5
SUMA – sudėtiniai ŠKSV	5,2	6,5	11,5	15,3	20,3	26,7	30,2	38,0	44,8	53,6	937,3
IŠ VISO	134,6	163,2	189,4	225,6	257,1	302,6	315,6	327,0	337,6	359,8	167,2

### 8.5.2. Širdį veikiančių vaistų (C01) ir periferinių vazodilatatorių (C04) vartojimas Lietuvoje

Širdį veikiančių vaistų (C01 grupė) vartojimas didėjo (nuo 16,5 iki 35,1 NPD/TGD) trimetazidino sąskaita (nuo 0,4 iki 13,9 NPD/TGD). Širdį veikiančių vaistų grupėje didelę dalį sudarė organiniai nitratai (C01DA), kurių vartojimas išliko stabilus (10,5 NPD/TGD) (20 lentelė).

Periferinių vazodilatatorių (C04 grupė) vartojimas tyrimo metu nebuvo didelis (nuo 0,4 iki 1,4 NPD/TGD) (20 lentelė).

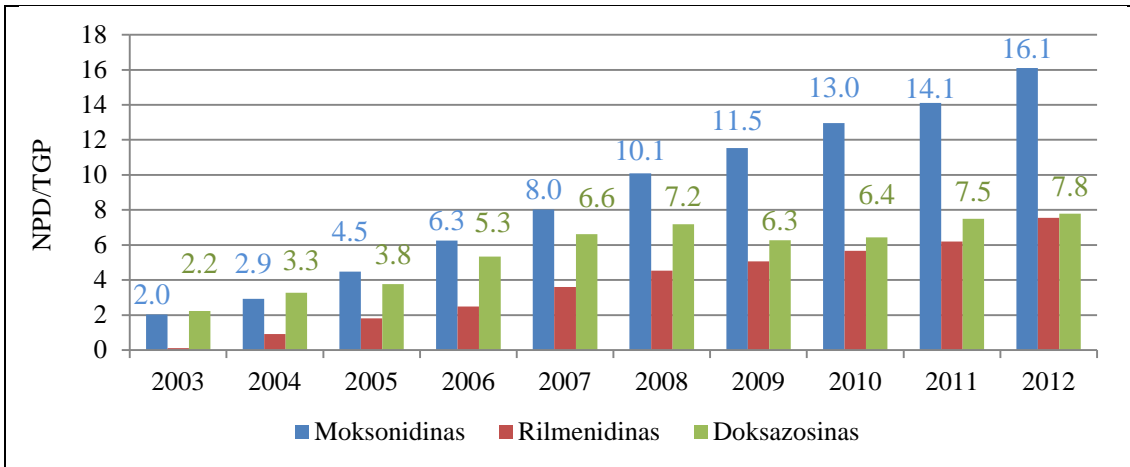
20 lentelė. Širdį veikiančių vaistų (C01) ir periferinių vazodilatatorių (C04) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

ATC kodas	TNP	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
C01		16,5	18,0	18,3	19,9	20,0	25,5	24,2	28,1	30,6	35,2
C01AA05	Digoksinas	3,0	3,2	3,3	3,2	3,3	3,0	3,4	3,2	3,1	3,2
C01BC03	Propafenonas	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,1	1,2	1,5	1,6
C01BD01	Amiodaronas	2,0	2,2	2,3	2,4	2,6	2,8	3,1	3,0	3,1	3,2
C01DA02	Glicerolio trinitratas	6,3	6,0	6,1	5,9	3,5	5,2	2,5	2,2	2,5	2,0
C01DA08	Izosorbido dinitratas	2,0	2,7	1,4	1,5	1,6	1,3	1,4	1,3	1,2	1,2
C01DA14	Izosorbido mononitratas	2,3	2,7	2,8	3,3	3,5	4,7	4,1	6,9	7,1	7,3
C01DX12	Molsidominas	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8
C01EB15	Trimetazidinas		0,4	1,3	2,5	4,4	6,9	8,0	9,6	11,4	13,9
C01EB17	Ivabradinas									0,1	2,0
C04	Periferiniai vazodilatatoriai	0,4	0,5	0,7	0,9	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4
C04AD03	Pentoksifilinas	0,4	0,5	0,7	0,9	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4

### 8.5.3. SNS-AH (C02) vartojimas Lietuvoje

SNS-AH vartojimas didėjo kiekvienais metais, 10-ies metų PP=549,8 proc. (23 pav.). Trys pagrindiniai šios grupės vaistai buvo vartojami Lietuvoje: imidazolino receptorių agonistai moksonidinas (nuo 2 iki 16,1 NPD/TGD) ir rilmenidinas (nuo 0,1 iki 7,6 NPD/TGD) bei periferinio poveikio A-AB doksazosinas (nuo 2,2 iki 7,8 NPD/TGD). Tyrimo laikotarpiu

metildopos suvartojimas buvo <0,1 NPD/TGD. Prazosinas ir klonidinas nevertojami nuo 2007 metų.

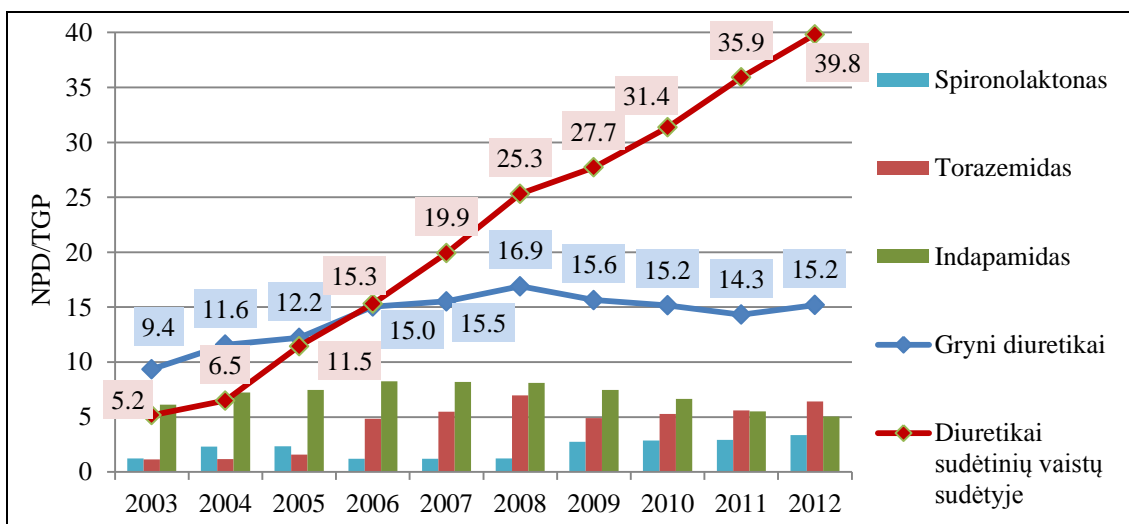


23 pav. SNS-AH (C02 grupė) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

#### 8.5.4. Grynų diuretikų (C03) ir diuretikų sudėtinuose vaistuose vartojimas Lietuvoje

Grynų diuretikų (C03 grupė) suvartojimas 2003–2012 m. didėjo nuo 9,4 iki 15,2 NPD/TGD, PP= 62,4 proc. (24 pav.).

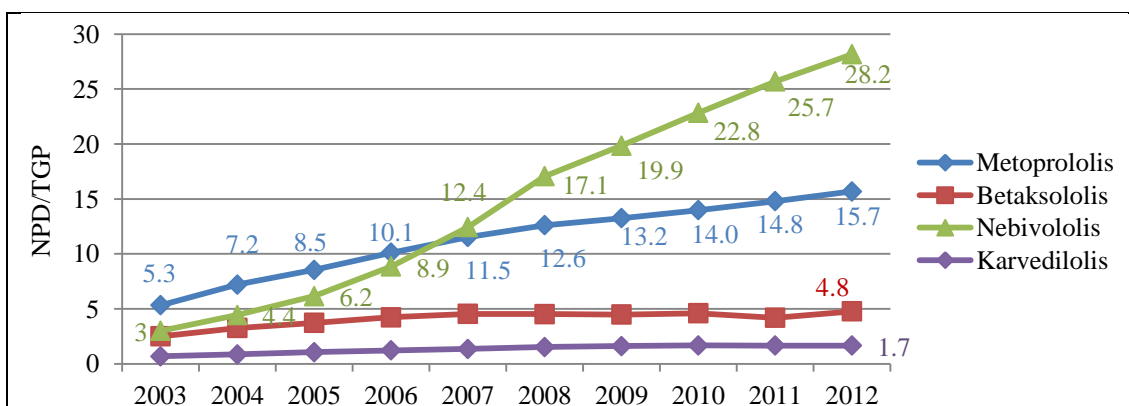
Kilpinių diuretikų suvartojimas didėjo (nuo 1,6 iki 6,7 NPD/TGD), ypač torazemido (nuo 1,1 iki 6,4 NPD/TGD). Furozemido vartojimas išliko nedidelis (<0,5NPD/TGD). Pastebėtas labai mažas HCT vartojimas per visą tyrimą (nuo 0,3 iki 0,1 NPD/TGD). Indapamido vartojimas svyravo nuo 5 NPD/TGD iki 8,2 NPD/TGD. Spironolaktono vartojimas didėjo nuo 1,2 iki 3,4 BPD/TGD. Sudėtinių vaistų, kuriuose yra diuretikų, vartojimo augimas padidino bendrą diuretikų suvartojimą nuo 14,5 iki 55 NPD/TGD: HCT vartojimas padidėjo iki 21,3 NPD/TGD 2012 m., indapamido – iki 23,6 NPD/TGD 2012 m. (24 pav.).



24 pav. Grynų diuretikų (C03 grupė) ir sudėtinių vaistų sudėtyje esančių diuretikų vartojimas, išreikštas NPD/TGD

### 8.5.5. BB (C07) vartojimas Lietuvoje

Grynų BB vartojimas 2003–2012 m. padidėjo nuo 12,4 iki 50,5 NPD/TGD, PP=321,3 proc. (25 pav.). BB ir diuretikų derinių vartojimas viršijo 1 NPD/TGD tik 2012 m., į rinką įdiegus nebivololio ir HCT derinį. Grynų BB grupėje didžiausią dalį sudarė metoprololis (nuo 5,3 iki 15,7 NPD/TGD), tai sudarė nuo 42,8 proc. iki 31 proc. visų BB tyrimo laikotarpiu. Nustatytas didėjantis nebivololio vartojimas (nuo 3 iki 28,2 NPD/TGD), tai sudarė nuo 24,1 iki 55,7 proc. visų BB tyrimo metu. Propranololio ir bisoprololio vartojimas buvo <0,1 NPD/TGD, atenololio – nuo 0,9 iki 0,2 NPD/TGD ir karvedilolio – nuo 0,7 iki 1,7 NPD/TGD.

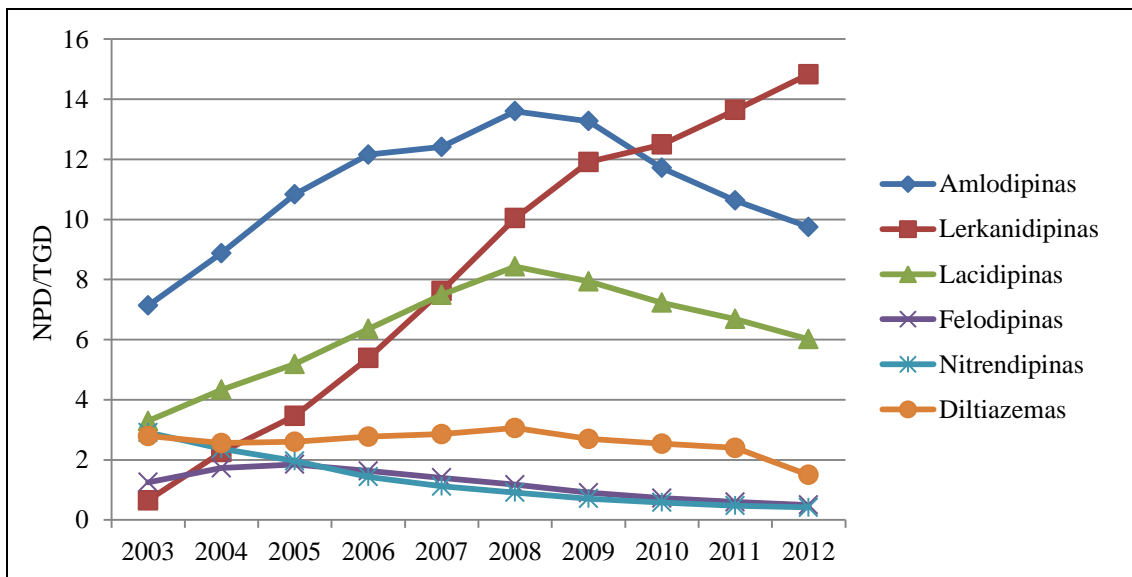


25 pav. BB (C07 grupė) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

### 8.5.6. CCB (C08) vartojimas Lietuvoje

Grynų CCB vartojimas 2003–2012 m. padidėjo nuo 19,4 iki 33,8 NPD/TGD, PP=74,3 proc. (26 pav.).

Grynų CCB grupėje didžiausią dalį iki 2009 m. sudarė amlodipinas (nuo 7,1 iki 13,6 NPD/TGD), t. y. nuo 34,2 iki 40,2 proc. visų suvartotų CCB. Nuo 2009 m. amlodipino vartojimas sumažėjo iki 9,7 NPD/TGD 2012 m., t. y. 28,8 proc. visų CCB. Jį pakeitė lerkanidipinas, kurio vartojimas didėjo nuo 0,6 iki 14,8 NPD/TGD, ir tai sudarė 43,9 proc. grynų CCB 2012 m. Tyrimo metu nustatytas lacidipino (nuo 3,3 iki 6 NPD/TGD) ir verapamilio (nuo 0,7 iki 1,4 NPD/TGD) vartojimo didėjimas. Sumažėjo šių CCB vartojimas: felodipino (nuo 1,8 iki 0,5 NPD/TGD), nifedipino (nuo 0,6 iki 0,1 NPD/TGD), nitrendipino (nuo 2,9 iki 0,4 NPD/TGD), diltiazemo (nuo 2,8 iki 1,5 NPD/TGD). Sudėtiniai vaistai, kurių sudėtyje yra CCB, pradėti skirti pacientams nuo 2007 m. ir jų vartojimas didėjo tik AKFI ir CCB derinių sąskaita (iki 12,2 NPD/TGD 2012 m.) (21 lentelė). Amlodipinas įeina į keturių iš penkių sudėtinių su CCB vaistų sudėtį, todėl jis lieka plačiausiai vartojamu CCB (49,3 proc. visų suvartotų CCB).



26 pav. CCB (C08 grupė) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

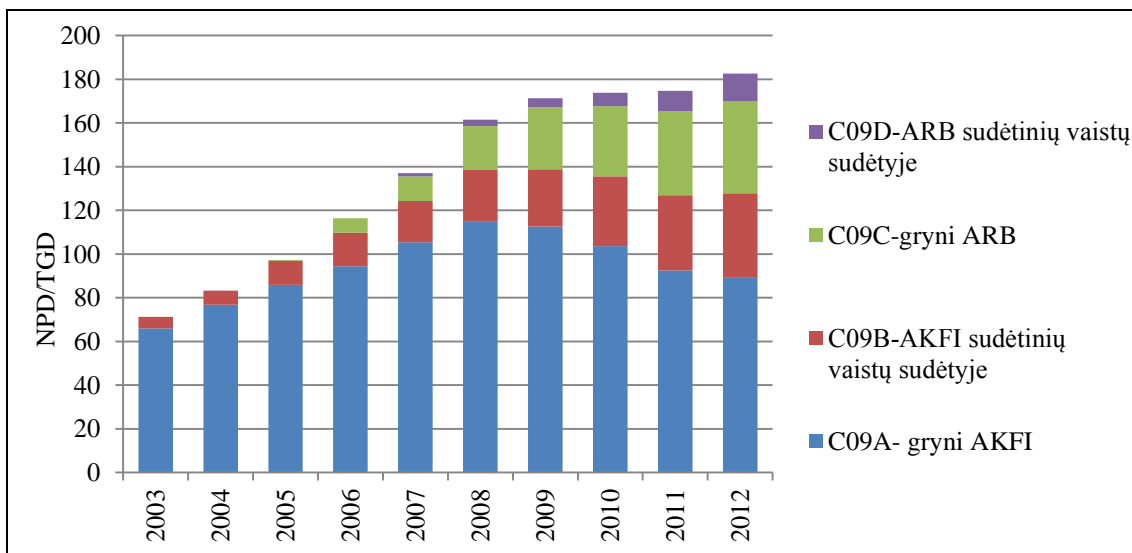


21 lentelė. Grynų ir sudėtiniuose vaistuose esančių CCB vartojimas, išreikštas NPD/TGD

Grupė	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Gryni CCB	19,4	23,2	26,9	30,8	34,1	38,5	38,8	36,7	36,0	33,8
CCB, įeinantys į sudėtinius vaistus					0,4	1,4	2,5	6,6	8,8	13,7
IŠ VISO CCB	19,4	23,2	26,9	30,8	34,4	39,9	41,3	43,4	44,8	47,5

### 8.5.7. RAS slopinančių vaistų (C09) vartojimas Lietuvoje

RAS slopinantys vaistai sudarė didžiąją dalį ŠKSV, suvartotų 2003–2012 m., tačiau pasikeitė vartojimo pobūdis (27 pav.). Gryni AKFI sudarė 49 proc. visų suvartotų ŠKSV 2003 m. ir 24,8 proc. 2012 m. Jų vartojimas didėjo 2003–2008 m. (nuo 66 iki 114,8 NPD/TGD) ir mažėjo iki 89,2 NPD/TGD 2012 m. Vėlesniais metais mažėjant grynų AKFI vartojimui greitai didėjo sudėtinių vaistų sudėtyje esančių AKFI (nuo 5,2 iki 26,4 NPD/TGD), grynų ARB vartojimas (nuo 0,5 iki 42 NPD/TGD). Nuo 2007 m. vartojami sudėtiniai vaistai, kuriuose yra ARB, paskutiniiais studijos metais sudarė 3,6 proc. visų suvartotų ŠKSV (nuo 1,4 iki 12,9 NPD/TGD).



27 pav. RAS slopinančių vaistų vartojimas, išreikštas NPD/TGD

2003 m. dažniausiai pacientams buvo išrašytas enalaprilis, kurio vartojimas buvo didžiausias iš visų ŠKSV (35,8 NPD/TGD, 26,6 proc.), tačiau vėliau jį pakeitė ramiprilis, kurio vartojimas išliko pats didžiausias iš visų ŠKSV. Jo suvartojimas 2012 m. pasiekė 33,9 NPD/TGD (9,4 proc. visų suvartotų vaistų) (22 lentelė). Peridoprilis su indapamidu buvo dažniausiai skiriamas AKFI ir diuretikų sudėtinis vaistas (48,2 proc. visų sudėtinių su AKFI vaistų 2012 m.) ir perindoprilis su amlodipinu buvo dažniausiai skiriamas AKFI ir CCB sudėtinis vaistas (27,7 proc. visų sudėtinių su AKFI vaistų 2012 m.).

Gryni ARB pradėti vartoti 2004–2005 m., ir jų vartojimo didėjimas buvo pats didžiausias iš visų ŠKSV (nuo 0,1 iki 42 NPD/TGD, PP=8615 proc.) (23 lentelė). Tyrimo pradžioje dažniausiai vartotas ARB buvo losartanas (15,7 NPD/TGD 2009 m. ir 10,4 NPD/TGD 2012 m.), tačiau jį keitė valsartanas (18,5 NPD/TGD 2012 m.) ir telmisartanas (11,8 NPD/TGD 2012 m.). Tyrimo metu sudėtinių vaistų, kurių sudėtyje yra ARB, vartojimas didėjo iki 12,9 NPD/TGD 2012 m. Dažniausiai vartotas sudėtinis šio pogrupio vaistas buvo valsartanas ir HCT (7,3 NPD/TGD 2012m.). ARB ir CCB sudėtiniai vaistai pradėti vartoti 2011 m.

22 lentelė. Grynų ir sudėtinių vaistų su AKFI (C09A ir C09B grupės) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

TNP	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
C09AA01 Kaptoprilis	1,5	1,4	1,5	1,8	2,1	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
C09AA02 Enalaprilis	35,8	33,4	28,1	22,3	17,9	14,6	11,3	9,3	7,5	6,1
C09AA03 Lizinoprilis	1,1	2,6	3,1	3,7	3,9	4,5	5,7	3,9	3,2	2,9
C09AA04 Perindoprilis	1,5	4,4	7,5	11	16,6	20,6	21,3	21,2	19,1	19,6
C09AA05 Ramiprilis	14,8	19,4	26,4	34,3	40,2	44,3	42,3	38,8	35,2	33,9
C09AA06 Kvinaprilis	2,2	3,9	5,5	6,6	8,5	10,6	11,6	11,1	9,5	8,4
C09AA09 Fosinoprilis	8,4	9,5	9,7	8,4	7,9	8,4	8,1	7,1	5,9	5,4
C09AA10 Trandolaprilis		0,1	0,2	0,6	1,4	1,7	1,8	1,8	2	2
C09AA11 Spiraprilis	0,8	1,3	0,8	1,3	1,4	0,9	0,6	0,6	0,5	0,3
C09AA15 Zofenoprilis		0,8	3,1	4,5	5,4	6,9	7,4	7,5	7,3	8,2
C09A Grynai AKFI	66	76,8	85,9	94,5	105,5	114,8	112,5	103,7	92,5	89,2
C09BA02 Enalaprilis/HCT	5,2	4,6	3,9	2,7	2	1,4	1,1	0,9	0,6	0,4
C09BA04 Perindoprilis/indapamidas		0,4	3,3	6,6	9,3	11,9	12,8	15	17	18,6
C09BA05 Ramiprilis/HCT					0,2	0,7	0,8	1,0	1,5	1,4
C09BA06 Kvinaprilis/HCT		0,8	3,1	4,4	5,4	6,2	6,7	6,1	5,2	4,5
C09BA09 Fosinoprilis/ HCT		0,7	0,7	1,5	1,6	2	2,3	2,1	1,7	1,5
C09BA AKFI + diuretikas	5,2	6,5	11	15,3	18,5	22,3	23,7	25,2	26	26,4
C09BB03 Lizinoprilis/ amlodipinas								0,1	1	1,5
C09BB04 Perindoprilis/amlodipinas							0,6	4,4	7,5	10,7
C09BB10 Verapamilis/trandolaprilis					0,4	1,4	2	2,1	<0,1	<0,1
C09BB AKFI+CCB					0,4	1,4	2,5	6,6	8,5	12,2
C09B AKFI sudėtinių vaistų sudėtyje	5,2	6,5	11,0	15,3	18,8	23,7	26,3	31,8	34,5	38,6
IŠ VISO AKFI	71,2	83,3	96,9	109,8	124,3	138,6	138,8	135,5	127	127,8

23 lentelė. Grynų ir sudėtinių vaistų su ARB (C09C ir C09D grupės) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

TNP	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
C09CA01 Losartanas	0,1	5,0	9,4	15,7	17,5	17,0	13,3	10,4
C09CA02 Eprosartanas	<0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
C09CA03 Valsartanas	<0,1	0,6	0,7	2,4	8,8	12,6	15,0	18,5
C09CA04 Irbesartanas	0,2	0,3	0,1	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3
C09CA06 Kandesartanas	<0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
C09CA07 Telmisartanas	<0,1	0,1	0,3	0,5	0,7	1,0	8,7	11,8
C09CA08 Olmesartanas	<0,1	0,5	0,5	0,7	0,8	0,9	0,8	0,8
<b>C09C Grynai ARB</b>	<b>0,5</b>	<b>6,7</b>	<b>11,3</b>	<b>20,0</b>	<b>28,5</b>	<b>32,1</b>	<b>38,3</b>	<b>42,0</b>
C09DA01 Losartanas/HCT			1,4	2,8	3,5	3,7	3,5	2,7
C09DA02 Eprosartanas/HCT					<0,1			
C09DA03 Valsartanas/HCT			<0,1	0,1	0,4	2,2	5,1	7,3
C09DA07 Telmisartanas/ HCT					<0,1	0,1	0,2	1,0
C09DA08 Olmesartanas/ HCT				<0,1	0,1	0,3	0,3	0,4
<b>C09DA ARB+diuretikas</b>			<b>1,4</b>	<b>2,9</b>	<b>4,0</b>	<b>6,2</b>	<b>9,2</b>	<b>11,5</b>
C09DB01 Valsartanas / amlodipinas							0,2	0,8
C09DB02 Olmesartanas / amlodipinas							0,1	0,7
<b>C09DB ARB+CCB</b>							<b>0,3</b>	<b>1,4</b>
C09D ARB sudėtinių vaistų sudėtyje			1,4	2,9	4,0	6,2	9,5	12,9
<b>IŠ VISO ARB</b>	<b>0,5</b>	<b>6,7</b>	<b>12,7</b>	<b>22,9</b>	<b>32,5</b>	<b>38,3</b>	<b>47,8</b>	<b>54,8</b>

### 8.5.8. Lipidemiją mažinančių vaistų (C10) vartojimas Lietuvoje

Lipidemiją mažinančių vaistų vartojimas 2003 m. buvo 0,4 NPD/TGD ir 2012 m. didėjo iki 7,4 NPD/TGD. Dažniausiai tyrimo metu vartojamas vaistas buvo atorvastatinas (nuo 0,2 iki 7,1 NPD/TGD) (24 lentelė).

24 lentelė. Lipidemiją mažinančių vaistų (C10 grupė) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

TNP	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
C10AA01 Simvastatinas	0,14	0,09	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
C10AA03 Pravastatinas	0,06	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,12	<0,1			
C10AA04 Fluvastatinas	<0,1	<0,1	0,3	0,3	0,3	<0,1	0,2	0,2	0,1	0,1
C10AA05 Atorvastatinas	0,2	0,3	0,3	0,2	0,4	0,7	1,5	3,0	5,0	7,1
C10AA07 Rozuvastatinas			<0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1
C10BX03 Atorvastatinas/ amlodipinas					<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,1
C10 Lipidemiją mažinantys vaistai	0,4	0,4	0,6	0,7	0,8	1,0	1,9	3,4	5,4	7,4

### 8.5.9. Dažniausiai vartoti ŠKSV

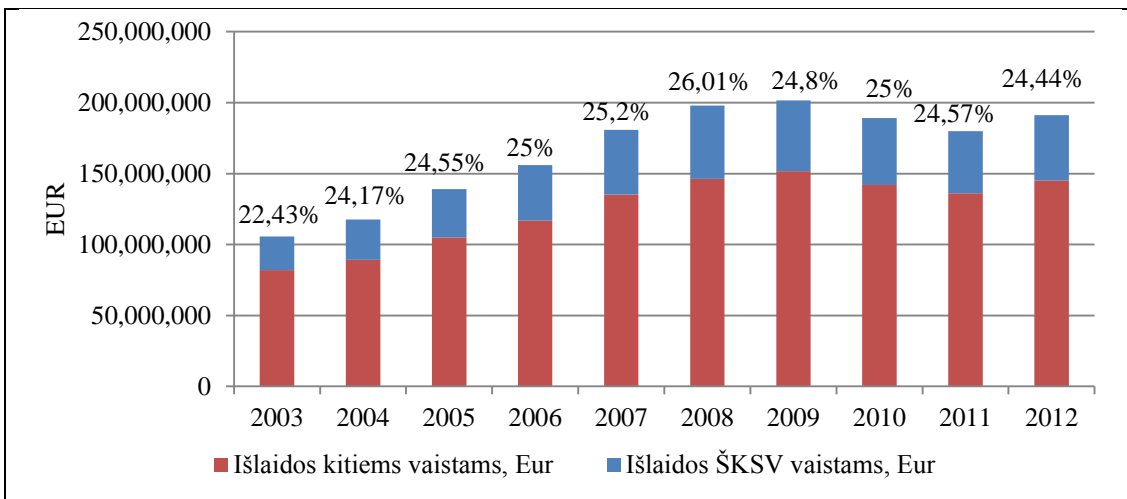
ŠKSV vartojimo 90 proc. (DU 90 %) sąrašė 2003 m. buvo 20 vaistų, o 2012 m. – jau 29 vaistai (25 lentelė). Daugiausiai vartojamų vaistų sąrašė visus 10 metų vyravo grynai AKFI. 2003–2005 m. populiariausias enalaprilis buvo pakeistas ramipriiliu, kuris liko dažniausiai skiriamu ŠKSV 2006–2012 m. bei perindopriiliu. Nuo 2008 m. šiame sąrašė atsirado nebivololis, kuris nuo 2010 m. buvo antroje vietoje. Perindoprilis/indapamidas yra dažniausiai Lietuvoje vartotas sudėtinis vaistas.

25 lentelė. ŠKSV vartojimo, išreikšto NPD/TGD, 90 proc. (DU 90 %) sąrašas 2003 m. ir 2012 m.

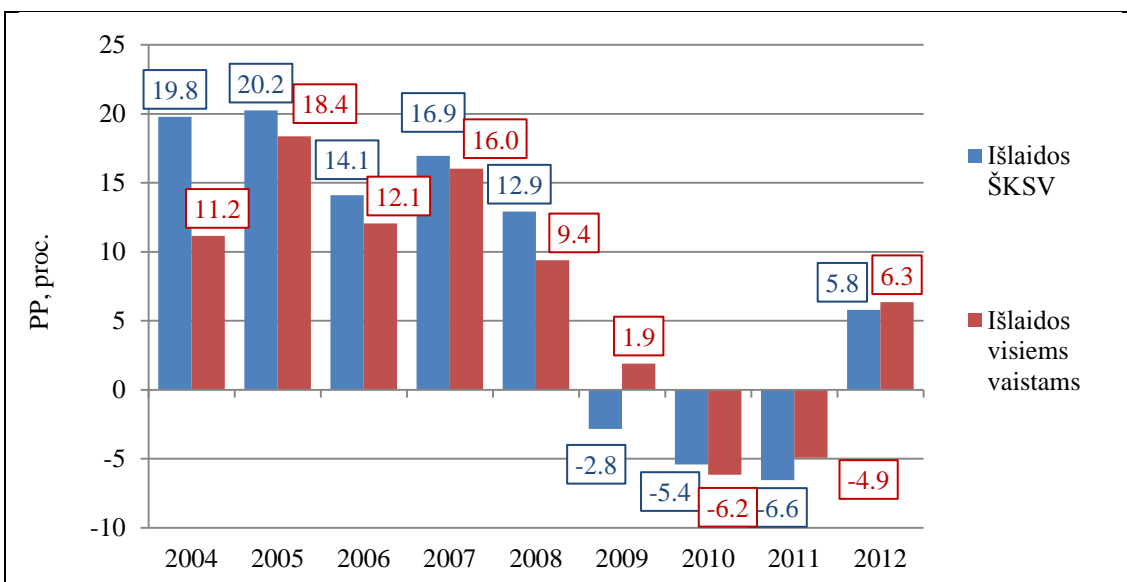
Eilės Nr.	DU 90 % sąrašo vaistų pavadinimai 2003 m.	NPD/TGD	DU 90 % sąrašo vaistų pavadinimai 2012 m.	NPD/TGD
1.	Enalaprilis	35,75	Ramiprilis	33,93
2.	Ramiprilis	14,82	Nebivololis	28,16
3.	Fosinoprilis	8,37	Perindoprilis	19,59
4.	Amlodipinas	7,13	Perindoprilis/indapamidas	18,60
5.	Glicerolio trinitratas	6,37	Valsartanas	18,49
6.	Indapamidas	6,14	Moksonidinas	16,10
7.	Metoprololis	5,33	Metoprololis	15,69
8.	Enalaprilis/HCT	5,16	Lerkanidipinas	14,83
9.	Lacidipinas	3,29	Trimetazidinas	14,37
10.	Digoksinas	3,24	Telmisartanas	11,82
11.	Nebivololis	2,99	Perindoprilis/amlodipinas	10,72
12.	Nitrendipinas	2,91	Losartanas	10,40
13.	Diltiazemas	2,79	Amlodipinas	9,75
14.	Betaksololis	2,51	Kvinaprilis	8,36
15.	Izosorbido mononitratas	2,30	Zofenoprilis	8,17
16.	Doksazosinas	2,24	Doksazosinas	7,79
17.	Kvinaprilis	2,17	Rilmenidinas	7,55
18.	Izosorbido dinitratas	2,12	Izosorbido mononitratas	7,36
19.	Amiodaronas	2,05	Valsartanas/HCT	7,30
20.	Moksonidinas	2,04	Atorvastatinas	7,07
21.			Torazemidas	6,42
22.			Enalaprilis	6,08
23.			Lacidipinas	6,01
24.			Fosinoprilis	5,37
25.			Indapamidas	5,04
26.			Betaksololis	4,78
27.			Kvinaprilis/HCT	4,51
28.			Spironolaktonas	3,36
29.			Digoksinas	3,29

#### 8.5.10. ŠKSV kompensavimo išlaidos

ŠKSV kompensavimo išlaidos didėjo kiekvienais metais iki 2009 m., kai pastebimas VMP sumažėjimas, trukęs iki 2012 m. Išlaidos ŠKSV kompensuoti sudarė 23,725 mln. Eur 2003 m., 51,477 mln. Eur 2008 m. ir 46,168 mln. Eur 2012 m., t. y. 22,4–26 proc. visų vaistams kompensuoti skirtų išlaidų (28 pav.). PP išlaidų ŠKSV kompensuoti buvo didesnis nei visų vaistų kompensavimo išlaidų pokytis (29 pav.).



28 pav. Visų vaistų ir ŠKSV kompensavimo išlaidos 2003–2012 m. Procentinė ŠKSV kompensavimo išlaidų dalis pateikta skaičiais.

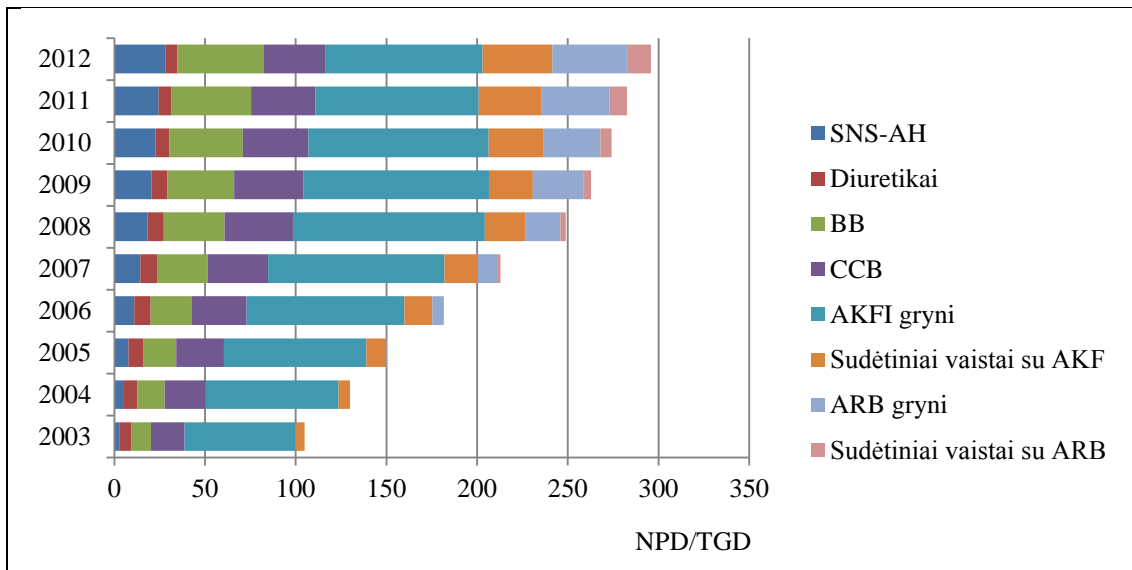


29 pav. Visų vaistų ir ŠKSV kompensavimo išlaidų VMP dinamika 2003–2012 m.

## 8.6. AH gydyti skiriamų ŠKSV vartojimas Lietuvoje 2003–2012 m.

### 8.6.1. Bendras ŠKSV vartojimas AH gydyti

Apskaičiuojant ŠKSV vartojimą AH gydyti buvo vertinami 44 346 746 receptai, išrašyti 2003–2012 metais. ŠKS veikiančių vaistų vartojimas AH gydyti Lietuvoje didėjo kiekvienais metais nuo 104,8 NPD/TGD 2003 m. iki 295,8 NPD/TGD 2012 m., PP 144,1 proc. (30 pav.).

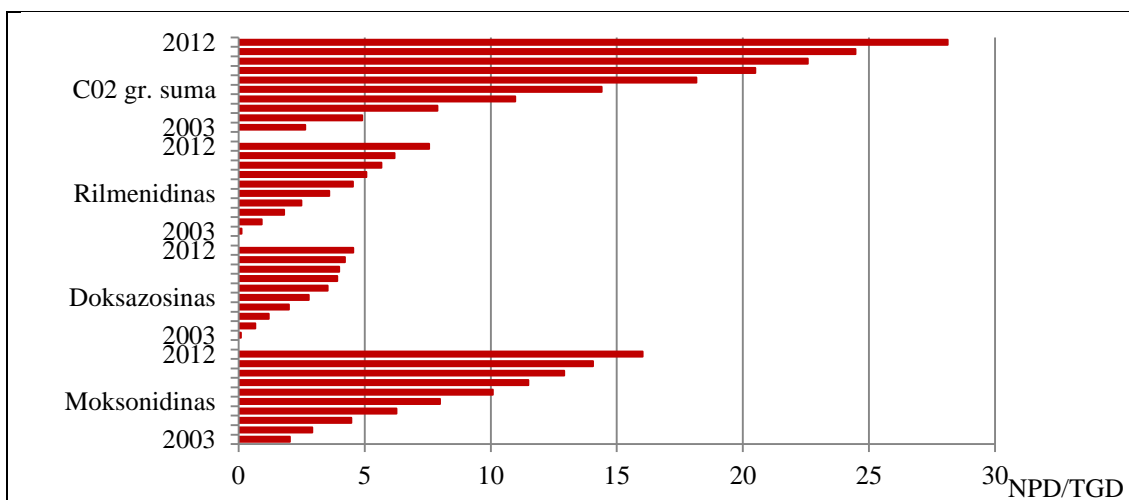


30 pav. ŠKS veikiančių vaistų, skiriamų AH gydyti, vartojimas, išreikštas NPD/TGD

### 8.6.2. SNS-AH (C02) vartojimas AH gydyti

SNS-AH vis dažniau buvo skiriami AH gydyti – vartojimas didėjo nuo 2,6 NPD/TGD 2003 m. iki 20,5 NPD/TGD 2012 m. Tyrimo metu nustatytas didėjantis moksonidino (nuo 2 iki 16 NPD/TGD) ir rilmenidino (nuo 0,1 iki 7,6 NPD/TGD) vartojimas, šie vaistai buvo skiriami tik AH gydyti. Tyrimo laikotarpiu doksazosino vartojimas AH gydyti buvo didėjantis nuo 0,1 NPD/TGD iki 4,5 NPD/TGD. Metildopos vartojimas kiekvienais metais buvo <0,1 NPD/TGD (31 pav.).

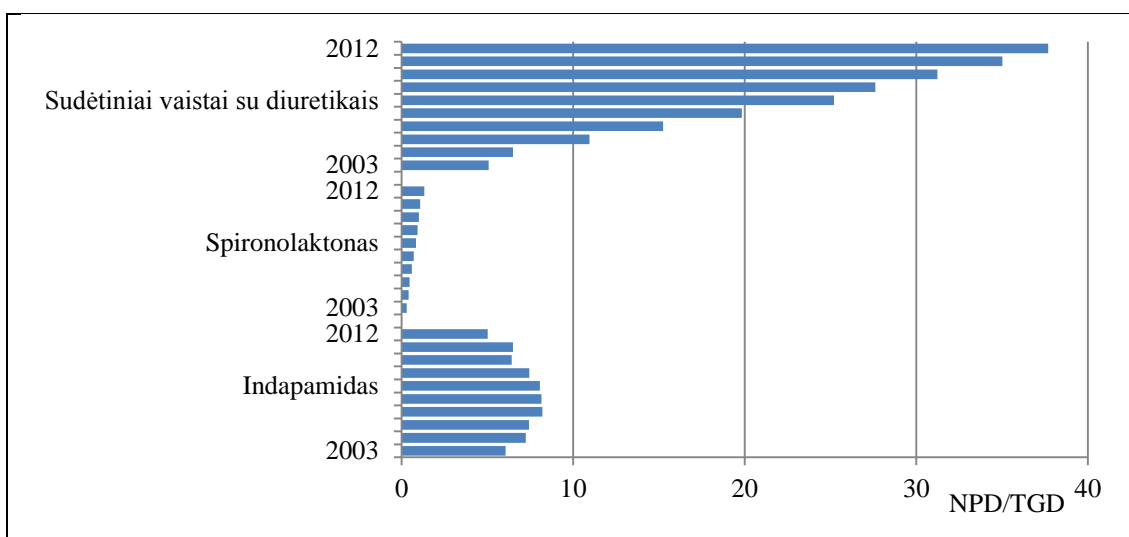




31 pav. AH gydymui skiriamų SNS-AH (C02 grupė) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

### 8.6.3. Diuretikų (C03) ir sudėtinių vaistų su diuretikais vartojimas AH gydyti

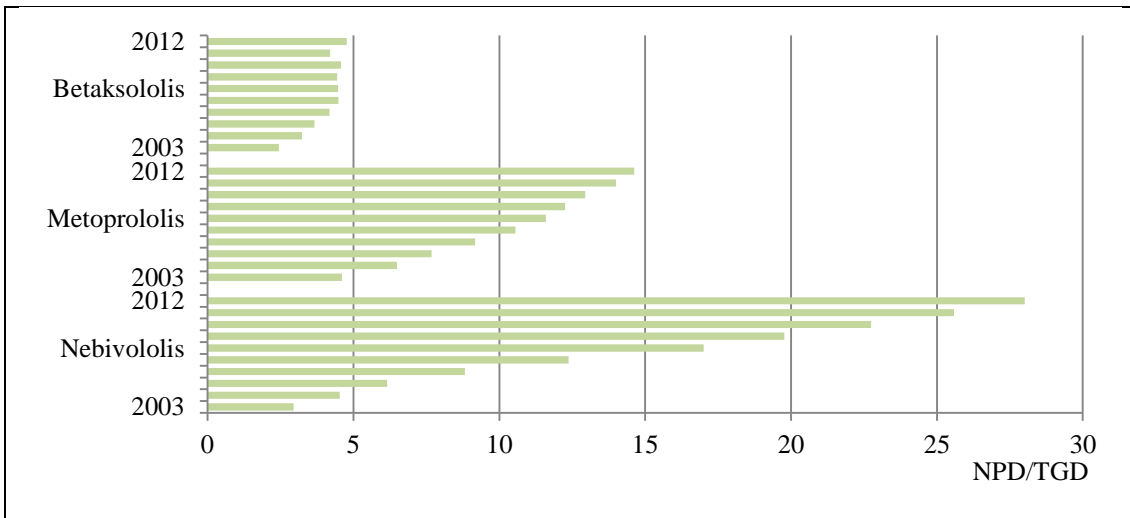
Diuretikų vartojimas AH gydyti nekito (nuo 6,7 iki 6,6 NPD/TGD). Indapamido vartojimas didėjo nuo 5 iki 8,1 NPD/TGD, šis vaistas išimtinai buvo skiriamas AH gydyti. Kilpinių diuretikų furozemido ir torazemido vartojimas buvo <0,2 NPD/TGD, spironolaktono – didėjo nuo 0,3 NPD/TGD iki 1,3 NPD/TGD (32 pav.).



32 pav. AH gydyti skiriamų grynų diuretikų (C03 grupė) ir sudėtinių vaistų su diuretikais vartojimas, išreikštas NPD/TGD

#### 8.6.4. BB (C07) vartojimas AH gydyti

Tyrimo laikotarpiu BB vartojimas AH gydyti didėjo nuo 10,9 iki 47,7 NPD/TGD (33 pav.). Metoprololio (nuo 4,6 iki 14,6 NPD/TGD) ir nebivololio (nuo 2,9 iki 28 NPD/TGD) vartojimas buvo didžiausias. Betaksololio vartojimas didėjo du kartus – nuo 2,4 iki 4,8 NPD/TGD, o atenololio mažėjo nuo 0,8 iki 0,2 NPD/TGD. Karvedilolio, propranololio ir bisoprololio vartojimas buvo <0,1 NPD/TGD.

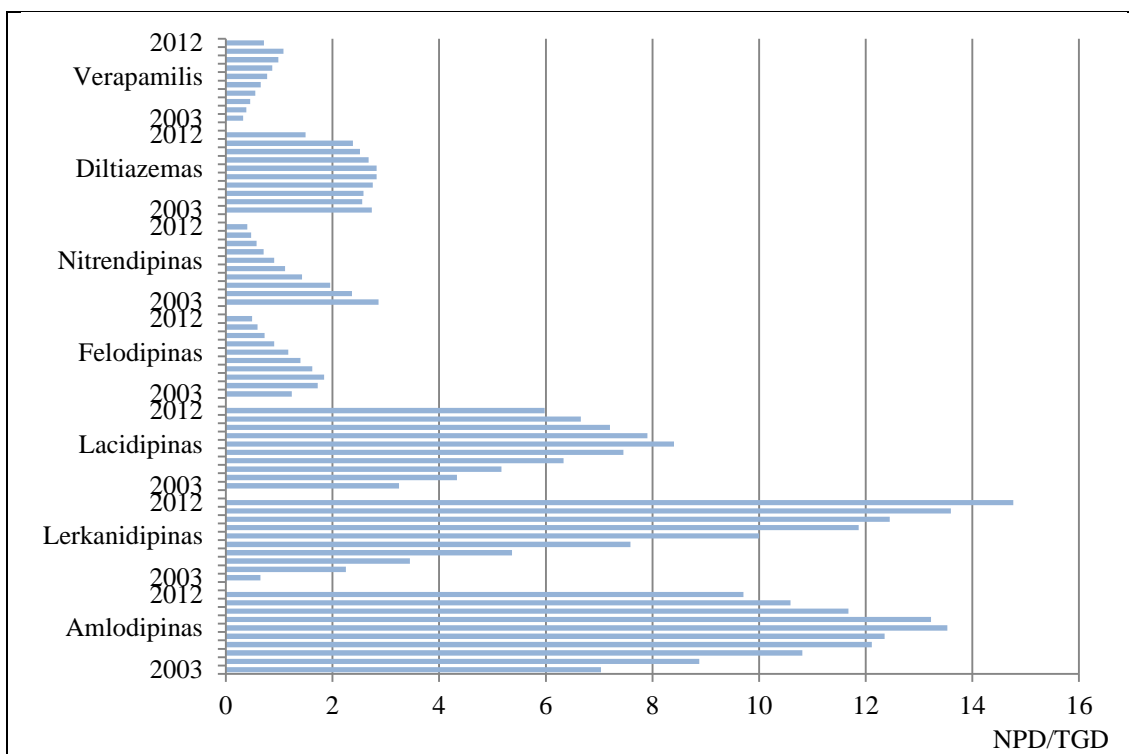


33 pav. AH gydyti skiriamų BB (grupė C07) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

#### 8.6.5. CCB (C08) vartojimas AH gydyti

CCB vartojimas AH gydyti didėjo nuo 18,6 iki 33,7 NPD/TGD (34 pav.).

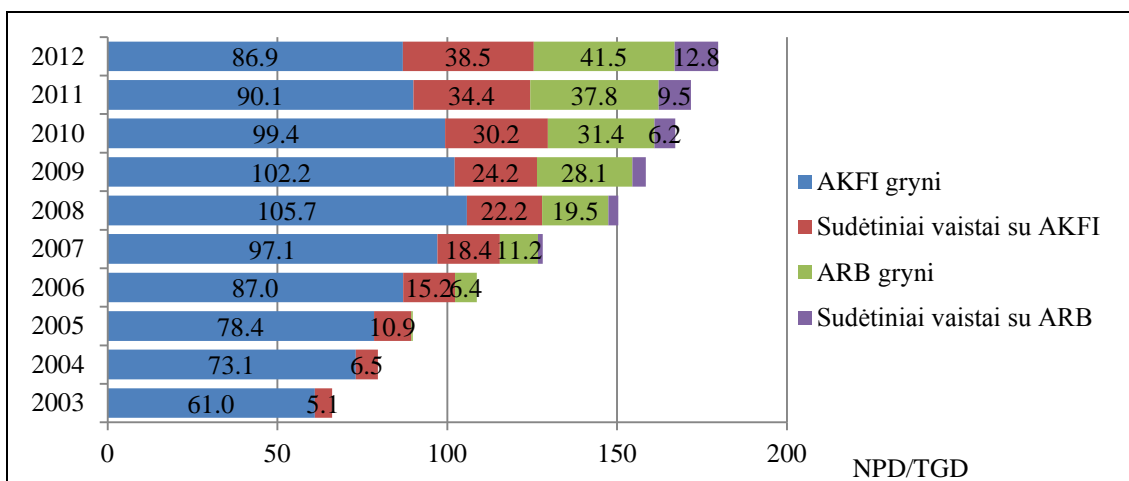
Dihidropiridino grupės CCB ~100 proc. buvo skiriami AH gydyti. Dažniausiai buvo vartojami amlodipinas (nuo 7 iki 9,7 NPD/TGD), lerkandipinas (nuo 0,6 iki 14,8 NPD/TGD) ir diltiazemas (nuo 2,7 iki 1,5 NPD/TGD).



34 pav. AH gydyti skiriamų CCB (grupė C08) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

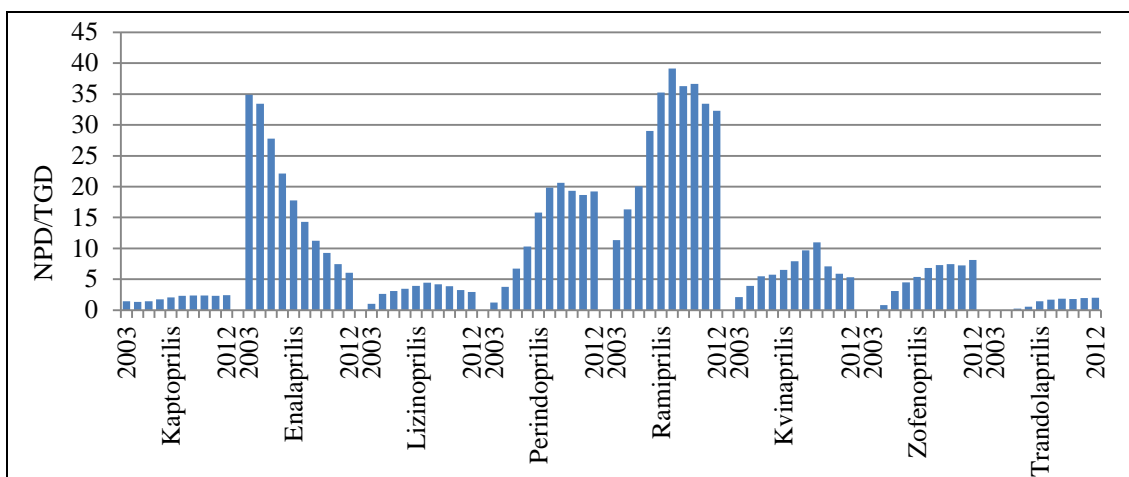
### 8.6.6. – RAS veikiančių vaistų (C09) vartojimas AH gydyti

Daugiau nei 95 proc. grynų AKFI ir daugiau nei 99 proc. grynų ARB ir sudėtinių vaistų su AKFI ir ARB yra skiriama AH gydyti (35 pav.).



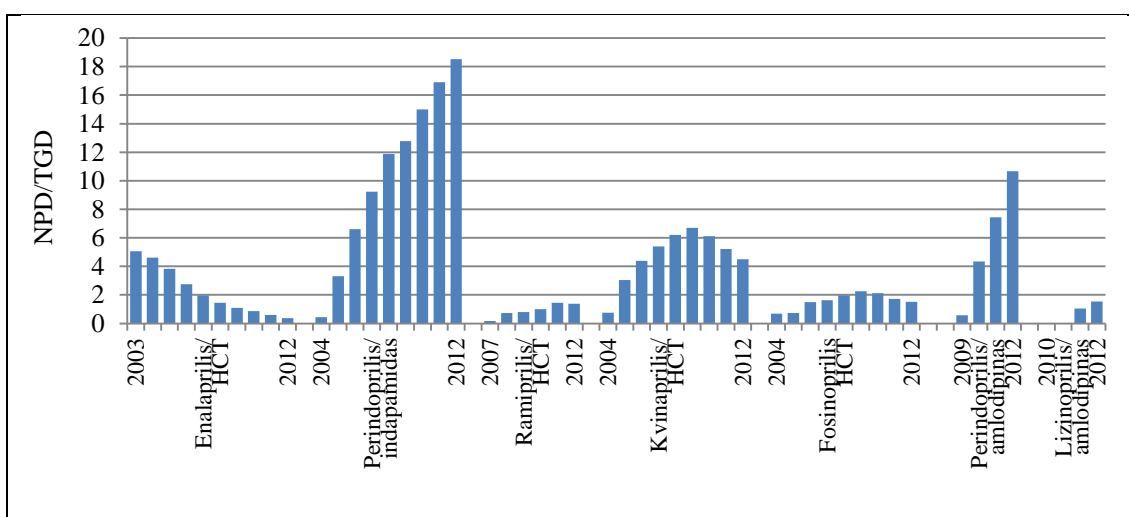
35 pav. AH gydyti skiriamų RAS sistemą veikiančių vaistų vartojimas, išreikštas NPD/TGD

Grynų AKFI, skiriamų AH gydyti, vartojimas vaizduojamas 36 paveiksle. Dažniausiai šiuo tikslu buvo skiriami ramiprilis (nuo 11,3 iki 32,3 NPD/TGD), perindoprilis (nuo 1,2 iki 11,2 NPD/TGD) ir enalaprilis (nuo 34,9 iki 6 NPD/TGD). Tyrimo laikotarpiu didėjo zofenoprilio (nuo 0,8 iki 8,1 NPD/TGD) ir kvinaprilio (nuo 2,1 iki 8,3 NPD/TGD) vartojimas.



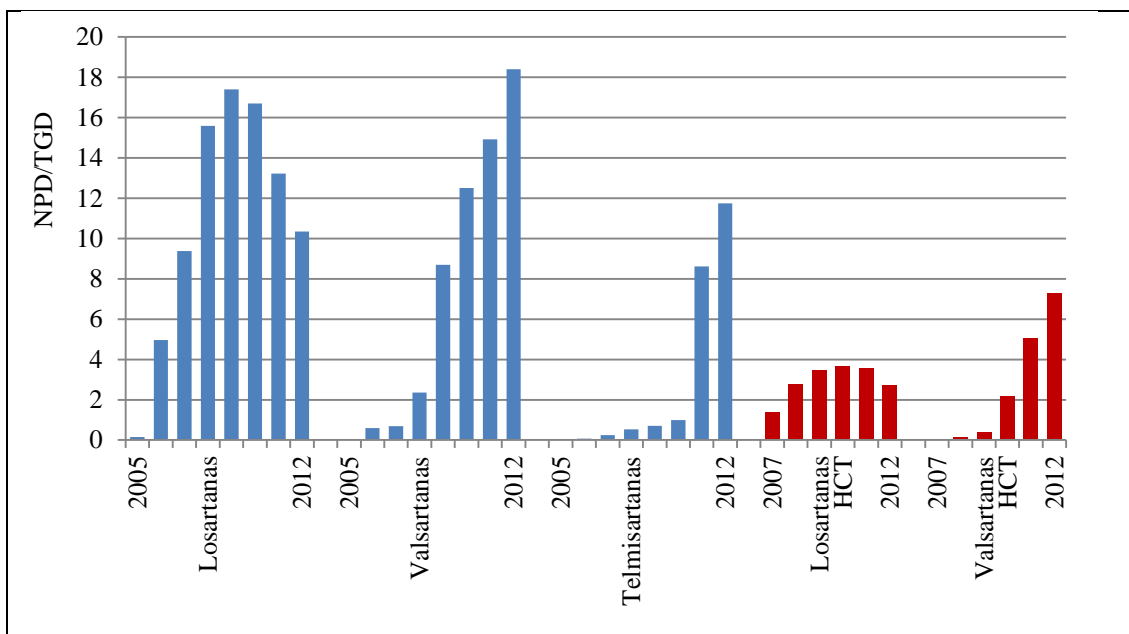
36 pav. AH gydymui skiriamų grynų AKFI (grupė C09A) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

Iš sudėtinių vaistų su AKFI dažniausiai AH gydyti buvo skiriamas perindoprilis su indapamidu – šio vaisto vartojimas didėjo nuo 0,4 iki 18,5 NPD/TGD. Kitų šios grupės vaistų vartojimas vaizduojamas 37 paveiksle.



37 pav. AH gydymui skiriamų sudėtinių vaistų su AKFI (grupė C09B) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

Pirmo rinkoje gryno ARB losartano vartojimas mažėjo, o daugiau vartota kitų ARB – valsartano (nuo 0,4 iki 18,4 NPD/TGD) ir telmisartano (nuo 0,1 iki 11,7 NPD/TGD) (38 pav.). Tokios pačios vartojimo tendencijos būdingos ir sudėtiniams su ARB vaistams.



38 pav. AH gydyti skiriamų grynų ARB (grupė C09C) ir sudėtinių vaistų su ARB (grupė C09D) vartojimas, išreikštas NPD/TGD

### 8.6.7. Dažniausiai vartojami ŠKSV AH gydyti

AH gydyti skiriamų ŠKSV vartojimo 90 proc. (DU 90%) sąrašė 2003 m. buvo 13 vaistų, o 2012 m. – jau 22 vaistai (25 lentelė). Daugiausiai suvartojamų vaistų sąrašė per visus 10 metų vyravo gryni AKFI. 2003–2005 m. populiariausias enalaprilis buvo pakeistas ramipriliu, kuris liko dažniausiai skiriamu ŠKSV 2006–2012 m., bei perindopriliu. Nuo 2008 m. šiame sąrašė atsirado nebivololis, kuris nuo 2010 m. buvo antroje vietoje (26 lentelė). Nuo 2008 m. į dažniausiai vartojamų vaistų sąrašą patenka gryni ARB – losartanas, kurį vėliau keičia valsartanas.

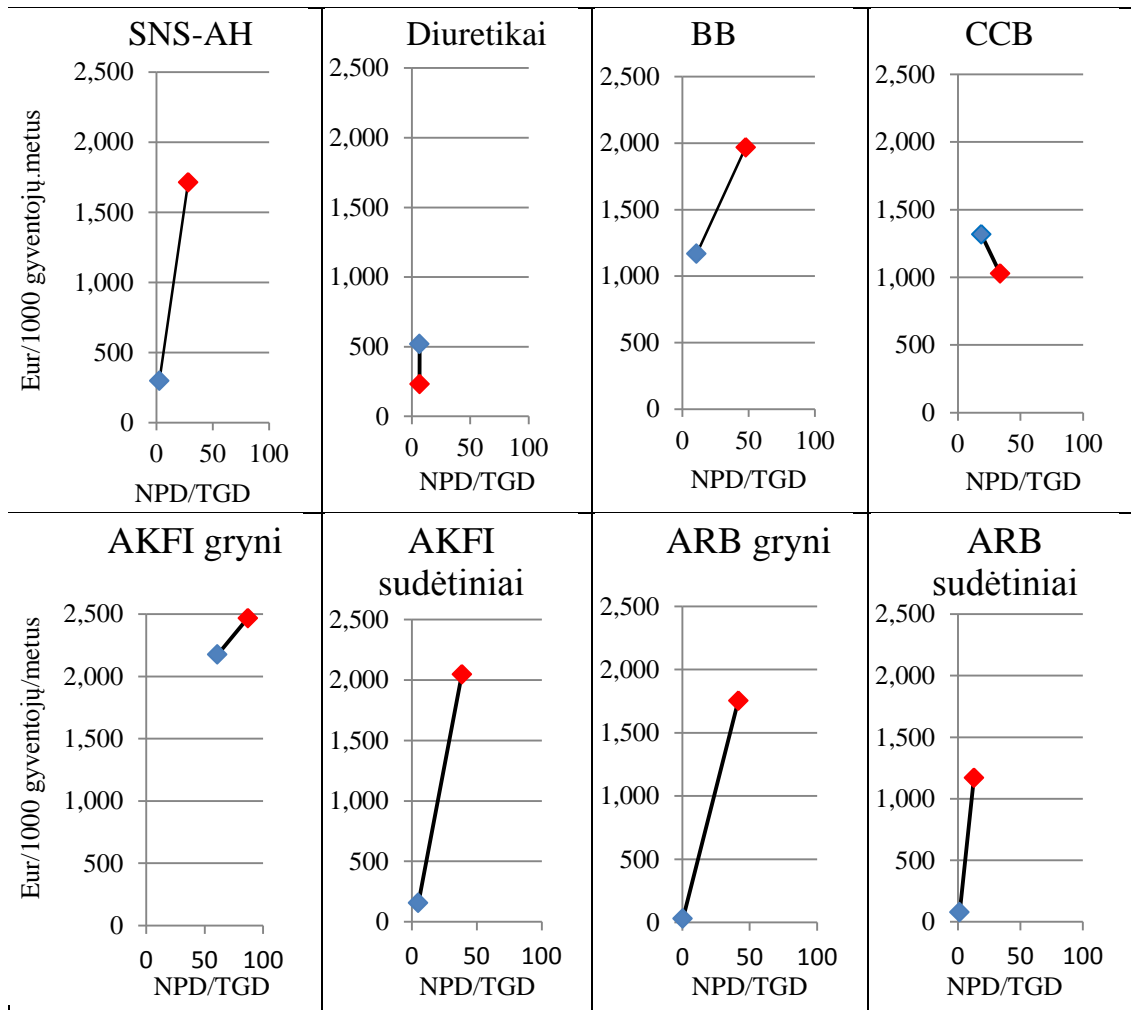
26 lentelė. AH gydyti skiriamų ŠKSV vartojimo, išreikšto NPD/TGD, 90 proc. (DU 90 %) sąrašas 2003 m. ir 2012 m.

Eilės Nr.	DU 90 % sąrašo vaistų pavadinimai 2003 m.	NPD/TGD	DU 90 % sąrašo vaistų pavadinimai 2012 m.	NPD/TGD
1.	Enalaprilis	34,89	Ramiprilis	32,30
2.	Ramiprilis	11,32	Nebivololis	28,02
3.	Fosinoprilis	8,17	Perindoprilis	19,20
4.	Amlodipinas	7,04	Perindoprilis/ indapamidas	18,52
5.	Indapamidas	6,05	Valsartanas	18,40
6.	Enalaprilis/HCT	5,06	Moksonidinas	16,02
7.	Metoprololis	4,60	Lerkanidipinas	14,77
8.	Lacidipinas	3,25	Metoprololis	14,62
9.	Nebivololis	2,95	Telmisartanas	11,74
10.	Nitrendipinas	2,86	Perindoprilis/amlodipinas	10,67
11.	Diltiazemas	2,74	Losartanas	10,35
12.	Betaksololis	2,45	Amlodipinas	9,71
13.	Kvinaprilis	2,11	Kvinaprilis	8,32
14.			Zofenoprilis	8,11
15.			Rilmenidinas	7,55
16.			Valsartanas/HCT	7,27
17.			Enalaprilis	6,04
18.			Lacidipinas	5,98
19.			Fosinoprilis	5,33
20.			Indapamidas	5,00
21.			Betaksololis	4,78
22.			Doksazosinas	4,54

#### 8.6.8. AH skiriamų ŠKSV kompensavimo išlaidų ir suvartojimo pokyčiai

Kompensavimo išlaidų kiekvienai ŠKSV grupei ir suvartojimo pokyčiai pateikti 39 paveiksle. Diuretikų suvartojimas nekito (nuo 6,66 iki 6,56 NPD/TGD), tačiau išlaidos kompensavimui sumažėjo daugiau nei 2 kartus (nuo 519,9 iki 223,5 Eur 1000 gyv.). Didėjant CCB suvartojimui nuo 18,6 iki 33,7 NPD/TGD kompensavimo išlaidų mažėjo nuo 1318,8 iki 1029,6 Eur 1000 gyv. Didėjant visų kitų grupių ŠKSV suvartojimui, kompensavimo išlaidos taip pat didėjo. Grynų AKFI suvartojimas (nuo 61 iki 86,9 NPD/TGD) ir kompensavimo išlaidos (nuo 2174,4 iki 2469 Eur 1000 gyv.) išliko didžiausios visą tiriamąjį laikotarpį. Labiausiai didėjo grynų ARB (nuo 30,1 iki 1754,2 Eur

1000 gyv.), sudėtinių vaistų su AKFI (nuo 156,4 iki 2047,5 Eur 1000 gyv.), SNS-AH (nuo 296,7 iki 1714,2 Eur 1000 gyv.) ir sudėtinių vaistų su ARB (nuo 76,8 iki 1171,3 Eur 1000 gyv.) kompensavimo išlaidos, didėjant jų vartojimui.

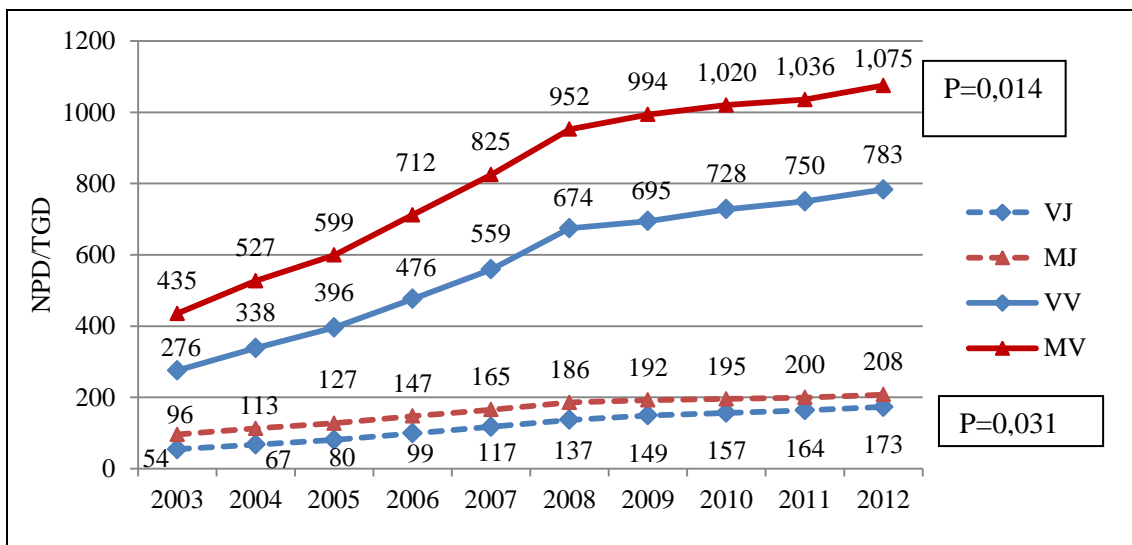


39 pav. ŠKSV suvartojimo, išreikšto NPD/TGD, ir kompensavimo išlaidų, išreikštų Eur 1000 gyventojų per metus, rodikliai 2003 m. (mėlyna spalva) ir 2012 m. (raudona spalva)

## 8.7. AH gydymo skirtumai, lyginant lyčių ir amžiaus grupes Lietuvoje 2003–2012 m.

### 8.7.1. Skirtingo amžiaus vyrų ir moterų grupių bendras ŠKSV suvartojimas AH gydyti

2003–2012 m. Lietuvoje buvo išrašyti 44 346 766 receptai suaugusių pacientų AH gydyti. ŠKSV suvartojimas didėjo kiekvienais metais visose tiriamosiose grupėse ( $p < 0,001$ ). MJ populiacijoje suvartojimas didesnis nei VJ ( $p = 0,031$ ). MV populiacijoje suvartojimas didesnis nei VV ( $p = 0,014$ ). ŠKSV suvartojimo didėjimas ryškesnis vyrų nei tokio pat amžiaus moterų populiacijoje: laikotarpio PP buvo MV=147 proc. vs. VV =184 proc. bei MJ =117 proc. vs. VJ=218 proc. ŠKSV vartojimo tendencijos pateikiamos 40 paveiksle.



40 pav. Bendras ŠKSV, skiriamų AH gydyti, suvartojimas, išreikštas NPD/TGD, skirtingose amžiaus ir lyčių grupėse

### 8.7.2. Skirtingų grupių ŠKSV suvartojimas AH gydyti skirtingo amžiaus vyrų ir moterų grupėse

Gryni AKFI buvo dažniausiai vartojami vaistai AH gydyti visose pacientų grupėse. Nustatytas didesnis grynų AKFI ( $p = 0,001$ ), CCB ( $p = 0,009$ )



ir grynų diuretikų ( $p < 0,001$ ) vartojimas MJ nei VJ populiacijoje. Taip pat registruotas didesnis grynų AKFI ( $p < 0,001$ ), CCB ( $p = 0,003$ ), BB ( $p = 0,039$ ), diuretikų ( $p < 0,001$ ) ir centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų ( $p = 0,009$ ) vartojimas MV nei VV populiacijoje. A-AB vartojimas buvo didesnis abiejose vyrų grupėse, palyginti su atitinkamo amžiaus moterų grupėmis ( $p < 0,001$ ). Vartojimo duomenys pateikiami 27 lentelėje.

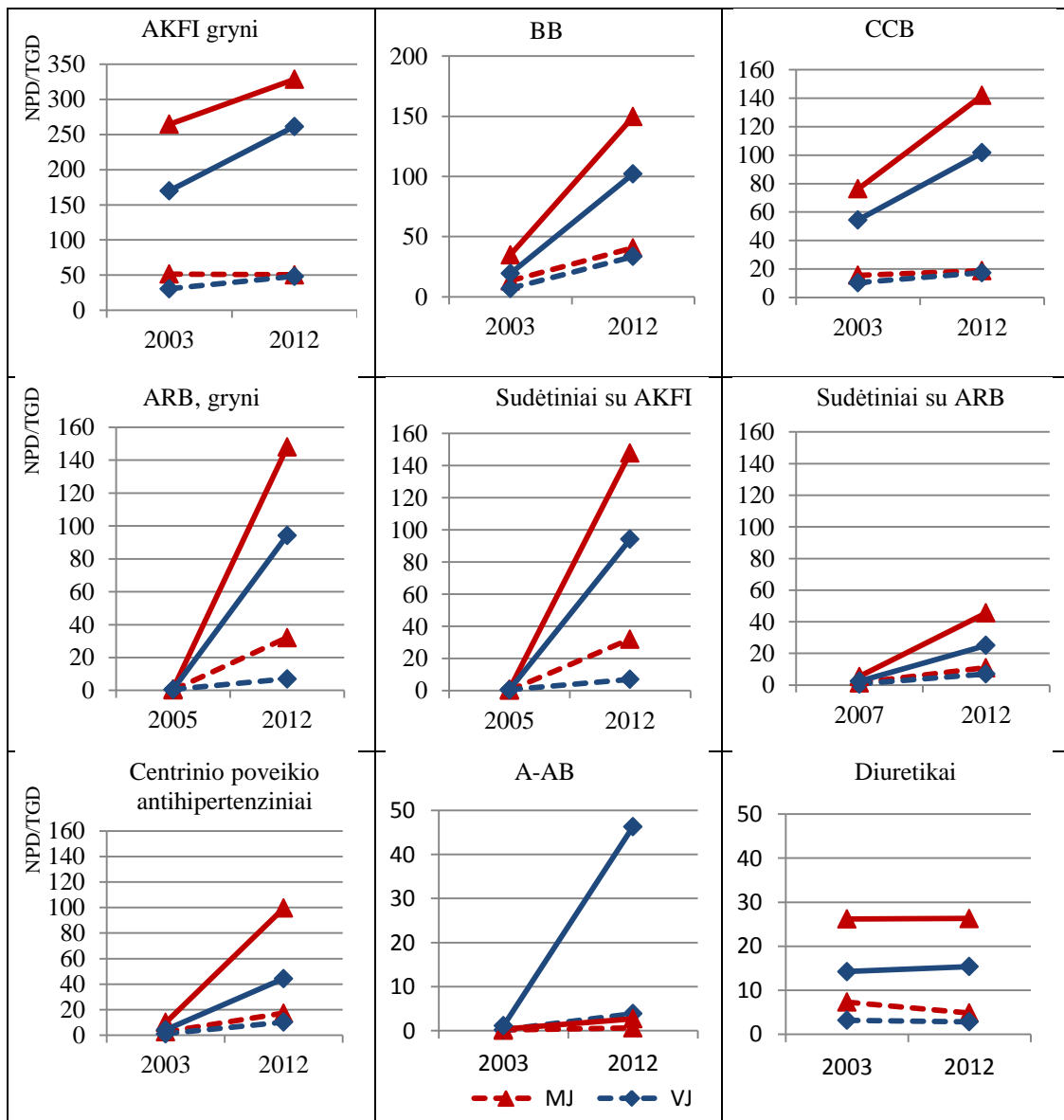
27 lentelė Skirtingų grupių ŠKSV, skiriamų AH gydyti, vartojimas, išreikštas NPD/TGD, skirtingose amžiaus ir lyties grupėse, 2003–2012 m.

Grupė	MJ	VJ	p vertė	MV	VV	p vertė
	Vidurkis (95 proc. PI)	Vidurkis (95 proc. PI)		Vidurkis (95 proc. PI)	Vidurkis (95 proc. PI)	
Centrinio pov. antihipertenziniai	10,7(7,2–10,8)	5,7 (3,5–7,9)	0,139	53,9 (32,2–75,6)	23,1(13,4–32,9)	0,009
Moksonidinas	7,1(5,2–9)	3,9 (2,6–5,2)	0,015	37,8 (24,6–51)	16,4 (10,4–22,3)	0,012
Rilmenidinas	3,5 (2,3–4,6)	1,8 (1,1–2,4)	0,026	15,5 (9,4–21,6)	6,6 (3,2–9,2)	0,022
A-AB	0,5 (0,3–0,6)	2,4 (1,5–3,4)	<,001	1,7 (1,1–2,3)	27,7 (15,8–39,6)	<,001
Doksazosinas	0,4 (0,3–0,6)	2,4 (1,5–2,2)	0,001	1,6 (1–2,2)	27,6 (17,2–38)	<,001
Diuretikai	7,2 (6,2–8,2)	3,5 (3,2– 3,8)	<,001	32 (29–35,1)	17,1 (15,6–18,7)	<,001
Indapamidas	6,4 (5,5–7,3)	3,1 (2,8–3,4)	<,001	27,9 (25–30,8)	14,2 (12,6–15,8)	<,001
Spirolaktonas	0,6 (0,4–0,7)	0,3 (0,2–0,4)	0,001	3,2 (2,4–4)	2,2 (1,6–2,9)	0,086
BB	28,3 (21,5–34,5)	20,5 (13,8–27,2)	0,081	95 (65–123,9)	59,9(39,3–80,6)	0,039
Metoprololis	8,6 (7,6–9,6)	4,7 (4–5,5)	<,001	41 (32,4–49,6)	25,7 (19,3–32,1)	0,012
Betaksololis	4,8 (4,4–5,3)	2,1 (2–2,3)	<,001	13,4 (11,7–15,2)	6,3 (5,6–7)	<,001
Nebivololis	14,4 (9,6–19,1)	13,4 (8,5–18,3)	0,788	38,4 (22,8–54)	26,9 (15,8–37,9)	0,253
CCB	20,7 (18,7–22,6)	16,7(14,2–19,1)	0,009	127,3(108,2–146,3)	91,8 (77,5–106,1)	0,003
Amlodipinas	7,6 (6,7–8,4)	7,4 (6,6–8,2)	0,746	38 (33,6–42,3)	35,6 (31,1–40)	0,460
Felodipinas	0,8 (0,5–1,1)	0,6 (0,4–0,8)	0,271	4,9 (3,8–6,1)	3,6 (2,8–4,4)	0,081
Nitrendipinas	0,6 (0,2–0,9)	0,4 (0,2–0,7)	0,541	6,5 (3,8–9,1)	4,9 (3–6,8)	0,352
Lacidipinas	3,9 (3,4–4,3)	2,6 (2,2–3)	<,001	28,7 (23,8–33,6)	17,1 (14,1–20,2)	<,001
Lerkanidipinas	5,4 (3,7–7,1)	4,2 (2,7–5,8)	0,341	34 (20,8–47,3)	21 (12,7–29,4)	0,124
Verapamilis	0,6 (0,5–0,7)	0,3 (0,2–0,4)	0,001	3 (2,4–3,7)	1,8 (1,3–2,2)	0,007
Diltiazemas	1,8 (1,7–2)	1,1 (1,1–1,2)	<,001	11,4 (10,6–12,1)	7,3 (6,9–7,6)	<,001
AKFI, gryni	59,1 (54,9–63,3)	46,8 (40,7–52,8)	0,001	357(320,4–393,6)	256,4(222,3–290,4)	<,001

Kaptoprilis	1,4 (1,3–1,5)	0,5 (0,5–0,6)	<,001	10,4 (9–11,7)	3,6 (3,2–4,1)	<,001
Enalaprilis	13,1 (7,3–18,9)	7,6 (4,7–10,6)	0,122	85,1 (54,9–115,3)	48,3 (30,6–66,1)	0,05
Lizinoprilis	2,7 (2,3–3,1)	1,9 (1,5–2,2)	0,01	12,5 (10,2–14,8)	7,5 (6–9,1)	0,003
Perindoprilis	8,6 (5,9–11,2)	8,9 (5,9–11,9)	0,886	48,2 (32,2–64,1)	43,2 (28,6–57,9)	0,661
Ramiprilis	16,5 (14–18,9)	14 (11,4–16,5)	0,181	122,9 (96,6–149,2)	94,8 (75–114,6)	0,113
Kvinaprilis	5,4 (4,3–6,6)	4,6 (3,6–5,6)	<,001	24,6 (18,3–31)	18,8 (13,8–23,9)	0,176
Fosinoprilis	5,8 (4,7–6,4)	4,5 (3,9–5,1)	0,071	29,3 (26,6–33,1)	22 (19,9–24)	0,001
Trandolaprilis	1 (0,6–1,4)	0,8 (0,4–1,2)	0,496	3,7 (2–5,3)	2,9 (1,6–4,2)	0,463
Spiraprilis	0,7 (0,5–1)	0,5 (0,4–0,6)	0,047	3 (2,1–3,8)	1,9 (1,4–2,4)	0,053
Zofenoprilis	4,3 (3,3–5,3)	3,9 (2,8–5,1)	0,646	18,8 (14–23,5)	14,8 (10,6–18,9)	0,256
Sudėtiniai vaistai su AKFI	18,5(11,9–25,1)	12,1(6,4–17,8)	0,113	73,6 (46,4–100,8)	45,5(26–65,1)	0,074
Enalaprilis/HCT	1,9 (0,9–3)	0,8 (0,4–1,2)	0,075	10,3 (5,7–14,9)	5,5 (3–7,9)	0,089
Perindoprilis/ indapamidas	10,4 (7–13,8)	6,6 (4,3–8,9)	0,105	33,9 (21,2–46,5)	20,3 (12,5–28,2)	0,114
Kvinaprilis/HCT	4 (3,1–4,9)	2,3 (1,8–2,9)	0,013	18,3 (13,7–22,9)	10,5 (7,9–13)	0,016
Fosinoprilis/HCT	1,3 (1–1,5)	0,8 (0,6–0,9)	0,008	6,2 (4,8–7,5)	3,8 (2,9–4,6)	0,014
Ramiprilis/HCT	0,8 (0,5–1)	0,4 (0,3–0,5)	0,081	3,6 (2,5–4,7)	2,1 (1,5–2,8)	0,119
Perindoprilis/ amlodipinas	3,8 (2,1–5,5)	4,8 (2,6–7)	0,132	17,3 (9,3–25,3)	16,2 (8,5–24)	0,905
Verapamilis/ trandolaprilis	1,9 (1,3–2,5)	1,4 (1–1,9)	0,567	5,8 (3,8–7,4)	3,9 (2,7–5,2)	0,454
ARB, grynai	16,2 (6,7–25,8)	11,3 (4,2–18,4)	0,355	70,6(26,7–114,5)	43,4 (15,6–71,1)	0,244
Losartanas	9,4 (6,3–12,5)	5,7 (3,7–7,7)	0,106	41,2 (27,1–55,4)	23,7 (15,5–32)	0,088
Valsartanas	5,8 (2,3–9,3)	4,4 (1,8–7,1)	0,601	25,9 (9,6–42,1)	16,6 (6,1–27)	0,415
Telmisartanas	2,3 (0,1–4,6)	1,9 (0,1–3,7)	0,819	9,4 (0,1–19)	6,5 (0,1–13,2)	0,672
Sudėtiniai vaistai su ARB	5,6 (1,7–9,3)	3,1 (0,6–5,7)	0,202	22,5 (6,6–38,4)	11,5(2,6–20,5)	0,154
Losartanas/HCT	2,8 (2,3–3,2)	1,2 (1–1,5)	0,003	11,3 (9,3–13,4)	5,2 (4,3–6,2)	0,005
Valsartanas/HCT	2,2 (0,6–3,4)	1,4 (0,4–2,4)	0,554	8,9 (2,3–15,6)	4,8 (1,2–8,5)	0,442
Bendras	162,9(134,3– 191,5)	119,7 (89,3–150,1)	0,031	810,9(648,6–973,3)	574 (436,8–711,2)	0,014

### **8.7.3. AH gydyti skiriamų ŠKSV vartojimo pokyčiai Lietuvoje 2003–2012 m.**

ŠKSV skiriamų AH gydyti vartojimo pokyčiai laiko atžvilgiu pateikiami 41 paveiksle. Grynų AKFI vartojimas buvo didžiausias visose amžiaus ir lyčių grupėse. Grynų AKFI vartojimas didėjo trijose tiriamosiose grupėse: VJ (PP=58 proc.,  $p=0,041$ ), MV (PP=24,2 proc.,  $p=0,002$ ) ir VV (PP=53,7 proc.,  $p<0,001$ ). MJ populiacijoje didėjo centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų ( $p<0,001$ ), BB ( $p<0,001$ ), grynų ARB ( $p<0,001$ ), sudėtinių vaistų su AKFI ( $p<0,001$ ) ir sudėtinių vaistų su ARB ( $p=0,003$ ) vartojimas. VJ populiacijoje nedidėjo tik diuretikų ( $p=0,87$ ) ir CCB ( $p=0,18$ ) vartojimas, o kitų vaistų grupių vartojimas didėjo ( $p<0,05$ ). Vyresnių pacientų grupėse pastebėtas visų grupių ŠKSV vartojimo didėjimas – beveik nekito grynų diuretikų vartojimas (MV PP=0,4 proc.,  $p=0,98$ ; VV PP=8,1 proc.,  $p=0,82$ ) ir labiausiai didėjo grynų ARB vartojimas (apie 150 kartų abiejose vyresnių pacientų grupėse).

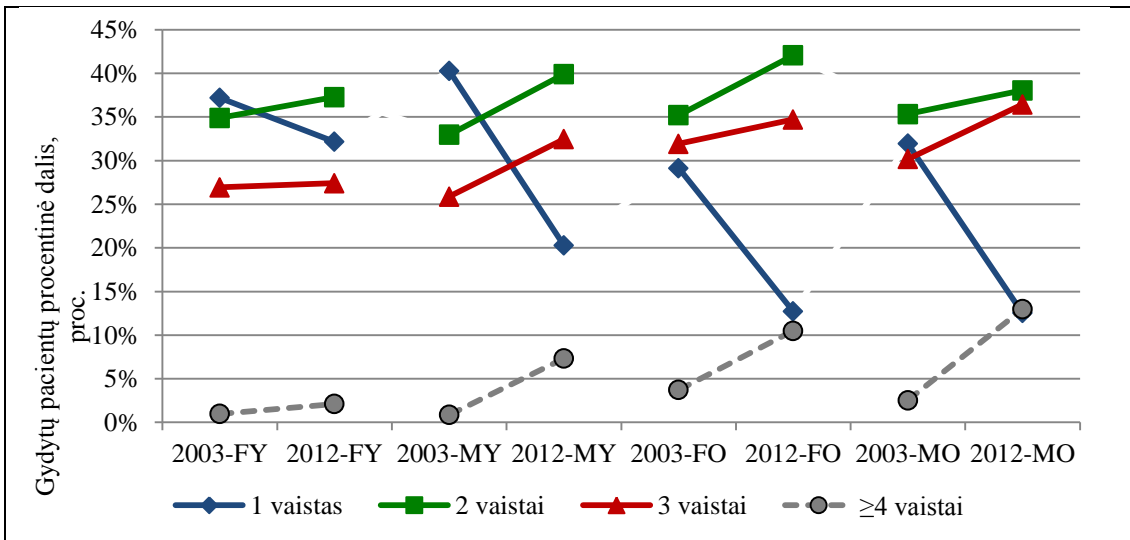


41 pav. ŠKSV, skiriamų AH gydyti, vartojimo pokyčiai laiko atžvilgiu skirtingose amžiaus ir lyčių grupėse

#### 8.7.4. Lyčių ir amžiaus skirtumai vertinant AH gydyti vartojamų vaistų kiekį

Lyginant vartojamų vaistų kiekį skirtingose amžiaus ir lyčių grupėse nustatytos tendencijos pateikiamos 42 paveiksle. Tyrimo metu monoterapijos dalis sumažėjo 2,5 karto vyresnių pacientų grupėse (MV – nuo 29,1 iki 12,7 proc., VV – nuo 32 iki 12,5 proc.,  $p < 0,001$ ) ir 2 kartus VJ grupėje (nuo 40,3 iki 20,3 proc.,  $p < 0,001$ ). Dviejų ir trijų vaistų vartojimas didėjo visose grupėse

( $p < 0,001$ ). Ypač daugėjo pacientų, vartojančių 4 ir daugiau vaistų: MJ (nuo 1 iki 2,1 proc.,  $p < 0,001$ ), VJ (0,9 iki 7,3 proc.,  $p < 0,001$ ), MV (nuo 3,7 iki 10,5 proc.,  $p < 0,001$ ) ir VV (nuo 2,5 iki 13 proc.,  $p < 0,001$ ). Monoterapijos dalis didesnė MJ nei VJ populiacijoje ( $p = 0,047$ ), bet daugiau VJ vartoja 3 ir  $\geq 4$  vaistus ( $p < 0,05$ ). Lyginant MV ir VV vartojamų vaistų kiekius, skirtumai neregistruoti (28 lentelė).



42 pav. Lyčių ir amžiaus skirtumai vertinant AH gydyti vartojamų vaistų kieki

28 lentelė. AH gydyti vartojamų vaistų kiekio skirtumai, lyginant skirtingos lyties to paties amžiaus grupes

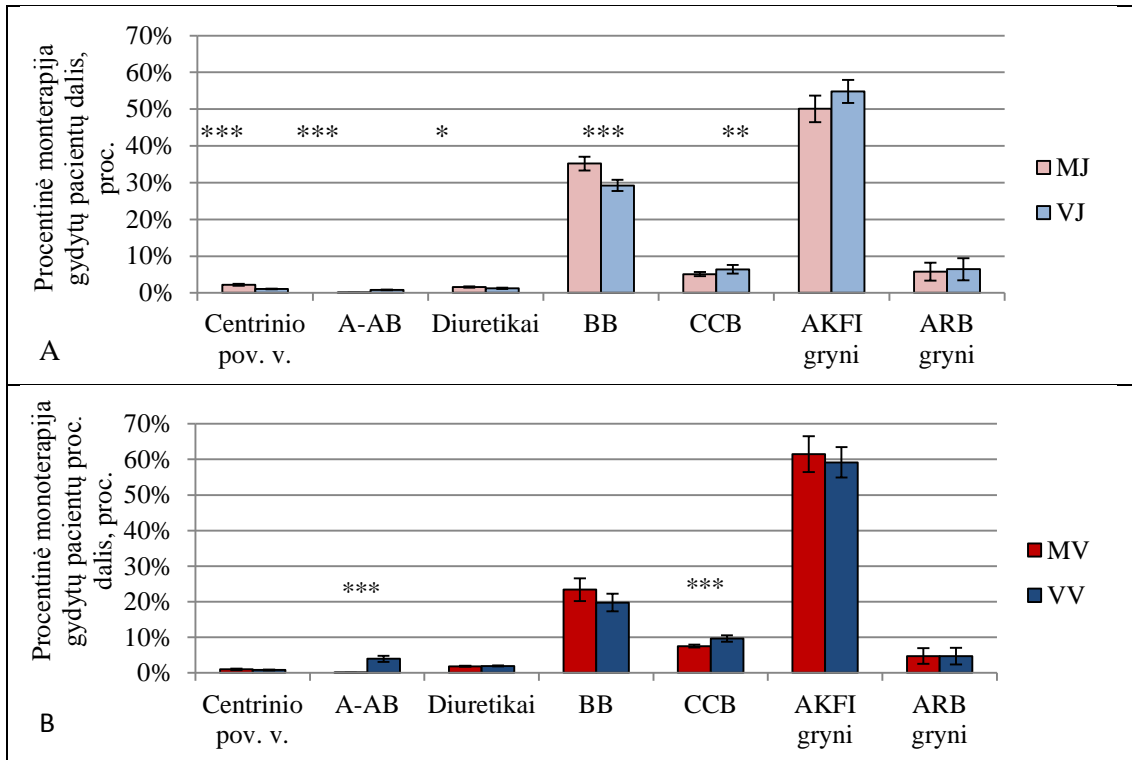
Pacientų grupė	MJ	VJ	p vertė	MV	VV	p vertė
	Vidurkis (95 proc. PI)	Vidurkis (95 proc. PI)		Vidurkis (95 proc. PI)	Vidurkis (95 proc. PI)	
1 vaistas	34,6 (33,6–35,7)	29,9 (25,1–34,8)	0,047	19,3 (15,3–23,2)	20,9 (16,3–25,6)	0,595
2 vaistai	36,7 (36,1–37,2)	37 (35,5–38,6)	0,680	39,1 (37,5–40,6)	38,5 (37,4–39,6)	0,573
3 vaistai	26,9 (26,6–27,3)	29 (27,3–30,7)	0,049	35,1 (33,9–36,3)	33,4 (31,8–34,9)	0,104
≥4 vaistai	1,6 (1,3–1,9)	4 (2,4–5,7)	0,018	6,6 (4,9–8,3)	7,2 (5–9,5)	0,682

### 8.7.5. Lyčių ir amžiaus skirtumai vertinant AH gydyti vartojamų ŠKSV grupes

AH monoterapijos atveju daugiau MJ nei VJ buvo gydoma centrinio poveikio antihipertenziniais vaistais, A-AB, diuretikais ir BB ( $p < 0,05$ ), bet

rečiau CCB ( $p=0,04$ ) ir A-AB ( $p<0,001$ ) (43 pav., A). AKFI ir ARB vartojimo dažnis nesiskyrė, lyginant jaunesnių pacientų grupes.

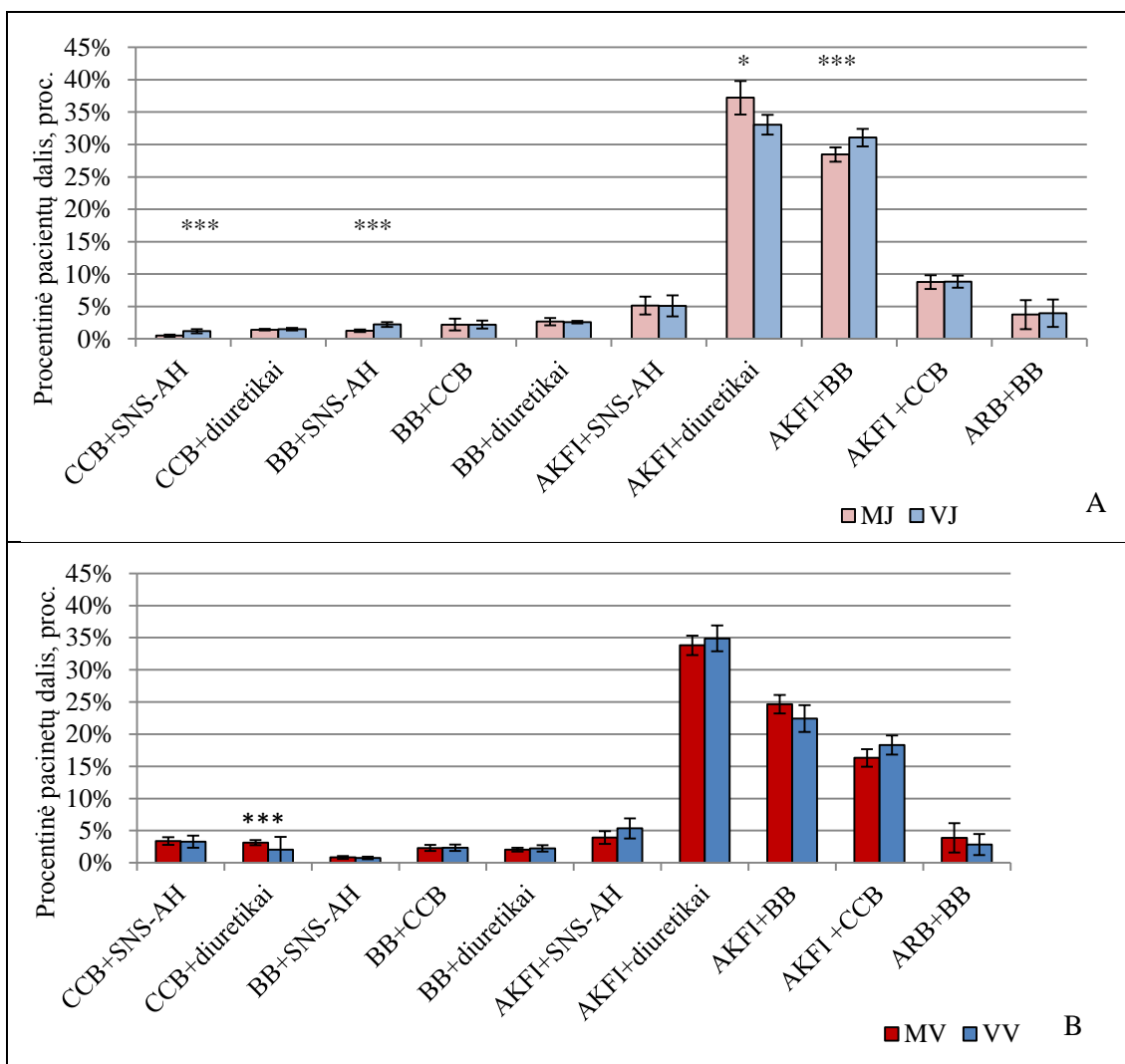
Lyginant vyresniųjų pacientų vaistų suvartojimą, daugiau VV nei MV vartojo CCB ir A-AB ( $p<0,001$ ) (43 pav., B).



43 pav. A – vaistų grupių, vartojamų monoterapijai, palyginimas tarp 18–64 m. moterų ir vyrų (procentinė dalis su 95 proc. PI); B – vaistų grupių, vartojamų monoterapijai, palyginimas tarp 65 m. ir vyresnių moterų ir vyrų (procentinė dalis su 95 proc. PI)

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p<0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p<0,01$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p<0,05$

Daugiau MJ nei VJ buvo gydomi AKFI ir diuretikų deriniu ( $p=0,02$ ). Dažniau VJ nei MJ buvo gydomi AKFI ir BB ( $p<0,001$ ), CCB ir SNS-AH ( $p<0,001$ ) bei BB ir SNS-AH ( $p<0,001$ ) deriniais (44 pav., A). Lyginant vyresniųjų pacientų gydymą, nustatyta, kad MV dažniau vartojo CCB ir diuretikų derinius ( $p<0,001$ ), kitų derinių vartojimo dažnis nesiskyrė (44 pav., B).



44 pav. A – AH gydyti vartojamų 2-jų vaistų derinių palyginimas tarp 18–64 m. moterų ir vyrų (procentinė dalis su 95 proc. PI); B – AH gydyti vartojamų 2-jų vaistų derinių palyginimas tarp 65 m. ir vyresnių moterų ir vyrų (procentinė dalis su 95proc. PI)

\*\*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,001$ , \*\* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,01$ , \* – kitimo laiko atžvilgiu  $p < 0,05$



## 8.8. AH gydymo pradžia – skirtumai tarp lyčių, amžiaus grupių ir tendencijos 2004–2012 m.

### 8.8.1. Naujai pradėtų gydyti nuo AH asmenų skaičiaus kitimas 2004–2012 m.

Asmenų, kuriems pirmą kartą diagnozuota AH ir išrašytas vaistas šiai ligai gydyti, absoliutus skaičius mažėjo nuo 81 736 asmenų (24,2 naujų vartotojų skaičius 1000 gyventojų per metus (NV/TGM)) 2004 m. iki 54 580 asmenų 2012 m. (18,27 NV/TGM), PP=-24,51 proc.,  $p<0,001$ ). Naujų vartotojų skaičius mažėjo: moterų nuo 26,1 iki 17,56 NV/TGM (PP=-37,72 proc.,  $p<0,001$ ), vyrų nuo 22,03 iki 18,88 NV/TGM (PP=-13,31 proc.,  $p<0,001$ ). Tyrimo laikotarpiu moterų procentinė dalis tarp naujų vartotojų sumažėjo nuo 57,59 iki 51,84 proc. (PP= -9,99 proc.,  $p<0,001$ ) (29 lentelė).

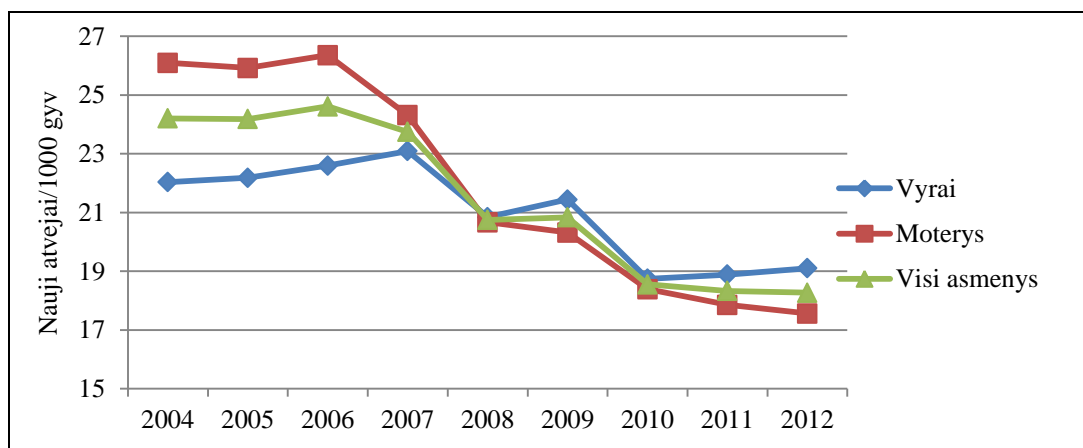
29 lentelė. Naujai diagnozuotų atvejų skaičius ir naujai pradėjusių vartoti antihipertenzinius vaistus asmenų skaičius, tenkantis 1000-iui gyventojų – bendras, moterys ir vyrai 2004–2012 m.

NV/TGM – naujai diagnozuotų atvejų skaičius 1000-iui gyventojų

\*\*\* –  $p<0,001$ , \*\* –  $p<0,01$ , \* –  $p<0,05$

Metai	Viso asmenų	NV/TGM-bendras	P vertė	Moterys	NV/TGM moterys	p vertė	Vyrai	NV/TGM vyrai	p vertė	Moterų procentinė dalis
2004	81 736	24,20		47 075	26,10		34 661	22,03		57,59
2005	80 344	24,18	0,86	46 063	25,92	0,29	34 281	22,18	0,37	57,33
2006	80 483	24,61	***	46 191	26,36	0,09	34 292	22,60	*	57,39
2007	76 735	23,75	***	42 165	24,32	***	34 570	23,09	**	54,95
2008	66 360	20,75	***	35 504	20,67	***	30 856	20,84	***	53,50
2009	65 902	20,84	0,44	34 559	20,32	*	31 343	21,44	***	52,44
2010	57 452	18,55	***	30 679	18,39	***	26 773	18,74	***	53,40
2011	55 501	18,33	*	29 151	17,85	***	26 350	18,88	0,37	52,52
2012	54 580	18,27	*	28 294	17,56	*	26 286	19,10	0,23	51,84
PP		-24,51			-37,72			-13,31		-9,99

Naujų vartotojų skaičiaus pokyčių tendencijos parodytos 45 paveiksle.



45 pav. Naujų AH vaistų vartotojų skaičiaus 1000-iui gyventojų per metus kitimo tendencijos 2004–2012 m.

NV/TGM didėjo trijose amžiaus grupėse: 18–29 m. grupėje (2,77–4,37 NV/TGM,  $p < 0,001$ ), 30–39 m. grupėje (9,29–13,05 NV/TGM,  $p < 0,001$ ) ir 40–49 m. grupėje (24,33–28,57 NV/TGM,  $p < 0,001$ ). Vyresnių nei 50 asmenų grupėse naujų atvejų dažnis mažėjo (30 lentelė).

30 lentelė. Naujai pradėjusių vartoti antihipertenzinius vaistus asmenų skaičius, tenkantis 1000-iui gyventojų, pagal amžiaus grupes 2004–2012 m.

\*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$

Metai	1 grupė 18–29 m.	2 grupė 30–39 m.	3 grupė 40–49 m.	4 grupė 50–59 m.	5 grupė 60–69 m.	6 grupė 70–79 m.	7 grupė ≥ 80 m.
2004	2,77	9,29	24,33	48,51	61,86	66,66	64,40
2005	3,27	11,09	27,52	50,29	58,10	57,40	53,87
2006	3,73	12,41	30,18	52,26	55,64	53,15	47,18
2007	4,30	13,49	31,98	50,32	50,99	45,06	39,28
2008	4,25	12,43	29,21	44,48	42,24	35,88	31,45
2009	4,51	13,70	30,70	44,36	40,83	32,91	27,31
2010	4,15	12,08	27,11	39,47	36,08	27,83	22,52
2011	4,16	12,95	27,72	38,68	33,77	25,61	19,06
2012	4,37	13,05	28,57	38,33	32,97	23,63	16,91
P vertė	***	***	***	***	***	***	***

NV/TGM didėjo trijose jauniausių pacientų grupėse ir buvo didesnis jaunų vyrų grupėse: didžiausias PP registruota jauniausių pacientų grupėse (1 grupės moterų PP=66,5 proc., vyrų PP=52,6 proc.). Pacientų, vyresnių nei

50 metų, grupėse naujų atvejų dažnis mažėjo. Duomenys pateikiami 31 lentelėje.

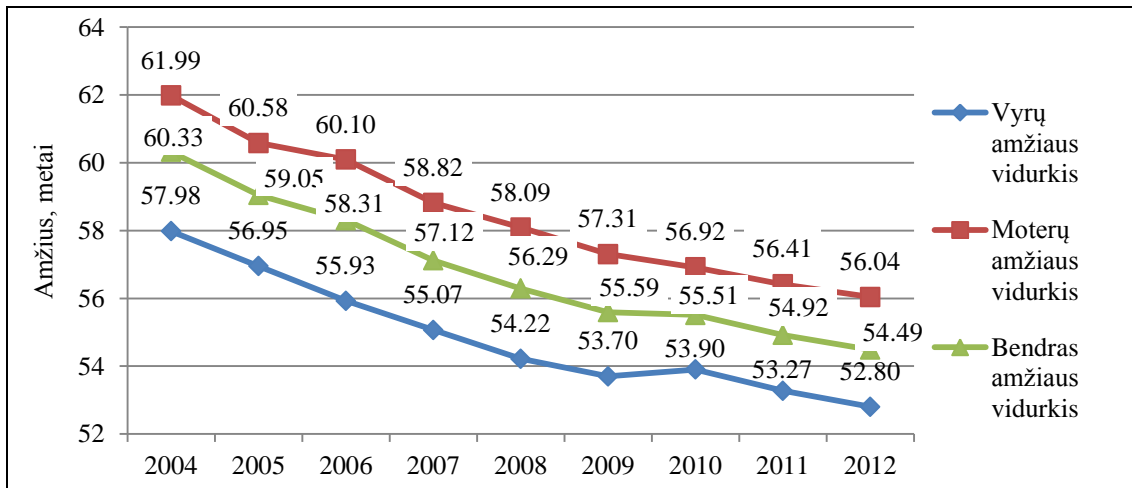
31 lentelė. Naujai pradėjusių vartoti antihipertenzinius vaistus moterų ir vyrų skaičius, tenkantis 1000-iui gyventojų, pagal amžiaus grupes 2004–2012 m.

\*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \* –  $p < 0,05$

Grupė	Lytis	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	PP	P-vertė
18–29	M	1,66	2,09	2,28	2,61	2,61	2,85	2,76	2,85	2,77	66,5	***
	V	3,86	4,42	5,14	5,95	5,85	6,13	5,49	5,42	5,90	52,6	
30–39	M	7,67	9,38	10,67	11,35	10,23	10,90	10,07	10,69	10,63	38,5	***
	V	10,95	12,86	14,23	15,71	14,71	16,59	14,16	15,28	15,55	41,9	
40–49	M	24,23	28,38	31,41	31,99	28,42	29,58	27,29	26,57	26,90	11	***
	V	24,44	26,59	28,86	31,97	30,06	31,90	26,93	28,96	30,43	24,5	
50–59	M	49,84	52,73	54,74	51,09	44,30	43,87	40,20	38,81	38,38	-23	0,87
	V	46,91	47,35	49,30	49,40	44,69	44,95	38,61	38,54	38,33	-18,3	
60–69	M	61,64	57,99	55,55	48,88	40,19	37,94	33,70	32,10	30,59	-50,4	***
	V	62,18	58,26	55,77	54,06	45,22	45,05	39,54	36,20	36,50	-41,3	
70–79	M	64,31	54,01	51,66	42,18	32,21	29,19	24,16	22,06	20,65	-67,9	***
	V	62,18	58,26	55,77	54,06	45,22	45,05	39,54	36,20	36,50	-41,3	
>80	M	61,49	51,69	45,36	36,89	29,14	24,64	19,71	16,50	14,89	-75,8	***
	V	72,74	60,26	52,60	46,39	38,21	35,04	30,48	26,24	22,52	-69	

### 8.8.2. Vyrų ir moterų amžius, kai išrašomas pirmas vaistas AH gydyti, ir kitimo tendencijos

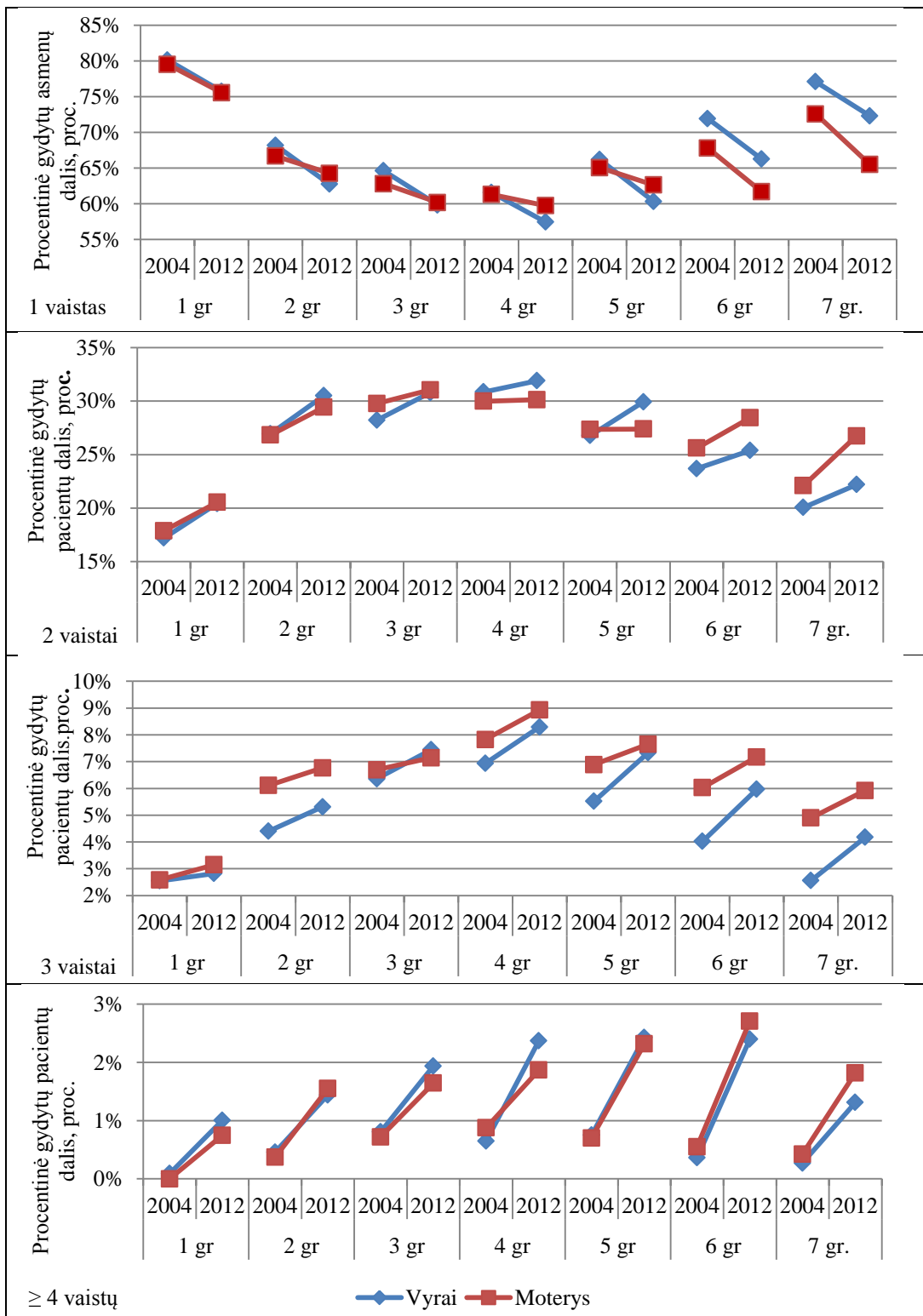
Naujai gydyti pradėtų asmenų amžius mažėjo kiekvienais metais – bendras amžiaus vidurkis sumažėjo nuo 60,3 metų 2004 m. iki 54,5 metų 2012 m. Tiriamuoju laikotarpiu naujai pradėtų gydyti pacientų amžius mažėjo kiekvienais metais – moterų amžiaus vidurkis sumažėjo nuo 62 metų iki 56 metų ( $p < 0,001$ ), vyrų – nuo 58 metų iki 52,8 metų ( $p < 0,001$ ) (46 pav.).



46 pav. Vyrų ir moterų amžiaus vidurkis, kai išrašomas pirmas vaistas AH gydyti, ir kitimo tendencijos

### 8.8.3. Monoterapijos, dviejų vaistų, trijų vaistų ir keturių bei daugiau vaistų skyrimas AH gydymo pradžioje

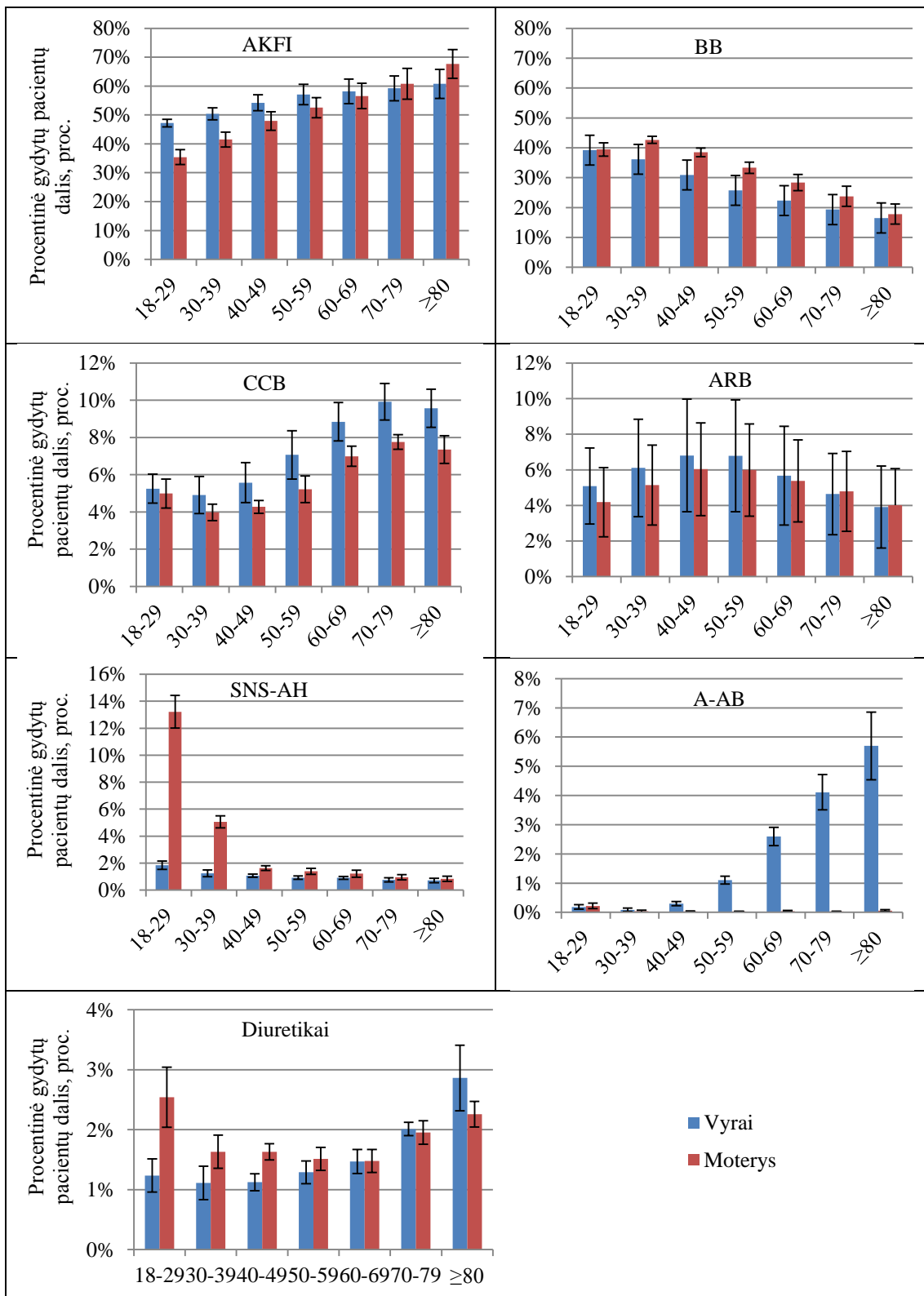
Monoterapija buvo dažniausiai naudojamas būdas AH gydymui pradėti visose amžiaus ir lyčių grupėse. Dažniausiai vienu vaistu gydymas buvo pradedamas šiose pacientų grupėse: 18–29 m. vyrams (nuo 80,2 iki 77,1 proc.), 18–29 m. moterims (nuo 79,5 iki 75,6 proc.) ir vyresniems nei 80 m. amžiaus vyrams (nuo 77,1 iki 72,3 proc.) ir moterims (nuo 72,3 iki 65,5 proc.). Statistinis patikimumas lyginant monoterapijos dažnį tarp lyčių ( $p < 0,05$ ) gautas tik vyresnių pacientų grupėse. Monoterapija pradėtų gydytų pacientų procentinė dalis mažėjo tyrimo metu visose amžiaus grupėse (PP nuo -2,6 iki -9,7 proc.). Gydymo dviem vaistais procentinė dalis didėjo visose amžiaus ir lyčių grupėse. Dažniausiai dviem vaistais gydymas buvo pradedamas 40–49 m. ir 50–59 m. abiejų lyčių pacientų grupėse. Dažniausiai trys vaistai buvo skiriami 50–59 m. amžiaus vyrams (nuo 6,9 iki 8,3 proc.) ir moterims (nuo 7,8 iki 8,9 proc.). Gydymo 4 vaistais procentinė dalis didėjo visose grupėse (47 pav.). Skirtumo tarp lyčių dviejų, trijų bei keturių ir daugiau vaistų grupėse nepastebėta ( $p > 0,05$ ).



47 pav. Vieno, dviejų, trijų bei keturių ir daugiau vaistų skyrimas AH gydymo pradžioje, išreikštas gydytų pacientų procentine dalimi skirtingose amžiaus ir lyties grupėse 2004–2012 m.

#### **8.8.4. Lyčių ir amžiaus skirtumai pradedant gydyti AH vienu vaistu**

Dažniausiai pacientai pradedami gydyti AKFI visose amžiaus ir lyties grupėse, išskyrus 18–29 m. moteris, kurioms dažniausiai gydymas pradedamas BB (48 pav.). Antra pagal dažnumą vaistų grupė – BB visų grupių asmenims. Centrinę nervų sistemą veikiančių vaistų suvartojimas yra didelis jaunų moterų grupėse dėl metildopos vartojimo, kuris skirtas su nėštumu susijusiai AH gydyti. Nustatytas A-AB vartojimo monoterapijai procentinės pacientų dalies didėjimas vyrų nuo 50 m. populiacijoje.



48 pav. Vaistų skyrimas pagal ATC grupes monoterapijai AH gydymo pradžioje moterų, vyrų ir skirtingų amžiaus grupėse

### 8.8.5. Dažniausiai monoterapijai skiriami vaistai

2004 m. pirmos eilės vaistai 18–29 m. ir 30–39 m. moterims buvo metoprololis ir enalaprilis. Visose kitose amžiaus ir lyties grupėse pirmos eilės vaistas buvo enalaprilis. 2012 m. didėjo zofenoprilio, perindoprilio ir ramiprilio skyrimas, pakeičiant enalaprilį. Dažniausiai skiriamų vaistų sąrašė beveik visose grupėse buvo trys AKFI ir su BB vaistai. Išimtyms – 18–39 m. moterys, kurioms buvo skiriama metildopa, ir >80 m. vyrai, kuriems buvo dažnai skiriamas doksazosinas (32 lentelė, 33 lentelė).

32 lentelė. Dažniausiai monoterapijai skiriami vaistai AH gydymo pradžioje skirtingo amžiaus moterims 2004 m. ir 2012 m.

Moterys 2004 m.						
18–29 m.	30–39 m.	40–49 m.	50–59 m.	60–69 m.	70–79 m.	≥ 80 m.
Metoprololis 24,7 proc.	Metoprololis 32,3 proc.	Enalaprilis 35,2 proc.	Enalaprilis 36,3 proc.	Enalaprilis 39,3 proc.	Enalaprilis 36,3 proc.	Enalaprilis 41,7 proc.
Enalaprilis 22,2 proc.	Enalaprilis 30,5 proc.	Metoprololis 28,8 proc.	Metoprololis 23,5 proc.	Metoprololis 20,1 proc.	Metoprololis 23,5 proc.	Ramiprilis 19,4 proc.
Metildopa 16,8 proc.	Nebivololis 6,2 proc.	Nebivololis 4,7 proc.	Ramiprilis 7,1 proc.	Ramiprilis 9,6 proc.	Ramiprilis 7,1 proc.	Metoprololis 9,2 proc.
Nebivololis 4,9 proc.	Ramiprilis 3,7 proc.	Ramiprilis 4,6 proc.	Perindoprilis 3,5 proc.	Perindoprilis 4,4 proc.	Perindoprilis 3,5 proc.	Perindoprilis 5,8 proc.
Ramiprilis 4,6 proc.	Metildopa 3,3 proc.	Perindoprilis 2,8 proc.	Nebivololis 3,1 proc.	Amlodipinas 3,4 proc.	Nebivololis 3,1 proc.	Kaptoprilis 3,9 proc.
Moterys 2012 m.						
18–29 m.	30–39 m.	40–49 m.	50–59 m.	60–69 m.	70–79 m.	≥ 80 m.
Nebivololis 21 proc.	Nebivololis 22,8 proc.	Nebivololis 20,7 proc.	Nebivololis 19,4 proc.	Metoprololis 18,4 proc.	Metoprololis 18,1 proc.	Ramiprilis 21,7 proc.
Metoprololis 20,2 proc.	Metoprololis 19,7 proc.	Metoprololis 18,1 proc.	Metoprololis 15,9 proc.	Zofenoprilis 16,9 proc.	Ramiprilis 14,5 proc.	Metoprololis 15,9 proc.
Metildopa 10,1 proc.	Zofenoprilis 10,3 proc.	Zofenoprilis 12,4 proc.	Zofenoprilis 13 proc.	Nebivololis 14,6 proc.	Perindoprilis 11,4 proc.	Perindoprilis 11,5 proc.
Zofenoprilis 9,2 proc.	Perindoprilis 8,8 proc.	Perindoprilis 10,3 proc.	Perindoprilis 11,5 proc.	Perindoprilis 11,8 proc.	Nebivololis 11,3 proc.	Zofenoprilis 8,3 proc.
Perindoprilis 6,3 proc.	Ramiprilis 5,1 proc.	Ramiprilis 8 proc.	Ramiprilis 9,2 proc.	Ramiprilis 10,6 proc.	Zofenoprilis 11 proc.	Nebivololis 7 proc.



33 lentelė. Dažniausiai monoterapijai skiriami vaistai AH gydymo pradžioje skirtingo amžiaus vyrams 2004 m. ir 2012 m.

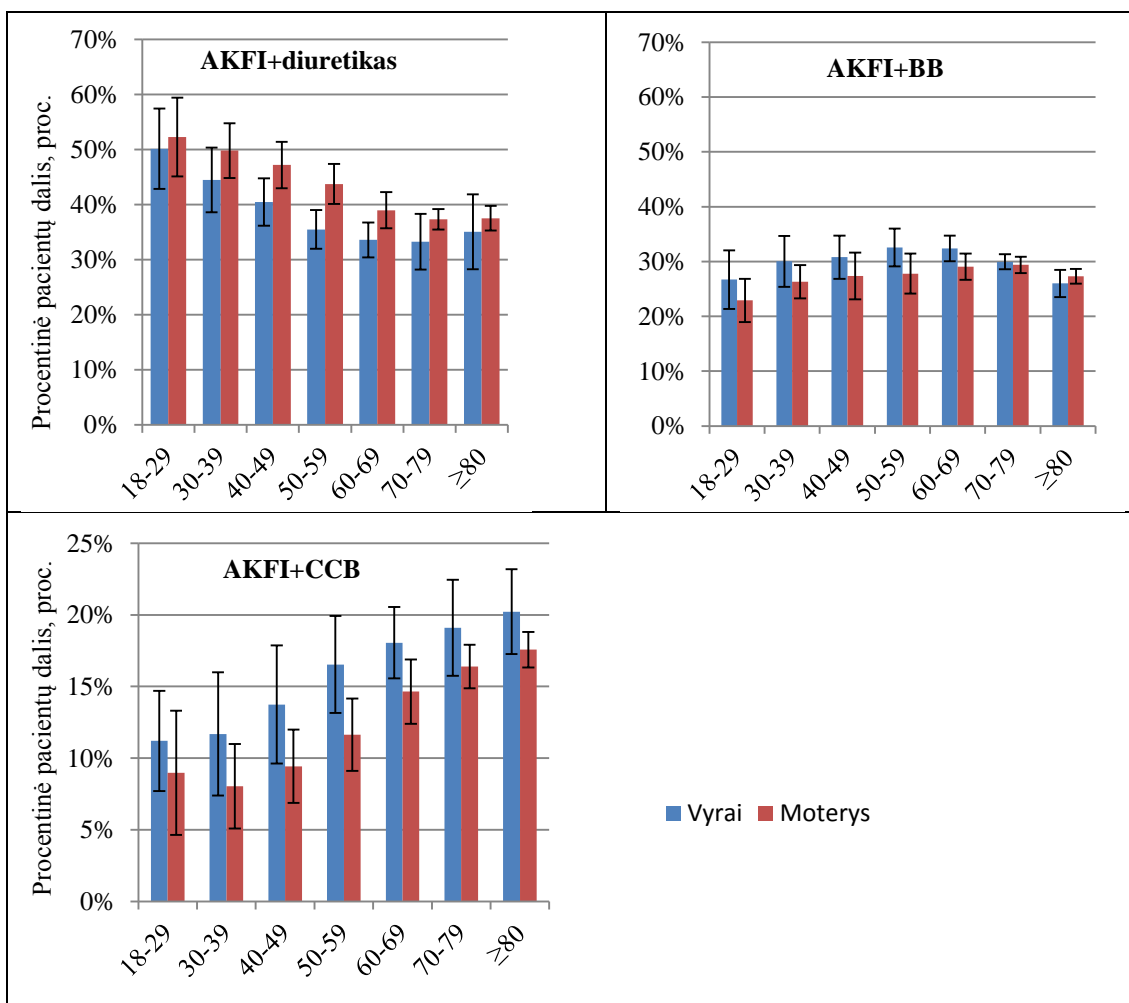
Vyrai 2004 m.						
18–29 m.	30–39 m.	40–49 m.	50–59 m.	60–69 m.	70–79 m.	≥ 80 m.
Enalaprilis 23,4 proc.	Enalaprilis 27,8 proc.	Enalaprilis 28 proc.	Enalaprilis 30,4 proc.	Enalaprilis 30,6 proc.	Enalaprilis 29 proc.	Enalaprilis 26,4 proc.
Metoprololis 19,3 proc.	Nebivololis 18 proc.	Metoprololis 17,6 proc.	Metoprololis 15,9 proc.	Metoprololis 14,3 proc.	Ramiprilis 15,3 proc.	Ramiprilis 20,6 proc.
Nebivololis 19,3 proc.	Metoprololis 16,1 proc.	Nebivololis 13,2 proc.	Ramiprilis 9,2 proc.	Ramiprilis 12 proc.	Metoprololis 13,2 proc.	Metoprololis 9,7 proc.
Fosinoprilis 6 proc.	Ramiprilis 5,9 proc.	Ramiprilis 6,8 proc.	Perindoprilis 6,5 proc.	Perindoprilis 7 proc.	Perindoprilis 7,7 proc.	Perindoprilis 9,3 proc.
Ramiprilis 5,5 proc.	Perindoprilis 4,4 proc.	Perindoprilis 5,7 proc.	Nebivololis 6,3 proc.	Fosinoprilis 4,5 proc.	Fosinoprilis 4,1 proc.	Kaptoprilis 6,8 proc.
Vyrai 2012 m.						
18–29 m.	30–39 m.	40–49 m.	50–59 m.	60–69 m.	70–79 m.	≥ 80 m.
Nebivololis 28,2 proc.	Nebivololis 29,8 proc.	Nebivololis 23,7 proc.	Nebivololis 18,1 proc.	Metoprololis 14,7 proc.	Metoprololis 16,5 proc.	Ramiprilis 16,5 proc.
Perindoprilis 12,8 proc.	Zofenoprilis 13,9 proc.	Zofenoprilis 15,2 proc.	Zofenoprilis 15,7 proc.	Nebivololis 12,5 proc.	Ramiprilis 15,8 proc.	Metoprololis 15,6 proc.
Zofenoprilis 12,8 proc.	Perindoprilis 12,7 proc.	Perindoprilis 13,2 proc.	Perindoprilis 12,7 proc.	Perindoprilis 13 proc.	Perindoprilis 12,7proc.	Perindoprilis 11,6 proc.
Metoprololis 10 proc.	Ramiprilis 7,5 proc.	Ramiprilis 9,6 proc.	Metoprololis 10,9 proc.	Ramiprilis 13,1 proc.	Zofenoprilis 11,4 proc.	Zofenoprilis 11,2 proc.
Ramiprilis 7,1 proc.	Metoprololis 6,5 proc.	Metoprololis 8,4 proc.	Ramiprilis 9,2 proc.	Zofenoprilis 12 proc.	Nebivololis 8,1 proc.	Doksazosinas 7,4 proc.

### 8.8.6. Lyčių ir amžiaus skirtumai pradedant gydyti AH dviem vaistais

Dviejų vaistų terapijos grupėje dažniausiai AH gydymas pradėtas AKFI ir diuretikų deriniu: >50 proc. 18–29 m. amžiaus žmonių pradėti taip gydyti, jei buvo pasirenkama dviejų vaistų terapija (49 pav.). Didėjant amžiui, šio derinio procentinė dalis mažėjo iki 30–40 proc.

Antras pagal dažnį derinys buvo AKFI ir BB, kuris buvo skiriamas apie 30 proc. visų pacientų, gaunančių dviejų vaistų terapiją.

Trečias pagal dažnį derinys – AKFI+CCB, kurios skyrimo dažnis didėjo didėjant amžiui: jaunų pacientų grupėse sudarė 10–12 proc., vyresnių – 15–20 proc.



49 pav. Dažniausiai skiriami dviejų vaistų deriniai AH gydymo pradžioje moterų, vyrų ir skirtingo amžiaus grupėse

Tyrimo pradžioje 2004 m. dažniausiai visose tiriamosiose grupėse vartoti šie vaistų deriniai:

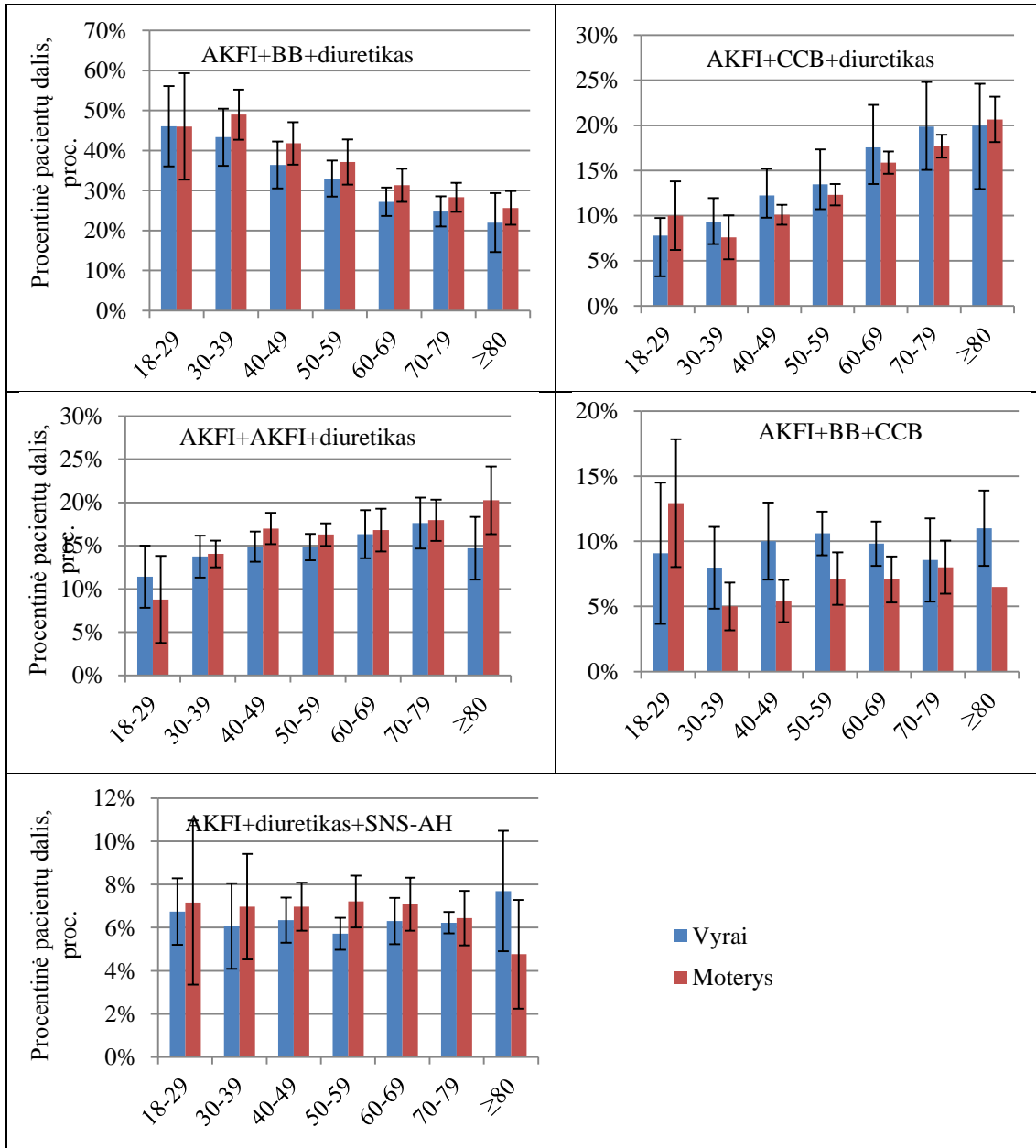
1. Enalaprilis + HCT
2. Enalaprilis + metoprololis
3. Perindoprilis + indapamidas

2012 m. dažniausiai visose tiriamosiose grupėse vartoti šie vaistų deriniai:

1. Perindoprilis + indapamidas
2. Perindoprilis + amlodipinas
3. Zofenoprilis + nebivololis

### 8.8.7. Lyčių ir amžiaus skirtumai pradedant gydyti AH trimis vaistais

Dažniausiai vartotas trijų vaistų derinys gydymo pradžioje buvo AKFI + BB + diuretikas, kuris dažniau buvo skiriamas jaunesniems pacientams. Antras pagal dažnį derinys buvo AKFI + CCB + diuretikas, dažniau skiriamas vyresniems pacientams. Kiti deriniai ir jų vartojimo dažnis pateikiami 50 paveiksle.



50 pav. Dažniausiai skiriami trijų vaistų deriniai AH gydymo pradžioje moterų, vyrų ir skirtingo amžiaus grupėse

Tyrimo pradžioje 2004 m. dažniausiai visose tiriamosiose grupėse vartoti šie deriniai:

1. Enalaprilis/HCT (FIX-D) + metoprololis
2. Enalaprilis/HCT (FIX-D) + enalaprilis
3. Enalaprilis + metoprololis + amlodipinas

2012 m. dažniausiai visose tiriamosiose grupėse vartoti šie deriniai:

1. Perindoprilis/indapamidas (FIX-D) + nebivololis.
2. Perindoprilis/indapamidas (FIX-D) + metoprololis.
3. Perindoprilis/indapamidas (FIX-D) + rilmenidinas 18–39 m. gr.

arba

perindoprilis/amlodipinas (FIX-D) + nebivololis 40–59 m. gr.,

arba

perindoprilis/indapamidas (FIX-D) + perindoprilis > 60 m. gr.

Skirtumo tarp lyčių neregistruota.

#### **8.8.8. AH gydymo pradžia keturiais ir daugiau vaistų**

Dažniausia skiriami keturių ir penkių vaistų deriniai buvo šie:

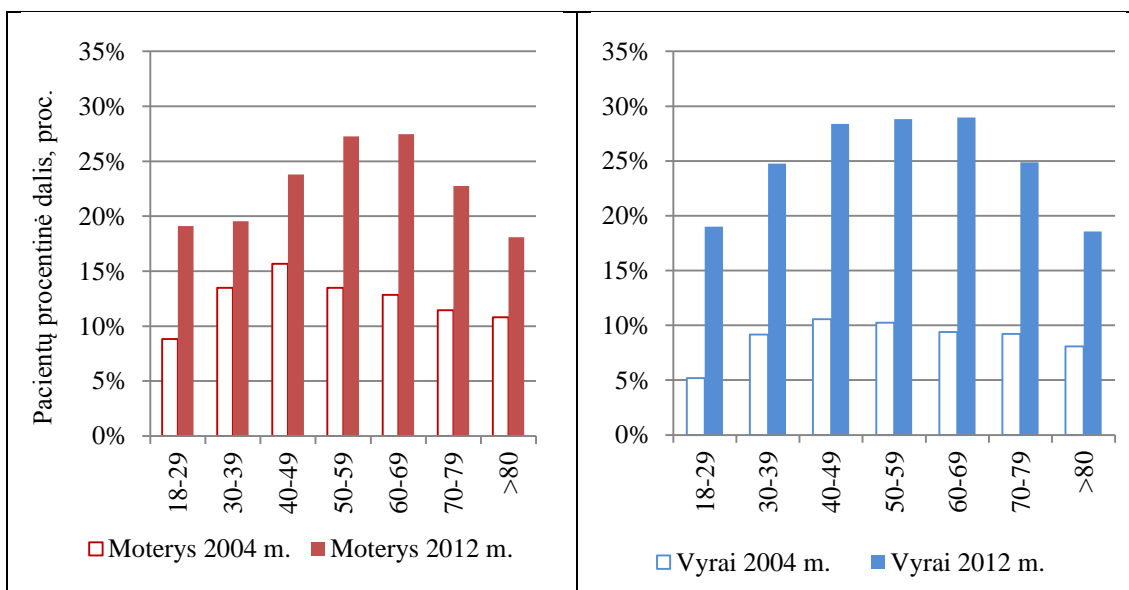
1. 2 AKFI + BB + diuretikas.
2. AKFI + BB + diuretikas + centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai.
3. AKFI + BB + CCB + centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai.

Populiariausias derinys:

perindoprilis/indapamidas (FIX-D) + perindoprilis + nebivololis.

#### **8.8.9. Fiksuotų dozių (FIX-D) sudėtinių vaistų vartojimas**

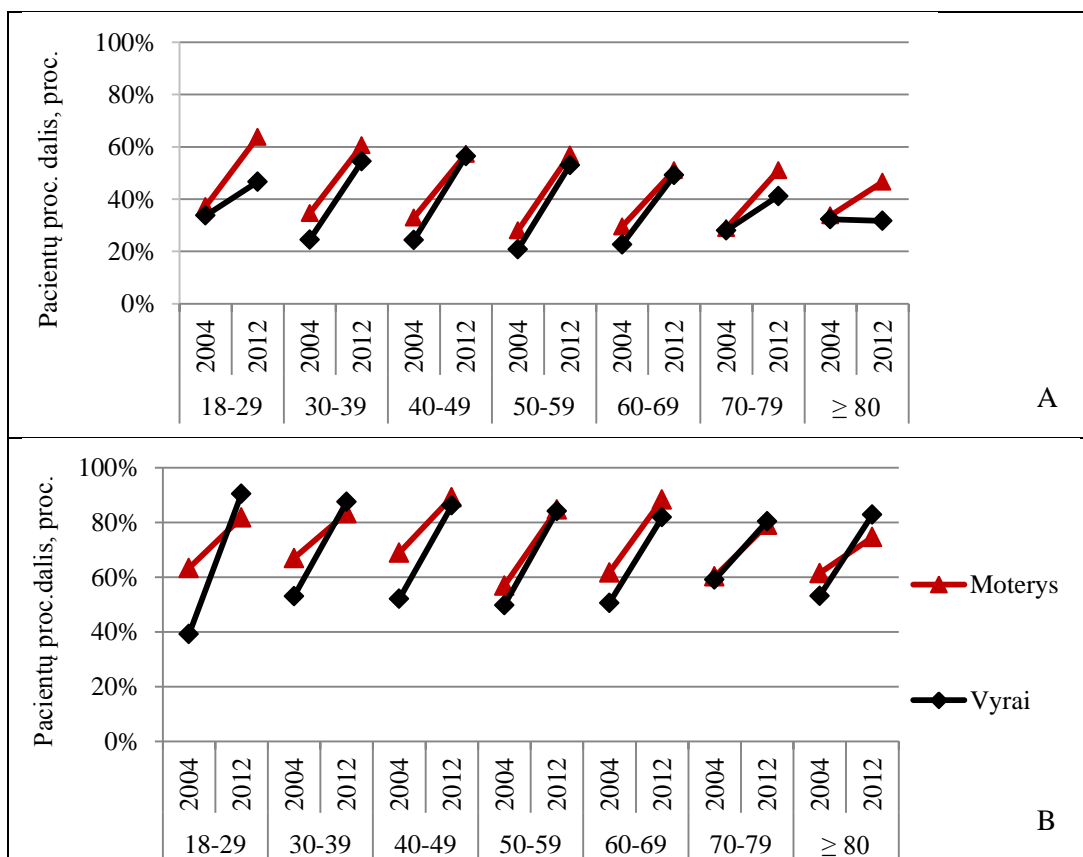
FIX-D vartojimas AH gydymo pradžioje didėjo visose amžiaus ir lyties grupėse (51 pav.). Tyrimo pradžioje FIX-D daugiau vartojo moterys, bet 2012 m. juos dažniau vartojo vyrai.



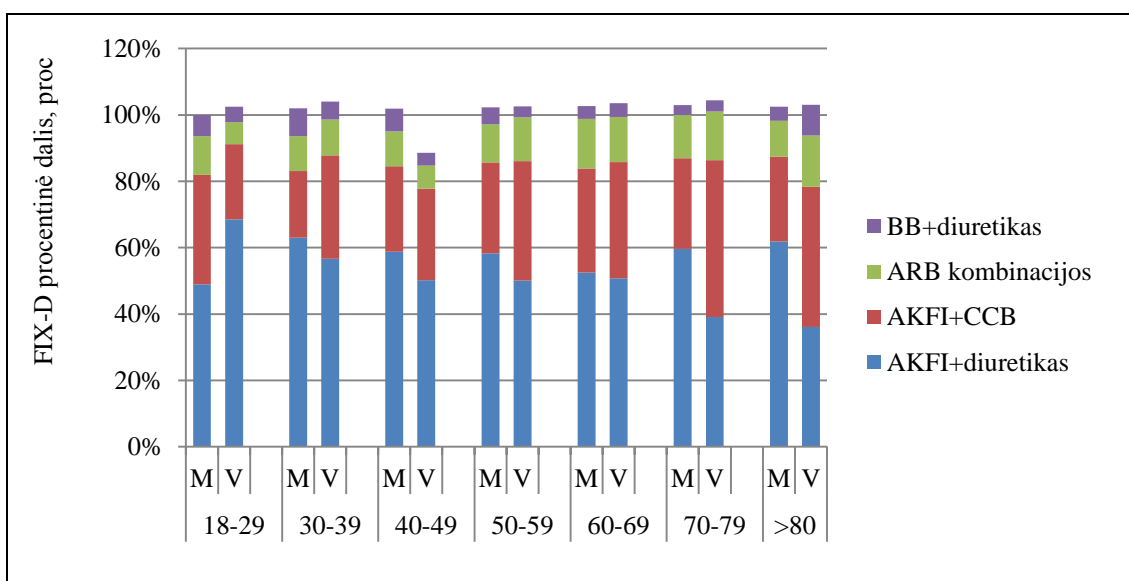
51 pav. Fiksuotų dozių sudėtinių vaistų vartojimas AH gydymo pradžioje skirtingose amžiaus ir lyties grupėse 2004 m. ir 2012 m.

Pradedant gydymą dviem vaistais, FIX-D vartojimas vis didėjo visose tiriamosiose grupėse. 2004 m. pacientą pradėjus gydyti dviem vaistais, trečdaliui buvo paskiriama FIX-D, 2012 m. – 50–60 proc. (52 pav., A). Didesnė FIX-D vartojančių pacientų dalis buvo jaunų žmonių grupėse (>60 proc. 18–39 m. moterų 2004 m. ir 46 proc. >80 m. moterų 2012 m.). Skiriant gydymą trimis vaistais, apie 80 proc. asmenų vartojo FIX-D 2012 m. (52 pav., B).

Dažniausiai vartojami FIX-D išliko AKFI + diuretikas visose moterų amžiaus grupėse. Vyrams  $\geq 70$  m. dažniau skirtos AKFI + CCB derinys (>40 proc.) (53 pav.).



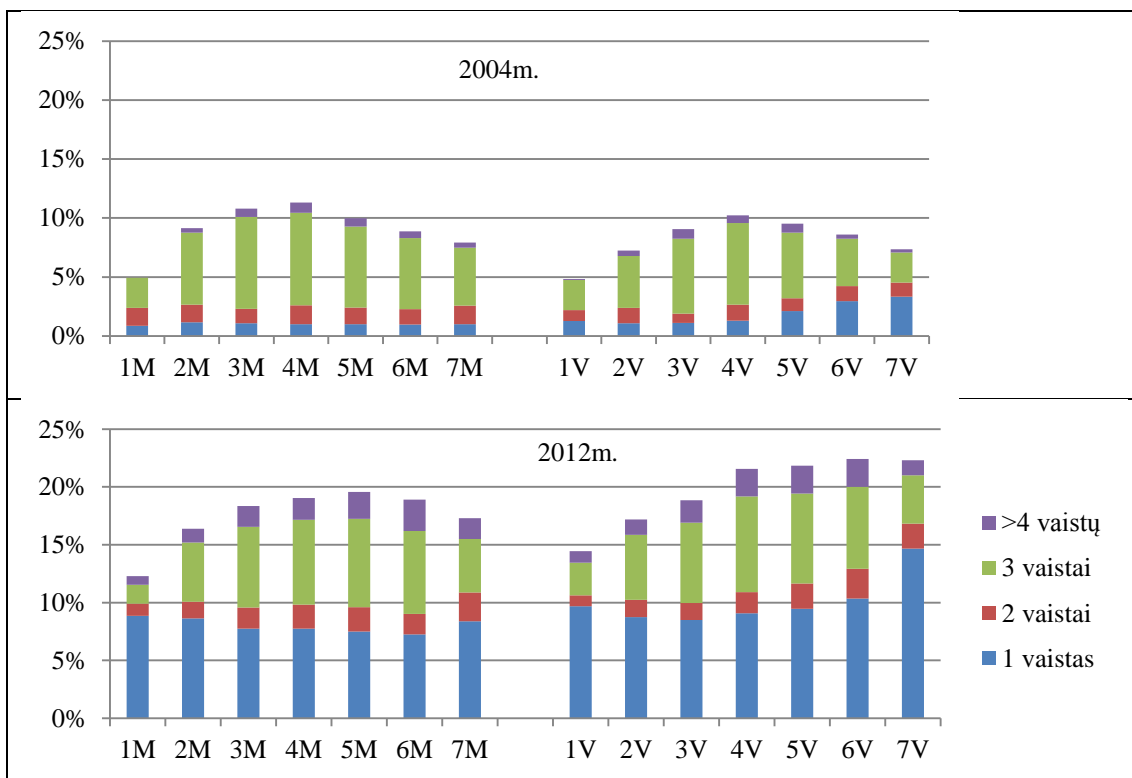
52 pav. Fiksuotų dozių sudėtinių vaistų vartojimas skirtingose amžiaus ir lyties grupėse pradant AH gydymą dviem vaistais (A) ir trimis vaistais (B) 2004 m. ir 2012 m.



53 pav. Dažniausiai skirtos FIX-D amžiaus ir lyties grupėse 2012 m.

### 8.8.10. Gydomo pradžios atitiktis AH gydymo gairėms

Pagal 2013 m. Europos hipertenzijos draugijos nuorodas pasirinkome neatitikties kriterijus (12 lentelė). Pacientų, kuriems AH gydymas pradėdamas pagal pasirinktus gairių neatitikties kriterijus, daugėjo visose amžiaus ir lyties grupėse. Tyrimo pradžioje neatitinkantis gairių gydymas dažniausiai buvo skiriamas 50–59 m. moterims (11,3 proc.) ir to paties amžiaus vyrams (10,2 proc.). Tyrimo pabaigoje neatitinkantis gairių gydymas dažniausiai buvo pradėdamas vyrams  $\geq 50$  m. (22 proc.) (54 pav.). Tyrimo pradžioje dažniausias neatitikties kriterijus buvo gydymo pradžia trimis vaistais: nuo 2,5 proc. jauniausių ir vyriausių pacientų iki 8,3 proc. 50–59 m. amžiaus vyrų grupės. Tyrimo pabaigoje neatitiktis gairėms buvo dažnesnė monoterapijos grupėse – dažniausiai kai gydymas pradėtas ARB monoterapija abiejų lyčių pacientams ir centrinio poveikio antihipertenziniais vaistais moterų grupėse.



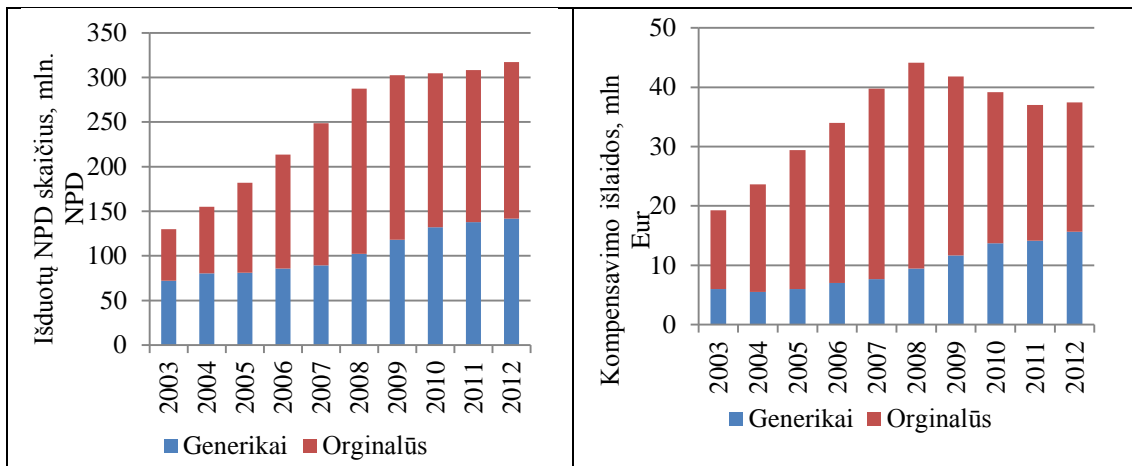
54 pav. Pacientų, kurių AH gydymas pradėdamas pagal gairių neatitikties kriterijus, procentinė dalis skirtingose amžiaus ir lyties grupėse 2004 m. (A) ir 2012 m. (B)

## 8.9. ŠKSV išrašymo efektyvumo įvertinimas analizuojant generinių vaistų vartojimą ir kainų politikos pokyčius

### 8.9.1. Generinių ir originalių ŠKSV, skiriamų AH gydyti, procentinė dalis pagal kiekį ir vertę

Generinių ŠKSV, skiriamų AH gydyti, procentinė dalis pagal kiekį 2003–2007 m. mažėjo nuo 55,6 proc. iki 35,9 proc., bet 2007–2012 m. didėjo iki 44,7 proc. (PP= -19,6 proc.).

Generinių vaistų procentinė dalis pagal vertę taip pat mažėjo nuo 31,3 proc. 2003 m. iki 19,3 proc. 2007 m. Nuo 2007 m. pastebėta didėjimas iki 41,8 proc. 2012 m. (PP=33,4 proc.) (55 pav.).



55 pav. Generinių ir originalių ŠKSV, skiriamų AH gydyti, suvartojimas ir išlaidos 2003–2012 m.

Lietuvoje tiriamuoju laikotarpiu grynų AKFI suvartojimas buvo didžiausias, bet generinių AKFI procentinė dalis sumažėjo pagal kiekį (PP= -36,4 proc.) ir pagal vertę (PP= -32,6 proc.). Didžiausia procentinė generinių vaistų dalis pagal kiekį registruota SNS-AH, grynų ARB ir sudėtinių vaistų su ARB grupėse. Kitų analizuotų ŠKSV grupių generinių vaistų procentinė dalis sudarė mažiau nei 40 proc. (34 lentelė).

Nustatytas procentinės generinių vaistų dalies pagal vertę didėjimas SNS-AH, diuretikų, BB ir grynų ARB grupėse. Penkių ŠKSV grupių generinių vaistų procentinė dalis pagal vertę neviršijo 30 proc. (34 lentelė).



34 lentelė. Generinių ŠKSV procentinė dalis pagal kiekį ir vertę 2003–2012 m.

\* – rinkoje nuo 2005 m.; § – rinkoje nuo 2007 m.

	Generinių vaistų procentinė dalis					
	Pagal kiekį, proc.			Pagal vertę, proc.		
	2003	2012	PP	2003	2012	PP
ŠKSV grupė						
SNS-AH (C02)	4,7	65,6	1307,1	2,8	52,4	1750,3
Diuretikai (C03)	30,8	33,6	8,8	17,5	29,3	68
BB (C07)	24,4	25,2	3,3	10,4	25,6	146,9
CCB (C08)	57,7	28,2	-51,2	45,5	27,7	-39,1
AKFI, grynai (C09A)	61,3	39	-36,4	36,2	24,4	-32,6
Sudėtiniai vaistai su AKFI (C09B)	100	30	-70	100	27,5	-72,5
ARB, grynai (C09C) *	54,8	87,8	60,3	34,2	80,2	134,3
Sudėtiniai vaistai su ARB (C09D)§	97,9	79,2	-19	92,4	68,1	-26,3
Bendras ŠKSV	55,6	44,7	-19,6	31,3	41,8	33,4

### 8.9.2. Vienos NPD kompensavimo kainų pokyčiai

Tyrimo laikotarpiu visų grynų ŠKSV  $K_{NPD}$  kaina sumažėjo nuo 20,4 proc. iki 61,8 proc. (35 lentelė). SNS-AH, BB ir grynų ARB  $K_{NPD}$  sumažėjimas buvo daugiau nei 60 proc. Tačiau registruotas visų sudėtinių preparatų kainos padidėjimas 66,5–70 proc. Visų grupių originalių vaistų  $KO_{NPD}$  sumažėjo nuo 26 proc. iki 67,9 proc. Tik grynų generinių vaistų  $KG_{NPD}$  sumažėjo nuo 8,7 proc. iki 48,2 proc. Sudėtinių generinių vaistų kainos didėjo daugiau nei 50 proc.

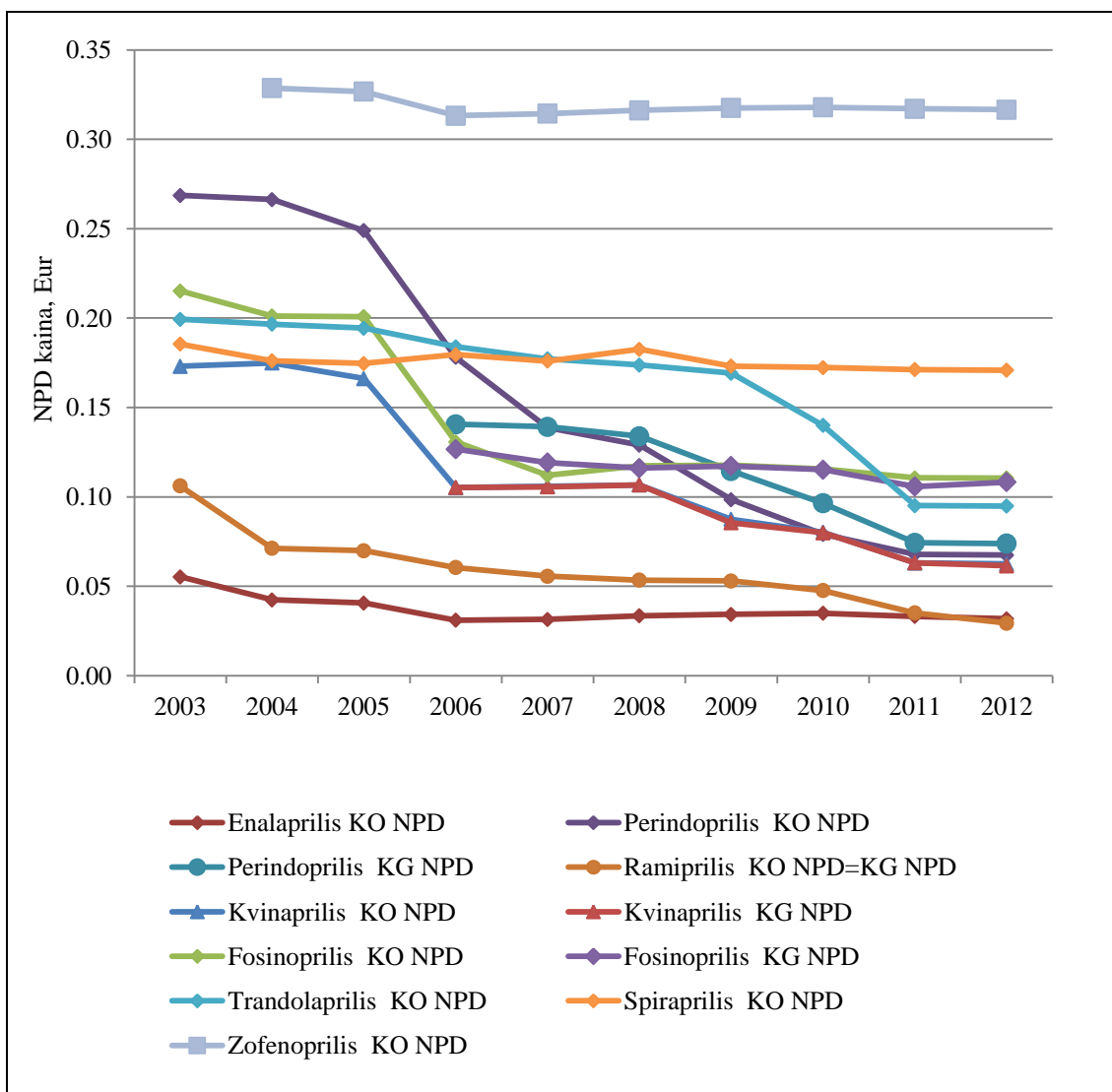
35 lentelė. Vienos NPD kompensavimo kainų pokyčiai 2003–2012 m.

\* – rinkoje nuo 2005 m.; § – rinkoje nuo 2007 m.

ŠKSV grupė	K <sub>NPD</sub>			KO <sub>NPD</sub>			KG <sub>NPD</sub>			Maksimalus generinių vaistų skaičius
	2003	2012	PP	2003	2012	PP	2003	2012	PP	
SNS-AH (C02)	0,36	0,14	-61,3	0,37	0,15	-60,4	0,22	0,13	-39,1	13
Diuretikai (C03)	0,21	0,10	-54,7	0,26	0,10	-59,7	0,12	0,08	-30,2	13
BB (C07)	0,29	0,11	-61,8	0,35	0,11	-67,9	0,13	0,11	-8,7	29
CCB (C08)	0,19	0,08	-58,4	0,25	0,08	-67,6	0,15	0,08	-48,2	31
AKFI, grynai (C09A)	0,10	0,08	-20,4	0,16	0,10	-40,2	0,06	0,05	-18,4	30
Sudėtiniai vaistai su AKFI (C09B)	0,08	0,14	66,5	0,26	0,15	-43	0,08	0,13	52,4	9
ARB, grynai (C09C) *	0,31	0,12	-61,3	0,45	0,20	-56,7	0,19	0,11	-43,5	18
Sudėtiniai vaistai su ARB (C09D)§	0,16	0,27	70,0	0,56	0,41	-26	0,15	0,23	54,8	12
Bendras ŠKSV	0,15	0,12	-20,3	0,23	0,12	-45,7	0,08	0,11	32,3	155

### 8.9.3. AKFI kompensavimo kainų pokyčiai

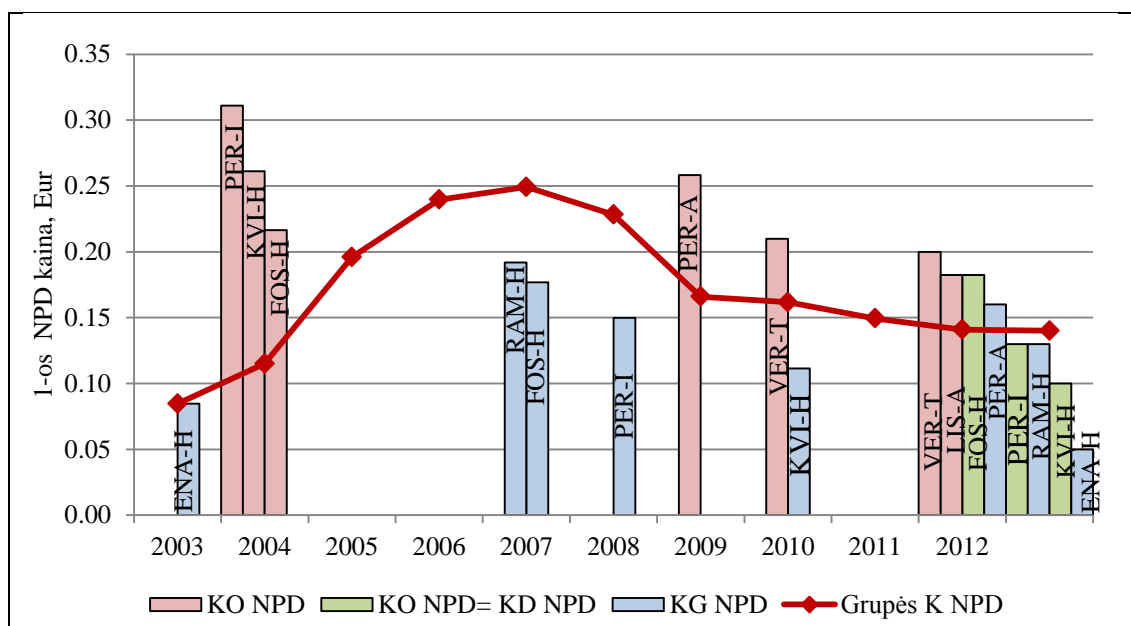
Nustatėme gryną AKFI, kaip dažniausiai vartojamos ŠKSV grupės, kainų pokyčius. Vaistų kainos mažėjimas rinkoje atsiradus generiniams vaistams parodytas 56 paveiksle. Vaistų, kurie neturi generikų, kainos mažėjimas nenustatytas. Nekito zofenopriolio  $KO_{NPD}=0,33$  Eur. Spiraprilio  $KO_{NPD}$  mažėjo tik 8 proc. – nuo 0,19 Eur iki 0,17 Eur.



56 pav. Grynų AKFI, kaip dažniausiai vartojamos ŠKSV grupės, kompensavimo kainų pokyčiai 2003–2012 m.

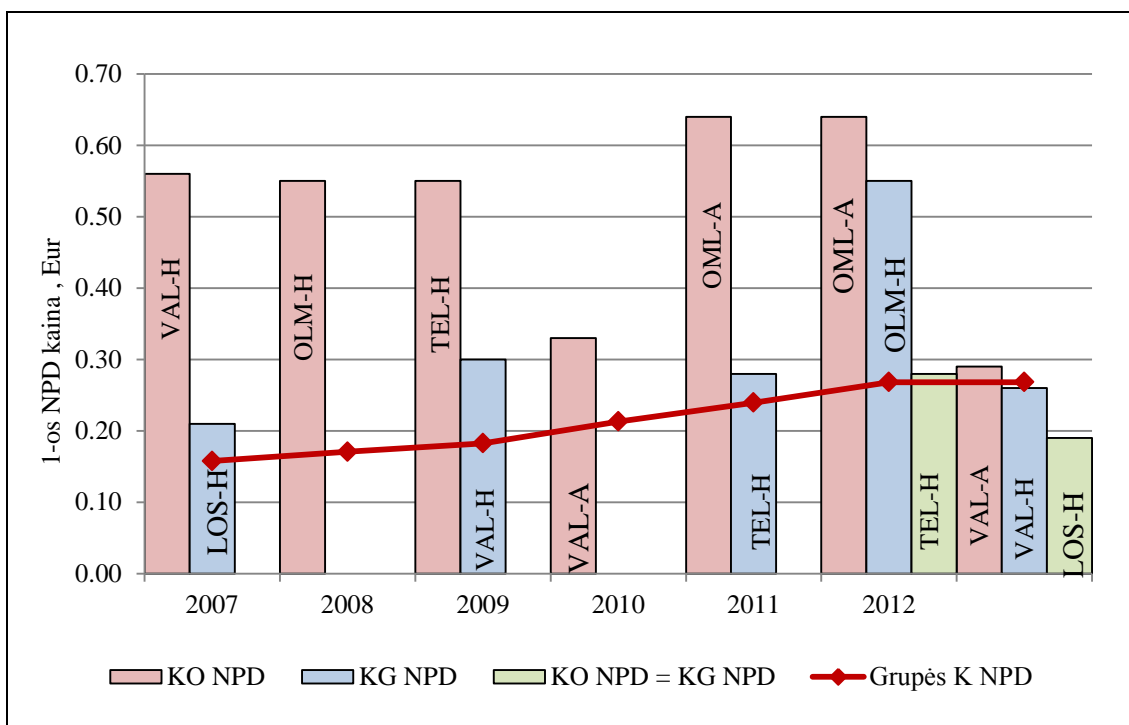
### 8.9.4. FIX-D kompensavimo kainos pokyčiai

Tyrimo metu Lietuvos rinkoje buvo sudėtiniai vaistai su AKFI ir ARB. Nustatytas sudėtinių vaistų su AKFI grupės  $K_{NPD}$  padidėjimas 66,5 proc. ir  $KG_{NPD}$  padidėjimas 39,6 proc., nepaisant atskirų vaistų kainų sumažėjimo. 57 paveiksle pateikiama kiekvieno grupės vaisto – originalaus (rausva spalva) ir generiko (melsva spalva) – patekimo į rinką metai ir 1-os NPD kaina tyrimo pradžioje ir pabaigoje (žalsva spalva, kai  $KO_{NPD}$  ir  $KG_{NPD}$  tampa lygios). Įdiegus į rinką naujus originalius vaistus (pvz., perindoprilis/indapamidas, fosinoprilis/HCT bei kvinaprilis/HCT), grupės  $K_{NPD}$  padidėjo 131,7 proc. 2005 m. ir 194,5 proc. 2007 m. Net atsiradus rinkoje generikų, tyrimo periodo pabaigoje  $K_{NPD}$  išliko 66,5 proc. didesnė nei pradžioje. Tokios pačios tendencijos nustatytos analizuojant sudėtinių vaistų su ARB kainas – tyrimo metu grupės  $K_{NPD}$  didėjo 70 proc. (58 pav.).



57 pav. Sudėtinių vaistų su AKFI vienos NPD kainų pokyčiai 2003–2012 m.

ENA-H – enalaprilis/HCT; PER-I – perindoprilis/indapamidas; FOS-H – fosinoprilis/HCT, KVI-H – kvinaprilis/HCT; RAM-H – ramiprilis/HCT; PER-A – perindoprilis/amlodipinas, TRA-V – trandolaprilis/verapamilis; LIS-A – lizinoprilis/amlodipinas



58 pav. Sudėtinių vaistų su ARB vienos NPD kainų pokyčiai 2003–2012 m.

VAL-H – valsartanas/HCT; LOS-H – losartanas/HCT; OLM-H – olmesartanas/HCT; TEL-H – telmisartanas/HCT; VAL-A – valsartanas/amlodipinas; OLM-A – olmesartanas/amlodipinas

### 8.9.5. Vienos NPD paciento priemokos kainų pokyčiai

Tyrimo metu nustatytas visų grynų ŠKSV paciento priemokos už vieną NPD sumažėjimas (37 lentelė). Labiausiai sumažėjo SNS-AH, BB, CCB ir grynų AKFI  $P_{NPD}$ . CCB ir grynų AKFI  $PO_{NPD}$  sumažėjimas buvo didžiausias (nuo 20 iki 30 proc.), bet kitų vaistų grupių  $PO_{NPD}$  sumažėjimas neviršijo 10 proc.  $PG_{NPD}$  sumažėjimas buvo didesnis (nuo 9,1 iki 60,7 proc.). Sudėtinių vaistų grupės kainos didėjo (36 lentelė).

36 lentelė. Vienos NPD paciento priemokos kainų pokyčiai 2003–2012 m.

\* – rinkoje nuo 2005 m.; § – rinkoje nuo 2007 m.

ŠKSV grupė	P <sub>NPD</sub>			PO <sub>NPD</sub>			PG <sub>NPD</sub>		
	2003	2012	PP	2003	2012	PP	2003	2012	PP
SNS-AH (C02)	0,12	0,07	-41,7	0,12	0,11	-8,7	0,12	0,05	-60,7
Diuretikai (C03)	0,08	0,08	-1,6	0,10	0,10	-5,6	0,04	0,04	-9,1
BB (C07)	0,11	0,08	-27,1	0,13	0,10	-24,9	0,03	0,03	-16,2
CCB (C08)	0,10	0,07	-28,7	0,11	0,08	-30,2	0,10	0,06	-43,3
AKFI, grynai (C09A)	0,04	0,03	-22,9	0,04	0,04	-5,5	0,03	0,02	-31,1
Sudėtiniai vaistai su AKFI (C09B)	0,03	0,17	544,7	0,08	0,19	122,2	0,03	0,11	347,9
ARB, grynai (C09C) *	0,11	0,09	-16,2	0,15	0,14	-4,1	0,08	0,06	-24,4
Sudėtiniai vaistai su ARB (C09D)§	0,06	0,12	96,2	0,16	0,19	13,8	0,06	0,10	73,5
Bendras ŠKSV	0,08	0,09	1,6	0,12	0,11	-1,4	0,06	0,06	-3,4

### 8.9.6. ŠKSV išrašymo efektyvumas

Tik dviejų ŠKSV grupių išrašymas atitiko labai efektyvaus išrašymo kriterijus – CCB suvartojimo padidėjimą 64,3 proc. lydėjo kompensavimo išlaidų sumažėjimas 31,7 proc.; grynų AKFI suvartojimo padidėjimą 24,7 proc. – kompensavimo išlaidų sumažėjimas 0,7 proc. (37 lentelė). BB ir grynų ARB išrašymas buvo efektyvus – BB vartojimo PP yra didesnis 6 kartus ir grynų ARB vartojimo PP yra didesnis 2,6 karto nei kompensavimo išlaidų PP. Sumažėjus diuretikų vartojimui, kompensavimo išlaidos sumažėjo 4,5 karto.

37 lentelė. ŠKSV grupių suvartojimo ir kompensavimo išlaidų PP bei išrašymo efektyvumas Lietuvoje 2003–2012 m.

\* – rinkoje nuo 2005 m.; § – rinkoje nuo 2007 m.

ŠKSV grupė	Suvartojimo PP	Kompensavimo išlaidų PP	Išrašymo efektyvumas
SNS-AH (C02)	719,7	405,4	Neefektyvus
Diuretikai (C03)	-13,6	-60,9	Neefektyvus
BB (C07)	285,8	47,4	Efektyvus
CCB (C08)	64,3	-31,7	Labai efektyvus
AKFI, grynai (C09A)	24,7	-0,7	Labai efektyvus
Sudėtiniai vaistai su AKFI (C09B)	588,1	1045,5	Neefektyvus
ARB, grynai (C09C) *	13541,4	5177,7	Efektyvus
Sudėtiniai vaistai su ARB (C09D)§	740,3	1328,8	Neefektyvus
Bendras ŠKSV	144,1	94,6	Neefektyvus

## **9. REZULTATŲ APTARIMAS**

Šis vaistų vartojimo tyrimas yra pirmasis Lietuvoje. Jame analizuoti VLK informacinės sistemos duomenys, apimantys 98 proc. Lietuvos populiacijos ir 100 proc. ambulatoriškai gydomų asmenų. Pasirinkta aktuali visuomenei sritis – širdies ir kraujagyslių ligos, kurių mirtingumo, ligotumo ir sergamumo rodikliai lieka vieni blogiausių Europoje.

Nepaisant medicinos pažangos, SA sistemos pastangų užtikrinti kokybiškas paslaugas ir gydymui prieinamus vaistus, prevencinių priemonių programas, Lietuvoje per pastaruosius 30 metų šie rodikliai gerėja mažai. ŠKL ambulatorinis gydymas sudaro didelę kompensuojamųjų vaistų išlaidų dalį – nuo 22,4 iki 26 proc., todėl šiuo tyrimu atlikta pirmoji ŠKSV vartojimo analizė.

### **9.1. ŠKSV vartojimo tendencijos Lietuvoje 2003–2012 metais ir palyginimas su kitų šalių duomenimis**

Tyrimo metu nustatėme ŠKSV suvartojimo padidėjimą 167,2 proc., nors Lietuvos populiacija sumažėjo 12,5 proc. – nuo 3,415 mln. iki 2,988 mln. gyventojų 2003–2012 m. [380]. Kitose šalyse atlikti tyrimai taip pat nustatė ŠKSV suvartojimo didėjimo tendenciją, kuri sietina su didėjančiu ligotumu, sergamumu ŠKL, populiacijos didėjimu ir senėjimu bei rizikos veiksnių paplitimu [30, 31, 396–398].

Remdamiesi Lietuvos statistikos departamento duomenimis literatūros apžvalgoje pateikėme duomenis apie didėjančią Lietuvos gyventojų ligotumą 2003–2012 m. – ligotumas ŠKL 1000-iui gyventojų didėjo nuo 144,6 iki 232 asmenų, AH – nuo 91,2 iki 184,4 asmenų, IŠL – nuo 43 iki 64,3 asmenų ir smegenų kraujagyslių ligomis – nuo 24,2 iki 42,3 asmenų [33].

Lietuvos statistikos departamentas pateikia tokius duomenis apie Lietuvos gyventojų senėjimą: medianinis vyrų amžius 2003–2012 m. padidėjo nuo 34 iki 38 m., moterų – nuo 39 iki 44 m. [399]. Kitas Lietuvos populiacijos

senėjimo rodiklis yra demografinis sentavės koeficientas, kuris parodo  $\geq 60$  m. amžiaus asmenų skaičių, tenkantį 100 vaikų iki 15 metų. Šis rodiklis per tiriamąjį laikotarpį padidėjo nuo 82 iki 122 asmenų [400].

ŠKSV kompensavimo išlaidos taip pat didėjo beveik 2 kartus (94,6 proc.) per 10 metų. Farmakoekonominiai tyrimai, analizuojantys išlaidų šiame sektoriuje didėjimą, tai sieja su naujų, brangesnių vaistų įdiegimu į rinką ir vartojimu bei gydymo intensyvumo didėjimu, o populiacijos senėjimo ir didėjimo tendencijas priskiria ne pagrindiniams veiksniams [396, 401–403]. Taigi, ŠKSV suvartojimo didėjimas Lietuvoje yra sietinas su didėjančiu ligotumu ir populiacijos senėjimu, nors Lietuvos gyventojų skaičius ir mažėja.

Nustatėme tokias ŠKSV vartojimo tendencijas Lietuvoje tiriamuoju laikotarpiu:

- Dažniausiai vartojami RAS veikiantys vaistai;
- BB tapo antru dažniausiai vartojamu ŠKSV;
- Ypač didėjo SNS-AH suvartojimas;
- Mažai vartojama grynų diuretikų;
- Ypač mažai vartojama lipidemiją mažinančių vaistų;
- Didėja FIX-D vartojimas;
- Didėja naujai rinkoje atsiradusių vaistų vartojimas, jais keičiant seniau rinkoje esančius vaistus.

Lygindami ŠKSV suvartojimą tarp šalių, rėmėmės kito retrospektyviojo tyrimo, lyginusio vaistų suvartojimą šešiose šalyse (Švedija, Norvegija, Danija, Suomija, Vokietija ir Olandija), metodika – šis tyrimas taip pat naudojo viešai prieinamus, tačiau skirtingus vaistų suvartojimo duomenis [404], t. y. vaistų kompensavimo, pardavimo ir išdavimo duomenis. Norėdami pagrįsti skirtingų vaistų suvartojimo duomenų šaltinių naudojimą, rėmėmės literatūros duomenimis, patvirtinančiais, kad AH gydymui skiriami vaistai yra kompensuojami tiriamosiose šalyse [14, 362, 405–409]. Kiekvienos šalies vaistų kompensavimo politika daro įtaką tam tikrų vaistų ar preparatų



suvartojimui, pavyzdžiui, Vokietijoje vaistų rinkoje atsiradus generiniam simvastatinui, iš kompensuojamųjų vaistų sąrašo pašalintas atorvastatinas ir jo vartojimas sumažėjo iki 2 proc. visų statinų suvartojimo [410]. Tačiau šios priemonės pakeitė vaisto pasirinkimą, bet ne vaisto skyrimą pagal indikacijas ir suvartojamų vaistų kiekį. Ankstesnio tyrimo Lietuvoje duomenimis, AKFI ir ARB suvartojimo duomenys pagal VLK ir pardavimo duomenys skyrėsi tik vidutiniškai 20 NPD/TGD, o statinų – nuo 1,8 iki 5,6 NPD/TGD [411]. Tyrimo metu pasirinktos geografiškai artimos šalys, priskiriamos Šiaurės Europos regionui: keturios Skandinavijos šalys (Švedija, Suomija, Norvegija ir Danija) bei trys Baltijos šalys (Lietuva, Latvija ir Estija). Nustatėme tokius ŠKSV suvartojimo skirtumus tarp šių šalių:

- ŠKSV suvartojimas buvo 1,5–3 kartus didesnis Skandinavijos šalyse tyrimo pradžioje ir išliko 1,2–1,5 karto didesnis 2012 metais. Skandinavijos šalyse ŠKSV vartojimo didėjimas buvo nuosaikesnis (PP nuo 18 iki 78 proc.), o Baltijos šalyse ŠKSV vartojimas didėjo sparčiau – nuo 2 iki 2,5 karto.
- RAS veikiantys vaistai buvo dažniausiai vartojami vaistai visose šalyse. Lietuvoje RAS sistemą veikiančių vaistų vartojimas padidėjo saikingai – 156,6 proc., tačiau matomas akivaizdus persiskirstymas – grynų AKFI vartojimas padidėjo tik 35 proc., o grynų ARB vartojimas didėjo 8 615 proc. Panašiosios tendencijos pastebėtos ir kitose šalyse atliktuose tyrimuose, nors nė viena metaanalizė nepateikė akivaizdžių įrodymų apie ARB privalumus, mažinant mirštamumą nuo ŠKL ar geresnę AKS kontrolę [229, 242, 244–246, 412–414].
- Rinkoje didėjant FIX-D, šių vaistų suvartojimas didėjo visose šalyse. Lietuvoje ir Latvijoje sudėtinių vaistų su AKFI vartojimas buvo didžiausias. 2012 m. sudėtinių vaistų su AKFI vartojimas Lietuvoje buvo didesnis 2–2,5 karto nei Danijoje ar Suomijoje, 4,5 karto nei Švedijoje ir 6 kartus nei Norvegijoje. Sudėtinių vaistų su ARB vartojimas didėjo visose šalyse, išskyrus Norvegiją ir Daniją.

- SNS-AH suvartojimas Lietuvoje buvo 10 kartų didesnis nei Skandinavijoje ir Estijoje, 2,5 karto didesnis nei Latvijoje. Centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų bendras suvartojimas Lietuvoje didėjo 12 kartų, nors ŠKL gydymo gairėse nėra aiškiai nurodyta jų vartojimo indikacijos [156]. Doksazosino (A-AB) vartojimas padidėjo 3,5 karto. Šis vaistas turi dvi registruotas indikacijas – kaip trečios ar ketvirtos eilės vaistas AH gydyti ir kaip vaistas gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti. Doksazosino suvartojimas AH gydyti didėjo – net 64 proc. doksazosino buvo išrašyti esant šiai indikacijai. Neturime duomenų, kad ligotumas prostatos hiperplazija būtų didesnis Lietuvoje nei kitose šalyse. Taip pat negalime paaiškinti dažnesnio skyrimo pacientams, sergantiems inkstų liga ir hipertenzija, nes tokiais kodais (I12, I13) žymėtos indikacijos <0,13 proc. išrašytų receptų. SNS-AH suvartojimo didėjimą sunku susieti su naujų klinikinių tyrimų informacija apie šios grupės vaistų efektyvumą. Atlikus literatūros paiešką „Pubmed/Medline“ duomenų bazėje pagal raktinius žodžius „moksosidinas“, „rilmenidinas“ ir „arterinė hipertenzija“, cituojama tik keletas tyrimų, patvirtinančių centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų efektyvų AKS mažinamąjį poveikį, lyginant jį su BB, CCB, AKFI [415–418]. Tačiau remiantis šia paieška nerandama atsiktinių imčių dvigubai aklių tyrimų, patvirtinančių šios vaistų grupės efektyvumą mažinant sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis ar mirštamumą nuo jų. Priešingai, pateikiama duomenų apie didėjantį ŠN turinčių ligonių ankstyvą mirštamumą [265, 419, 420].

- Grynų diuretikų vartojimas visose Baltijos šalyse buvo mažesnis nei Skandinavijoje. Lietuvoje grynų diuretikų suvartota 3–5 kartus mažiau nei Skandinavijos šalyse. Tačiau didėjantis FIX-D vartojimas padidino gydymo diuretikais dažnį.

- Lietuvoje tyrimo laikotarpiu BB vartojimas didėjo 321 proc. ir tapo antra dažniausiai vartojama ŠKSV grupe. BB suvartojimas didėjo ir kitose Baltijos šalyse, o tyrimo pabaigoje pasiekė tokį pat lygį kaip Skandinavijoje.

- CCB suvartojimas Lietuvoje ir Latvijoje buvo 1,5–2 kartus mažesnis negu Skandinavijos šalyse ir Estijoje.
- Lietuvoje ypač mažai vartojama lipidemiją mažinančių vaistų. 2012 m. kompensuojamųjų statinų suvartojimas siekė 7,4 NPD/TGD, t. y. tik 7 asmenys iš 1000 gyventojų įsigyja šių vaistų, o Norvegijoje šis skaičius siekia 116 NPD/TGD. Galima vertinti, kad tokį mažą statinų vartojimą lėmė kompensavimo reguliavimas: statinai buvo kompensuojami tik antrinei profilaktikai 6 mėn. po persirgto MI ar nestabilios krūtinės anginos epizodo, iki 2006 m. receptus kompensuojamiesiems statinams galėjo išrašyti tik gydytojai kardiologai 6 mėn. Nuo 2006 m. pirmą receptą privalėjo išrašyti kardiologas, o bendrosios praktikos gydytojas jį galėjo išrašyti toliau. Nuo 2009 m. bendrosios praktikos gydytojams buvo leista išrašyti generinius statinus. Pirminei profilaktikai pradėta kompensuoti statinus tik 2015 m. pabaigoje. Vertinant statinų pardavimo Lietuvoje kiekius 2003–2012 m., šie vaistai sudarė 2,4–12,9 NPD/TGD, todėl akivaizdu, kad šios grupės vaistų vartojimas Lietuvoje buvo išskirtinai mažas [411]. Net lyginant su kaimyninėmis šalimis Latvija ir Estija, kompensuojamųjų statinų suvartojimas buvo 5 kartus mažesnis. Statinų skyrimo antrinei profilaktikai įtaką mirštamumo nuo ŠKL mažinimui patvirtino daugelis tyrimų [421, 422]. Prieštaringi klinikinių tyrimų duomenys apie statinų skyrimą pirminei profilaktikai mažos ŠKL rizikos pacientams kelia daug diskusijų – ne visi tyrimai parodė mirštamumo sumažėjimą [132, 423].
- Kitų ŠKL gydymui skiriamų vaistų vartojimas didėjo saikingai – širdį veikiančių vaistų vartojimas padidėjo 113 proc. dėl didėjančio organinių nitratų, trimetazidino ir ivabradino vartojimo. Skandinavijos šalyse trimetazidinas ir ivabradinas nevartojamas, o organinių nitratų suvartojimas mažėja.
- Lietuvoje kiekvienoje vaistų grupėje galima išskirti vaistus „lyderius“ bei stebėti vartojimo kitimo tendencijas, kai į rinką įdiegti nauji vaistai keičia seniau esančius vaistus. Tyrimo metu nustatyta, kad BB metaprololio

vartojimas padidėjo 3 kartus, o naujai atsiradusio BB nebivololio – net 7 kartus. Nebivololis tapo antru dažniausiai vartojamu ŠKSV tyrimo pabaigoje, o Skandinavijos šalyse jis nevartojamas [383–385].

CCB grupėje nustatėme naujo vaisto lerkanidipino suvartojimo didėjimą 2 184 proc., o pasaulyje dažniausiai vartojamo CCB amlodipino vartojimas padidėjo tik 36,7 proc. Danijoje ir Švedijoje lerkanidipino vartojimas yra 3–10 kartų mažesnis nei amlodipino [383, 385].

Vertinant grynų AKFI suvartojimą, matoma aiški vaistų pasirinkimo pokyčių tendencija: tyrimo pradžioje registruotas didžiausias enalaprilio vartojimas, kuris sudarė 54 proc. visų suvartotų grynų AKFI, o tyrimo pabaigoje jo suvartojimas sudarė 6 proc. visų grynų AKFI. Atsiradus rinkoje naujiems vaistams – perindopriliiui, spirapriliiui ar zofenopriliiui, iš karto mažėjo „senesnių“ vaistų vartojimas. Ramiprilis pakeitė enalaprilį ir tapo dažniausiai vartojamu grynų AKFI. Vertinant bendrą grynų ir sudėtinių vaistų su AKFI vartojimą, pagrindinis lyderis Lietuvoje tyrimo metu buvo perindoprilis. Skandinavijos šalyse panašios pokyčių tendencijos nebūdingos. Danijoje enalaprilis (nuo 42 iki 52 proc. visų suvartojamų AKFI 2003–2012 m.) ir ramiprilis (nuo 24 iki 32 proc. visų suvartojamų AKFI 2003–2012 m.) lieka populiariausi grynų AKFI [385]. Švedijoje taip pat populiariausi tie patys preparatai: enalaprilio suvartojimas didėja nuo 33,4 iki 53,1 NPD/TGD per 10 metų ir sudaro nuo 40 iki 85 proc. visų suvartojamų AKFI [383]. Norvegijoje enalaprilis ir ramiprilis sudaro po 30 proc. visų AKFI [384]. Zofenoprilis, spiraprilis nevartojami nė vienoje iš šių Skandinavijos šalių, perindoprilis vartojamas tik Danijoje.

ARB suvartojimo tyrimas taip pat parodo vaistų keitimo tendenciją – pirmojo rinkoje ARB losartano vartojimas sumažėjo didėjant naujesnių ARB – valsartano ir telmisartano suvartojimui, o Skandinavijos šalyse registruojamas didėjantis losartano suvartojimas.

## **9.2 ŠKSV vartojimo, ŠKL rizikos veiksnių ir jų tarpusavio sąveikos įtaka mirtingumui nuo ŠKL**

Tyrimo metu stebėta stipri neigiama koreliacija visose šalyse tarp ŠKSV suvartojimo ŠKL, IŠL ir smegenų kraujagyslių ligų mirtingumo. Deja, didėjantis vaistų suvartojimas Baltijos šalyse nesukelia ryškaus mirtingumo sumažėjimo ir lieka 2–4 kartus didesnis nei Skandinavijos šalyse. Mūsų sukurti daugialypės regresijos modeliai rodo, kad ŠKSV suvartojimo didėjimas daro įtaką mirtingumo nuo ŠKL sumažėjimui 64 proc. Nepakankamo vaistų vartojimo įtaka nagrinėta tik keliuose tyrimuose, tačiau randama sąsaja su didėjančiu mirtingumu, hospitalizacijos dažnio padidėjimu [424, 425].

ŠKL kilmė yra daugialypė. Šiame tyrime analizuoti rizikos veiksniai pasirinkti remiantis Europos kardiologų draugijos paskelbtomis ŠKL prevencijos klinikinės praktikos gairėmis (2012 m. versija) ir 2003–2012 m. duomenų apie veiksnių paplitimą prieinamumą viešai skelbiamose duomenų bazėse. Vietoje fizinio aktyvumo, glikemijos ir lipidų apykaitos sutrikimo paplitimo veiksnių, apie kuriuos informacijos duomenų bazėse nėra, naudojome netiesioginį veiksnį – asmeninį savo sveikatos vertinimą, skelbtą EUROSTAT duomenų bazėje. Pasirinkome rodiklį, parodantį procentinę apklaustųjų, vertinančių savo sveikatą kaip gerą ir labai gerą, dalį. Nutukimo vertinimui naudotas netiesioginis veiksnys – suvartojamo maisto energinė vertė. Socialiniai ekonominiai veiksniai kaip galimi sveikatos apsaugos paslaugų naudojimosi, gydymo nesilaikymo rodikliai įtraukti remiantis tyrimų ir metaanalizių duomenimis apie socialinės ekonominės būklės įtaką mirtingumui nuo ŠKL [136–138]. Socialinė ekonominė padėtis apibrėžiama kaip daugiamatė sąvoka, kuri susideda iš materialijų (pajamos, darbo turėjimas) ir socialinių (šeimų struktūra, būsto turėjimas) veiksnių [426]. BVP rodiklis įtrauktas į tyrimą kaip ekonominis veiksnys, atspindintis šalies ekonominę padėtį ir iš dalies parodantis sveikatos apsaugos sistemos galimybes. Tyrėjai, nagrinėjantys pajamų dydžio ir sveikatos būklės sąsają, sutinka, kad

mažesnės pajamos sietinos su blogesne sveikatos būkle [427, 428]. Su sveikatos apsaugos susiję veiksniai pasirinkti remiantis EUROSTAT pateiktais oficialiais sveikatos apsaugos veiklos rodikliais. Nėra daug duomenų apie lovų ligoninėse skaičiaus kitimo įtaką gyventojų sveikatai.

Žinoma, kad jų skaičių galima sumažinti aktyviai diegiant prevencijos ir profilaktikos programas bei stiprinant ambulatorinę grandį [429, 430]. Adekvatiam sveikatos apsaugos paslaugų teikimui reikalingas pakankamas dirbančių gydytojų skaičius šalyje, nors šio rodiklio įtaka tebėra prieštaringa [431, 432]. Studijose pateikiama neigiama koreliacija tarp gydytojų skaičiaus, tenkančio 1000-iui gyventojų, ir „priešlaikinio“ mirtingumo arba mirtingumo nuo ŠKL [428].

Lyginant rizikos veiksnių vertes, Lietuvoje jos rastos keletą kartų blogesnės nei Skandinavijos šalyse.

Vienam gyventojui tenkantis BVP Baltijos šalyse buvo panašus, Lietuvoje šis rodiklis didėjo nuo 5,4 tūkst. JAV dolerių 2003 m. iki 14,2 tūkst. JAV dolerių 2012 m., Skandinavijos šalyse – 3–7 kartus didesnis nei Lietuvoje (Švedijoje 55 tūkst. JAV dolerių, Norvegijoje 99,6 tūkst. JAV dolerių). Nors *Global Burden of Disease Study 2013* tyrimas rado tik silpną koreliaciją tarp BVP ir mirtingumo nuo ŠKL dideles ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse, mūsų tyrime nustatyta stipri neigiama koreliacija tarp BVP ir mirtingumo nuo ŠKL bei stipri teigiama koreliacija tarp ŠKSV suvartojimo ir BVP [433].

Nedarbo lygis Lietuvoje per 10 metų nesumažėjo: 2003 m. šis rodiklis buvo 11,6 proc., 2012 m. – 11,4 proc. Mažiausias nedarbo lygis Lietuvoje buvo 4,3 proc. 2006 m., o 2009 m. jis padidėjo iki 17,8 proc. Panašūs skaičiai būdingi ir Latvijai bei Estijai. Skandinavijos šalyse nedarbo lygis buvo mažesnis: nuo 2,5 iki 4,3 proc. Norvegijoje, nuo 6,4 iki 8,3 proc. Suomijoje. Nustatėme vidutinę teigiamą koreliaciją tarp nedarbo lygio ir mirtingumo nuo ŠKL bei silpną neigiamą koreliaciją tarp nedarbo lygio ir ŠKSV suvartojimo.

Skyrybų dažnis Lietuvoje buvo nuo 2,9 iki 3,5 atv. 1000-iui gyventojų, t. y. nuo 1,2 iki 1,8 karto didesnis nei bet kurioje Skandinavijos šalyje. Rasta

neigiama koreliacija tarp skyrybų dažnio ir ŠKSV suvartojimo bei teigiama stipri koreliacija tarp skyrybų dažnio ir mirtingumo nuo ŠKL.

Alkoholio suvartojimas tyrimo laikotarpiu Lietuvoje buvo didžiausias iš visų šalių (2012 m. siekė 14,4 l absoliutaus alkoholio 1 gyventojui per metus) – t. y. nuo 1,2 iki 2,3 karto didesnis nei kitose šalyse. Procentinė rūkalių dalis Lietuvoje mažėjo nuo 27 proc. iki 20,5 proc. Didžiausia rūkalių dalis registruota Latvijoje – nuo 30 iki 34 proc. Skandinavijos šalyse šis rodiklis mažėjo ir buvo nuo 2 iki 7 proc. mažesnis nei Lietuvoje. Rasta stipri teigiama koreliacija tarp mirtingumo nuo ŠKL ir šių dviejų veiksnių, vidutinė neigiama koreliacija tarp ŠKSV suvartojimo.

Suvartojamo maisto energinė vertė Lietuvoje didėjo nuo 3 187 kcal iki 3 463 kcal, panašus suvartojimas registruotas Švedijoje. Kitose šalyse suvartojimas buvo 100–300 kcal mažesnis. Tik silpna teigiama koreliacija tarp mirtingumo nuo ŠKL ir maisto energinės vertės nustatyta mūsų tyrime.

Vieno asmens suvartojamas vaisių ir daržovių kiekis Lietuvoje buvo vienas mažiausių – 175,6 kg asmeniui per metus, t. y. nuo 30 kg iki 50 kg mažiau nei trijose Skandinavijos šalyse, išskyrus Suomiją. Registruota vidutinė neigiama koreliacija su mirtingumu nuo ŠKL ir teigiama koreliacija su ŠKSV vartojimu.

Savo sveikatą blogiausiai vertino Lietuvos ir Latvijos gyventojai – vidutiniškai nuo 44 proc. iki 46 proc. apklaustųjų savo sveikatą vertino kaip gerą ir labai gerą. Skandinavijos šalyse šis rodiklis siekė nuo 69 proc. iki 78 proc., Estijoje – 52 proc. Lietuvoje šis rodiklis nekito per 10 metų laikotarpį. Pastebėta labai stipri neigiama koreliacija tarp šio subjektyvaus rodiklio ir mirtingumo nuo ŠKL ir stipri teigiama koreliacija su ŠKSV suvartojimu.

Funkcionuojančių lignoninės lovų skaičius Lietuvoje mažėjo nuo 777 iki 743 lovų 1000-iui gyventojų ir tai buvo didžiausias lovų skaičius tyrimo šalyse. 2003 m. panašus lovų skaičius 1000 gyventojų buvo Latvijoje (783 lovos) ir Suomijoje (724 lovos). Tyrimo pabaigoje Lietuvoje šis rodiklis išliko

didžiausias – 150 lovų daugiau nei Latvijoje, 190 lovų daugiau nei Estijoje, 213 daugiau nei Suomijoje ir 482 lovomis daugiau nei Švedijoje, kurioje šis rodiklis buvo mažiausias visą tyrimo laiką.

Praktikuojančių gydytojų skaičius, tenkantis 1000 gyventojų, didėjo visose šalyse ir 2012 m. buvo didžiausias Lietuvoje (422 gydytojų) ir Norvegijoje (423 gydytojų), o mažiausias Suomijoje (300 gydytojų), Latvijoje (314 gydytojų) ir Estijoje (328 gydytojų). Skandinavijos šalyse gydytojų skaičiaus didėjimo procentas svyravo nuo 17 iki 29 proc., Lietuvoje – 16 proc., Estijoje – 3,9 proc. Reikšmingos koreliacijos tarp gydytojų skaičiaus ir ŠKSV suvartojimo bei mirtingumo nuo ŠKL negauta.

Sveikatos apsaugos išlaidos visose šalyse didėjo, tačiau Skandinavijos šalyse buvo nuo 4 iki 10 kartų didesnės nei Lietuvoje. 2012 m. Lietuvoje sveikatos apsaugos gyventojui buvo skiriama 731 Eur, Estijoje 773 Eur, Latvijoje 550 Eur, o Norvegijoje 7331 Eur per metus. Rasta labai stipri neigiama koreliacija tarp sveikatos apsaugos išlaidų ir mirtingumo nuo ŠKL bei vidutinė teigiama koreliacija tarp šio rodiklio ir ŠKSV suvartojimo.

Šiame tyrime sukurtuose daugialypės regresijos modeliuose registruota, kad mirtingumą nuo ŠKL statistiškai patikimai veikia socialiniai ekonominiai veiksniai: mirtingumas yra mažesnis, kai yra didesnis BVP, mažesnis nedarbo lygis ir skyrybų dažnis. Populiacijos rizikos veiksniai, mažinantys mirtingumą nuo ŠKL, yra mažesnis alkoholio vartojimas, didesnis daržovių ir vaisių vartojimas ir didesnės gyventojų dalies savo sveikatos būklės geras ir labai geras vertinimas. Sveikatos apsaugos sistemos veiksniai, mažinantys mirtingumą nuo ŠKL, yra mažesnis lovų ligoninėse skaičius ir didesnės sveikatos apsaugos išlaidos vienam šalies gyventojui. Vertinant vaistų suvartojimo įtaką nustatyta, kad didėjančio vaistų suvartojimo poveikis mirtingumo nuo ŠKL mažinimui yra tose šalyse, kur mažesnis nedarbo lygis, didesnis praktikuojančių gydytojų skaičius. Taip pat vaistų suvartojimo didėjimas turi didesnę įtaką mirštamumui šalyse, kur mažesnis BVP ir mažesnės sveikatos apsaugos išlaidos 1 gyventojui.



AH ir ŠKL gydymo vaistais tikslas yra kardiovaskulinių komplikacijų prevencija ir mirtingumo mažinimas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad tinkama AKS kontrolė sumažina MI riziką 20–25 proc., insulto riziką 35–40 proc. ir ŠN riziką 65 proc. Teigiama, kad šiandienės medicinos tikslas 65 proc. sumažinti ŠKL komplikacijų riziką ligoniams ir 80 proc. – visuomenei yra pasiekiamas [43, 434]. Kyla klausimas, kiek reikia suvartoti ŠKSV, kad mirtingumas ir ligotumas reikšmingai sumažėtų? Apskaičiuota, kad siekiant išvengti vienos mirties nuo ŠKL, reikia gydyti 125 pacientus, išvengti vieno insulto – gydyti 67 pacientus, išvengti vieno MI – 100 pacientų [435]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtino, kad tinkamas vaistų vartojimas ir rizikos veiksnių korekcija yra būtini veiksniai siekiant sumažinti sergamumą ŠKL. Blogesni rodikliai mūsų šalyje sietini su blogesne rizikos veiksnių korekcija. Nustatytos galimos sąsajos tarp sveikatos apsaugos sistemos rodiklių ir mirštamumo nuo ŠKL dėl ekologinio tyrimo dizaino turi būti interpretuojamos atsargiai.

### **9.3. Skirtingo amžiaus ir lyties pacientų AH gydymo kompensuojamaisiais vaistais ypatumai**

Nustatėme tokias AH gydymo tendencijas Lietuvoje:

- 82 proc. visų išrašomų ŠKSV ambulatorinėje grandyje skiriama AH gydyti, ši procentinė dalis išliko tokia pati visą tyrimo laikotarpį. AH gydyti skiriamų vaistų suvartojimas didėjo 144 proc.
- AH gydyti skiriamų ŠKSV daugiau suvartoja vyresnio amžiaus pacientai, ir šis radinys buvo tikėtinas žinant AH ir ŠKL patofiziologiją ir statistikos duomenis.
- AH gydyti skiriamų ŠKSV suvartojimas buvo didesnis abiejose moterų nei atitinkamo amžiaus vyrų grupėse, nors augimas buvo didesnis vyrų populiacijoje. Remiantis Lietuvos statistikos duomenimis, 1,5–2 kartus didesnis moterų ligotumas AH galbūt yra sietinas su didesniu antihipertenzinių vaistų suvartojimu, tačiau šie abu rodikliai yra veikiami geresnio moterų

supratimo apie savo ligą ir dažnesnio lankymosi pas gydytojus, kas leidžia diagnozuoti ir gydyti AH anksčiau [56].

- Didėjančiam antihipertenzinių vaistų vartojimui turėjo įtakos didėjantis pacientų vienu metu vartojamų vaistų skaičius Lietuvoje. Kai kuriose šalyse monoterapijos dažnis siekė  $\geq 60$  proc. visų gydomų pacientų bei dažnis nesiskyrė tarp skirtingos lyties pacientų [436, 437]. I-SEARCH tyrimas, analizavęs antihipertenzinių vaistų suvartojimą 26-iose šalyse, parodė, kad 30 proc. pacientų buvo gydomi vienu, 40 proc. – dviem ir 30 proc. – daugiau nei trimis vaistais [314]. Lietuvoje tik jaunesnių pacientų grupėse monoterapijos dažnis buvo panašus į I-SEARCH tyrimo duomenis. Vyresnių pacientų grupėse monoterapija buvo vartojama ~30 proc. pacientų 2003 m. ir 12 proc. pacientų 2012 m., be to, tyrimo laikotarpiu abiejų lyčių vyresniųjų ir VJ grupių pacientų monoterapijos dažnis mažėjo nuo 2 iki 2,5 karto – šis rodiklis nekito tik MJ grupėje. Vis didesnė pacientų dalis buvo gydoma dviem, trimis ir ypač – keturiais ir daugiau ( $\geq 4$ ) vaistų. Agresyviausiai gydymas dviem, trimis ar keturiais ir daugiau vaistų buvo pradedamas 40–69 m. amžiaus pacientams. Kyla klausimas: kodėl taikant intensyvesnę gydymą mūsų šalyje mirtingumas nuo ŠKL nesumažėja ir ankstesni tyrimai rodo išliekančią blogą kontrolę?

- Kitas veiksnys, lemiantis didėjančią antihipertenzinių vaistų vartojimą Lietuvoje, buvo AH „jaunėjimas“, kuris vertintas pagal pirmą kartą receptą AH gydyti gavusių asmenų amžiaus vidurkį. AH „jaunėjo“ daugiau nei 5 metais ir moterų (nuo 62 m. iki 56 m.), ir vyrų (nuo 58 m. iki 53 m.) populiacijose. Nustatėme naujų antihipertenzinių vaistų vartotojų skaičiaus didėjimą 18–49 m. amžiaus grupėje. Šie duomenys patvirtina ankstesnę AH diagnostiką ir gydymo pradžią. Manome, kad vienas iš labiausiai šį rodiklį įtakojuusių veiksnių yra asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių programa (LitHiR programa), skirta vyrams nuo 40 iki 55 m. ir moterims nuo 50 iki 65 m. amžiaus [438]. Šią programą vykdo pirminės sveikatos priežiūros specialistai, kurie įvertina ŠKL

rizikos veiksniais, rekomenduoja atitinkamus prevencinius veiksmus bei atlieka aktyvią kasmetinę kontrolę, bei specializuoti kardiovaskulinės prevencijos centrai, į kuriuos siunčiami didelės rizikos pacientai. Didėja ir visuomenės informuotumas – 73 proc. apklaustų gyventojų teigė, jog žino apie ligų prevencijos programas 2012 m. [439]. LitHiR programoje 2005–2012 m. dalyvavo 27 proc. visos tikslinės Lietuvos populiacijos. Pagal Europos Tarybos rekomendacijas, kad prevencinė programa efektyviai mažintų gyventojų mirtingumą, būtina į patikrą įtraukti ne mažiau kaip 80 proc. gyventojų [440].

- AH skirtų gydyti vaistų suvartojimo profilis atitiko bendras ŠKSV suvartojimo tendencijas – dažniausiai vartojamų vaistų grupės yra AKFI ir BB visose amžiaus ir lyties grupėse. Pažymėtina, kad seniau rinkoje esantys vaistai buvo pakeičiami naujesniais, pavyzdžiui, tyrimo pradžioje dažniausiai AH gydymas pradėtas AKFI enalaprilium, o tyrimo pabaigoje – zofenoprilium ar perindoprilium.

- Vertindami su lytimi susijusius AH gydymo skirtumus, nustatėme, kad tik MJ dažniau nei VJ buvo gydomi monoterapija, bet VJ dažniau vartodavo tris arba keturis ir daugiau vaistų AH gydyti. Vyresnių pacientų grupėse skirtumų tarp vartojamų vaistų kiekio nerasta. Vertindami vaistų suvartojimą pagal vaistų grupes, nustatėme, kad MJ vartojo daugiau grynų AKFI, CCB ir grynų diuretikų nei VJ, o MV daugiau vartojo grynų AKFI, CCB, BB, grynų diuretikų ir centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų nei to paties amžiaus vyrai. Vienintelė vaistų grupė, kurios suvartojimas buvo didesnis abiejose vyrų grupėse, buvo A-AB. Priešingai nei Lietuvoje, kitose šalyse moterys vartoja mažiau AKFI, grindžiant dažnesnėmis AKFI sukeltomis nepageidaujamomis reakcijomis [312–314]. Daugelio šalių atlikti tyrimai parodo dažnesnį vyrų gydymą CCB, o Lietuvoje šių vaistų daugiau suvartoja moterys. Didesnio diuretikų vartojimo moterų grupėse tendencijos atitinka kitų tyrimų rezultatus, nors grynų diuretikų vartojimas lieka mažas. ARB ir FIX-D vartojimo skirtumų tarp lyčių nebuvo. Didelio SNS-AH suvartojimo priežastys yra nežinomos ir reikalauja tolesnės paciento lygmens analizės, vertinant tokio

gydymo pasirinkimo indikacijas. Vyresni vyrai dažniau nei atitinkamo amžiaus moterys buvo pradedami gydyti vienu A-AB. Esminių lyčių skirtumų neregistravome dvigubos ir trigubos terapijos gydymo pradžioje grupėse.

- FIX-D vartojimas didėjo visose pacientų grupėse. Dažniausiai vartojama FIX-D Lietuvoje buvo AKFI ir diuretikas.
- Vis dažniau gydymo pradžioje buvo skiriami FIX-D, ypač jaunesniems pacientams. Pradedant gydyti trimis vaistais, ~80 proc. pacientų vartojo FIX-D. Metaanalizių ir klinikinių tyrimų duomenimis, FIX-D leidžia pasiekti tinkamesnę AKS kontrolę, supaprastinti gydymo režimą, ypač pacientams, vartojantiems daug vaistų dėl kitų ligų, pasiekti ekonominį efektą [441, 442].

#### **9.4. AH gydymo Lietuvoje atitiktis Europos kardiologų ir Europos hipertenzijos draugijų gaires**

Gydant AH Lietuvoje, rekomenduojama laikytis Europos kardiologų ir Europos hipertenzijos draugijų AH gydymo gairių. Mūsų rezultatai parodė, kad pacientų, kuriems AH gydymas pradamas neatitinkant minėtų gairių rekomendacijų, daugėjo ~2 kartus, ypač vyresnių pacientų grupėse. Tyrimo pradžioje dažniausias neatitikimo kriterijus buvo gydymo pradžia trimis vaistais: nuo 2,5 proc. jauniausių ir vyriausių pacientų grupėse iki 8,3 proc. 50–59 m. amžiaus vyrų grupėje. Tyrimo pabaigoje neatitiktis gairėms buvo dažniau nustatoma gydymą pradėdant ARB monoterapija abiejų lyčių pacientams ir centrinio poveikio antihipertenziniais vaistais moterų grupėse, taip pat didėjo dalis pacientų, gydomų trimis ir daugiau vaistų. Klinikiniuose tyrimuose pateikti neatitikties gairėms vertinimo rezultatai varijuoja nuo 27 proc. iki 46 proc. išrašytų vaistų priklausomai nuo pasirinktų vertinimo kriterijų ir metodologijos [443, 444].

Nors minėtos Europos AH gydymo gairės apibrėžia, kad gydymo pradžia ARB yra galima, daugelyje šalių yra priimti tam tikri ARB skyrimo apribojimai remiantis didele vaisto kaina ir vienodu AKS mažinamuoju poveikiu lyginant su kitais antihipertenziniais vaistais. Jungtinėje Karalystėje

buvo paskelbta skyrimo taisyklė „80/20“, skatinanti 80 proc. atvejų rinktis AKFI ir 20 proc. ARB [445]. Švedijoje, Kroatijoje ir Austrijoje rekomenduojami išrašymo apribojimai leido sumažinti ARB išrašymą nekintant gydymo kokybei [359, 446, 447].

Nors Europos AH gydymo gairės pateikia rekomendacijas, kad bet kurios grupės antihipertenziniai vaistai tinka vyresnio amžiaus žmonėms, jie parenkami pagal paciento individualius poreikius, tačiau CCB ir diuretikams teikiama pirmenybė (IA lygio rekomendacija) [154–156]. Vertinant vaistų suvartojimo vidurkį per 10 metų, CCB buvo antra pagal suvartojimą vaistų grupė vyresnių nei 65 m. amžiaus pacientų populiacijoje, tačiau BB suvartojimas sparčiai didėjo ir 2012 m. viršijo suvartoto CCB kiekį. Vyresni nei 70 m. amžiaus asmenys, gydomi vienu ar dviem vaistais, CCB vartojo 2 kartus rečiau nei BB. Tokios pačios tendencijos registruotos ir gydymo pradžios analizėje – pagyvenę pacientai dažniau buvo pradedami gydyti AKFI ir BB.

BB nėra pirmos eilės antihipertenzinis vaistas vyresnio amžiaus pacientams, išskyrus tuos, kurie buvo patyrę MI ar turi sutrikusį širdies ritmą [185, 448].

Europos AH gydymo gairės rekomenduoja pradėti gydymą vienu vaistu esant lengvo laipsnio AH ar mažai ŠKL rizikai [154–156]. Todėl šiame tyrime nustatytas toks didelis jaunų pacientų FIX-D vartojimas galėtų būti abejotinas. Be to, pradėjus gydymą AKS kontrolė pasiekama ne iš karto. Tyrimų duomenimis, šis tarpsnis užtrunka iki 3,2 mėn., pradėjus skirti vieną vaistą, ir 4 mėn., pradėjus skirti du vaistus [449]. Tik trečdaliui pacientų pradėjus gydymą netenka jo keisti, o tai yra sunkiau padaryti skiriant FIX-D [450]. Taip pat pastebėjome tokį gydymo pradžios reiškinį, kai skiriant tris vaistus išrašomas AKFI ir diuretikas FIX-D ir to paties AKFI papildoma dozė, pavyzdžiui, perindoprilis/indapamidas ir perindoprilis. Tokia tendencija registruota 10–20 proc. pacientų, gaunančių tris vaistus. Šio derinio

racionalumas yra abejotinas, tokio gydymo duomenų medicinos literatūroje nepateikiama.

### **9.5. Kompensuojamojo AH gydymo efektyvumas, vertinant generinių vaistų vartojimą ir išlaidas**

2003–2012 m. AH gydyti skirti ŠKSV nebuvo išrašomi efektyviai: didėjant suvartojimui 144 proc., kompensavimo išlaidų daugėjo 96 proc. Išrašymas yra efektyvus, kai suvartojimo didėjimo PP yra du kartus didesnis nei kompensavimo išlaidų PP [344]. Vertinant atskirų antihipertenzinių vaistų grupių išrašymą teigtina, kad dažniausiai vartojami antihipertenziniai vaistai – grynai AKFI, ARB, BB, CCB – buvo išrašomi efektyviai. Sudėtinių vaistų, simpatinę nervų sistemą veikiančių antihipertenzinių vaistų ir diuretikų išrašymas buvo neefektyvus. Lietuvoje įdiegtos vaistų kainų politikos priemonės sumažino visų grynų antihipertenzinių vaistų pagal vaistų grupę kompensuojamosios kainos mažėjimą nuo 50 proc. iki 60 proc., tik grynų AKFI vienos NPD kaina sumažėjo 20 proc. Tačiau Lietuvoje vaistų kainų politika nebuvo veiksminga mažinant sudėtinių vaistų kainas. Kadangi mūsų šalyje referencinė kainodara remiasi molekulės, o ne ATC grupės principu, naujai į rinką patenkantys vaistai didina FIX-D grupės kompensavimo kainą ir paciento priemokos kainą.

Lietuvoje generinių vaistų suvartojimas nėra didelis – tik 44,7 proc. antihipertenzinių vaistų kiekio 2012 m. Per 10 metų generinių vaistų suvartojimas pagal kiekį sumažėjo beveik 20 proc. Vertinant generinių vaistų suvartojimą pagal vertę, matomas šių vaistų dalies padidėjimas, tačiau brangesni originalūs vaistai išlaiko savo rinkos dalį ir reikalauja didesnės dalies kompensavimo išlaidų. Nustatėme, kad dažniausiai vartojamų AH gydyti vaistų grupių generikų (grynai AKFI, CCB, sudėtiniai vaistai su AKFI ir ARB) dalis pagal kiekį mažėjo, o BB generikų dalis padidėjo tik 3 proc. Dažniausiai vartojamų AKFI generikų dalis pagal kiekį sumažėjo 36 proc. Šį pokytį iš dalies gali nulemti seniau rinkoje esančių vaistų keitimas naujais, ką tik rinkoje

atsiradusiais vaistais. Zofenoprilis yra tyrimo metu turėjęs patentinę apsaugą originalus vaistas, kurio suvartojimas padidėjo 10 kartų. Jo vienos NPD kaina nekito visą tyrimo laikotarpį ir išliko didžiausia iš visų grynų AKFI – 10 kartų didesnė už enalaprilio, ramiprilio, 4 kartus didesnė už perindoprilio 1 NPD kainą 2012 m. Kito AKFI perindoprilio kaina sumažėjo 4 kartus į rinką patekus generiniams vaistams, tačiau tik 22 proc. jo suvartojimo sudarė generiniai preparatai. Šie pokyčiai rodo, kad vaistus išrašantys gydytojai neatsižvelgia į vaisto kainą [451]. Nors naujų preparatų didesnis vartojimas ir „senų“ vaistų šalinimas iš rinkos grindžiamas naujausiomis klinikinėmis studijomis, tačiau Skandinavijos šalyse dažniau vartojant „senus“ vaistus gydymo rezultatai ir baigtys yra geresni.

Lubloy ir kt. atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje teigiama, kad naujų vaistų vartojimo didėjimą lemia farmacinių kompanijų strategija, investicijų į klinikinės studijas ribojimas atsiradus generiniams vaistams, vaistų politika ir gydytojų asmeniniai sprendimai bei specialistų, vadinamųjų „opinijos“ lyderių, nuomonė [452]. Į šią sisteminę apžvalgą buvo įtrauktos studijos, atliktos tik JAV, Vakarų Europos šalyse, Skandinavijoje, Kanadoje ir Australijoje. Nebuvo atliktas nė vienas toks tyrimas Rytų Europos šalyse.

Šiame tyrime neišvengta trūkumų. Pasirinkta tyrimo metodika neleido vertinti vaistų vartojimo ypatumų paciento lygiu – ne visada NPD atitinka realų paciento per parą suvartojamą vaisto kiekį, gretutines ligas, darančias įtaką vaistų pasirinkimui, paciento gydymo laikymąsi, negalėjome įvertinti paskirto gydymo klinikinio efektyvumo, nežinome, ar pasiekta AKS kontrolė. Taip pat negalėjome įvertinti veiksmų, kurie lemia gydytojų pasirinkimą. Tyrime analizavome tik ŠKSV, neįtraukdami kitų grupių vaistų (antiagregantų, antikoagulantų), kurie taip pat gali turėti reikšmės mirštamumui nuo ŠKL. Naudodamiesi viešai prieinamose duomenų bazėse esamais duomenimis, nevertinome galimų duomenų rinkimo ir metodologijos ypatumų.

Apibendrinant visus šiame darbe atliktus tyrimus svarbu pažymėti, kad tai yra pirmasis Lietuvoje tokios apimties labiausiai visuomenėje paplitusių vaistų

vartojimą analizuojantis darbas. Šis darbas nagrinėja aktualią visuomenės sveikatos problemą – didelį sergamumą arterine hipertenzija, kurios gydymo rezultatai nėra patenkinami, palyginti su kitomis ES šalimis. Šio darbo rezultatai tinkami numatant ateities vaistų politiką, kainų politikos pokyčius ir racionalaus vaistų vartojimo skatinimo priemones.



## 10. IŠVADOS

1. Bendras ir AH gydyti skiriamų ŠKSV suvartojimas Lietuvoje didėja ir siekia kaimyninių Skandinavijos šalių suvartojimo lygį, tačiau neužtikrina tokio ryškaus mirštamumo nuo ŠKL, sergamumo ir ligotumo šiomis ligomis sumažėjimo. Nors mūsų tyrime stebėta reikšminga ŠKSV suvartojimo įtaka mirštamumui, tačiau didesnis rizikos veiksnių paplitimas Lietuvoje gali lemti išliekantį didelį ŠKL mirštamumą.
2. ŠKSV suvartojimo profilis Lietuvoje skyrėsi nuo Skandinavijos šalių ŠKSV vartojimo. Ypač mažas statinų, diuretikų, labai didelis SNS-AH suvartojimas gali daryti įtaką dideliame mirštamumui nuo ŠKL Lietuvoje. Mūsų šalyje nustatytos blogesnės ŠKL rizikos veiksnių vertės, palyginti su Skandinavijos šalimis, turėjo tiesioginę įtaką didesniai mirštamumui nuo ŠKL. Keturi veiksniai – BVP, išlaidos SA, nedarbo lygis ir praktikuojančių gydytojų skaičius – darė įtaką didėjančio ŠKSV suvartojimo sukeltam mirštamumui nuo ŠKL mažėjimui.
3. Antihipertenzinių vaistų vartojimas didėjo abiejų lyčių pacientų visose amžiaus grupėse. Moterys suvartojo daugiau vaistų, skirtų AH gydyti, bet suvartojimo augimo PP buvo didesnis vyrų. Asmenų, kurie pradeda vartoti antihipertenzinius vaistus, amžius sumažėjo penkeriais metais Lietuvos vyrų ir moterų populiacijose. Su lytimi susiję antihipertenzinio gydymo skirtumai išryškėjo tik jaunesnių pacientų populiacijoje, tačiau gydymo pradžioje skirtumo tarp lyčių nebuvo.
4. AH gydymas ne visada atitinka racionalaus vaistų skyrimo sampratą – 2003–2012 m. neatitikties AH gydymo gairėms dažnis padidėjo du kartus.
5. Bendras antihipertenzinių vaistų išrašymas neatitiko efektyvaus vaistų išrašymo sampratos, nors dažniausiai vartojamų grupių antihipertenziniai vaistai – grynai AKFI, ARB, BB, CCB – buvo išrašomi efektyviai. Generinių ŠKSV suvartojimas pagal kiekį nedidėjo. Lietuvos vaistų kainų politika sumažino grynų ŠKSV kompensavimo kainą ir paciento priemoką, tačiau nesumažino sudėtinių vaistų grupių kainų.

## 11. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Šio tyrimo rezultatai gali būti naudojamo racionalaus vaistų vartojimo skatinimui, numatant tokias priemones kaip vaistų išrašymo efektyvumo audito įdiegimas gydymo įstaigose, gydytojų grupėse, apskrityse ar šalies mastu.

Šis tyrimas pateikia aiškius įrodymus, kad reikalingos priemonės generinių vaistų vartojimui skatinti gydytojų, vaistininkų ir paciento lygmeniu, siekiant sumažinti gydymo išlaidas ir padidinti ŠKSV išrašymo efektyvumą.

Šio darbo rezultatai gali būti naudingi svarstant vaistų kompensavimo politikos pokyčius, kai referencinė vaistų grupė sudaroma ne vaisto cheminės molekulės, bet ATC grupės lygio principu.

Šis darbas patvirtina ne tik farmakologinio AH ir kitų ŠKL gydymo, bet ir prevencijos ir rizikos veiksnių korekcijos svarbą.

Mūsų pateikti rezultatai turėtų paskatinti detalesnius vaistų vartojimo tyrimus, susijusius su skirtingais paciento, gydytojo, gydymo įstaigos ir t. t. segmentais, tikslinat veiksnius, kurie daro įtaką ŠKSV išrašymo pobūdžiui. Tikslinga ateityje atlikti detalesnę duomenų analizę, siejant ŠKSV suvartojimą su tam tikromis ŠKL (MI, ŠN, smegenų kraujagyslių ligos), siekiant gauti patikimus tam tikrų ŠKSV įtakos įrodymus šių ligų sergamumui ir mirštamumui. Šie įrodymai būtų naudingi svarstant tam tikrų ŠKSV kompensavimo politikos pokyčius.

## 12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1333-41.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014;35(42):2929. Prieiga per internetą: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2014/08/12/eurheartj.ehu299.full.pdf>.
3. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J.* 2008;29(10):1316-26.
4. Mirties priežastys 2012. Vilnius (LT): Higienos instituto Sveikatos informacijos centras; 2013. 186 p.
5. Berg J, Björck L, Lappas G, et al. Continuing decrease in coronary heart disease mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc.* 2014;14:9.
6. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J.* 2013;34(39):3017-27.
7. Van Dis I, Geleijnse JM, Verschuren WM, et al. Cardiovascular risk management of hypertension and hypercholesterolaemia in the Netherlands: from unifactorial to multifactorial approach. *Neth Heart J.* 2012;20(7-8):320-5.
8. Sulo G, Igland J, Vollset SE, et al. Cardiovascular disease and diabetes mellitus in Norway during 1994-2009 CVDNOR – a nationwide research project. *Nor Epidemiol.* 2013;23:101-7.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.

10. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Pharmaceutical spending. France: OECD; 2014. Prieiga per internetą: <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm>.
11. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Antihypertensive drugs consumption, 2000 and 2013 (or nearest year). In: Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris; 2015. Prieiga per internetą: [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en).
12. World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. 1985; Nov 25-29; Nairobi (Kenya). WHO, Geneva; 1987. Prieiga per internetą: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf>.
13. World Health Organization. Promoting Rational Use of Medicines: Core Components - WHO Policy Perspectives on Medicines, No. 005, September 2002. Prieiga per internetą: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>.
14. Ferrer P, Ballarín E, Sabaté M, et al., on behalf of the PROTECT project. Drug Consumption Databases in Europe. Barcelona, August 2011. Prieiga per internetą: <http://www.imi-protect.eu/documents/DUinventoryCOUNTRIESFeb2015.pdf>
15. Latry P, Molimard M, Bégaud B, et al. How reimbursement databases can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. Eur J Clin Pharmacol. 2001;66(7): 743-8.
16. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117-71.
17. Shepard D, VanderZanden A, Moran A, et al. Ischemic Heart Disease Worldwide, 1990 to 2013: Estimates From the Global Burden of Disease Study 2013. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015;8:455-6.

18. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. GBD 2013 Writing Group and GBD. 2013 Stroke Panel Experts Group Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015;45:161-76.
19. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J.* 1997;18(8):1231-48.
20. Lietuvos sveikatos statistika 2014. Vilnius (LT): Higienos instituto Sveikatos informacijos centras; 2015. 15 p.
21. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Brussels, Belgium: European Heart Network; Sophia Antipolis, France: European Society of Cardiology, 2012. Prieiga per internetą: <http://www.escardio.org/The-ESC/Initiatives/EuroHeart/2012-European-Cardiovascular-Disease-Statistics>.
22. World Health Organization. Mortality indicator database: mortality indicators by 67 causes of death, age and sex (HFA - MDB). Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2013. Prieiga per internetą: <http://data.euro.who.int/hfamdb/>.
23. Pagrindinės sveikatos statistikos sąvokos, jų apibrėžimai ir skaičiavimas. Vilnius (LT): Higienos instituto Sveikatos informacijos centras; 2010. Prieiga per internetą: [http://sic.hi.lt/data/stat\\_leid.pdf](http://sic.hi.lt/data/stat_leid.pdf).
24. Yeh RW, Go AS. Rethinking the Epidemiology of Acute Myocardial Infarction Challenges and Opportunities. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):759-64.
25. Tarptautinė statistinė ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija, dešimtas pataisytas ir papildytas leidimas, Australijos modifikacija (TLK-10-AM) – Sisteminis ligų sąrašas. Prieiga per internetą: <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp>

26. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(5):276-89.
27. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):447.
28. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105-14.
29. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation.* 1994;90(1):583-612.
30. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129(14):1493-501.
31. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al.; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014;383(9913):245-54.
32. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(5):e259-81.
33. Higienos instituto Sveikatos inforacijos centras. Sveikatos statistinių duomenų portalas. Vilnius (LT). Prieiga per internetą: <http://sic.hi.lt>

34. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571-6.
35. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988;116(6):1713-24.
36. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, et al. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA*. 1992;268(21):3085-91.
37. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37.
38. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53.
39. Yusuf S, Hawken S, Ôunpui S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
40. 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(9246):1955-64.
41. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, 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*. 2012;380(9859):2224-60.
42. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years

lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.

43. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, et al. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women. *Hypertension*. 2005;46(2):280-6.

44. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.

45. Bromfield S, Muntner P. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(3):134-6.

46. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.

47. Cifkova R. Epidemiology and risk of hypertension. *Arch Med Sci*. 2009;5(2A):S 199-211.

48. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(1):11-9.

49. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355(9205):675-87.

50. Ginter E. Cardiovascular risk factors in the former communist countries. Analysis of 40 European MONICA populations. *Eur J Epidemiol*. 1995;11(2):199-205.

51. Cifkova R, Škodová Z, Lanska V, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(8):571-9.

52. Grassi G, Cifkova R, Laurent S, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern



European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J*. 2011;32(2):218-25.

53. Tykarski A, Posadzy-Mańczyńska A, Wyrzykowski B, et al. Prevalence of hypertension and the effectiveness of its treatment in adults in our country. Results of WOBASZ study. *Kardiol Pol*. 2006;63(6 Suppl4):S614-9.

54. Grabauskas V, Klumbiene J, Petkeviciene J, et al. Risk factors for non-communicable diseases in Lithuania rural population: CINDI survey 2007. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44:633–9.

55. Tamosiunas A, Luksiene D, Baceviciene, et al. Health factors and risk of all-cause, cardiovascular, and coronary heart disease mortality: findings from the MONICA and HAPIEE studies in Lithuania. *PLoS One*. 2014; 9(12):e114283.

56. Reklaitiene R, Tamosiunas A, Virviciute, et al. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, and the risk of mortality among middle-aged Lithuanian urban population in 1983–2009. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:68.

57. Statistical Office of the European Communities. Self-reporting of hypertensive diseases. Luxembourg: EUROSTAT; 2016. Prieiga per internetą: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular\\_diseases\\_statistics#Self-reporting\\_of\\_hypertensive\\_diseases](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics#Self-reporting_of_hypertensive_diseases).

58. Deepa R, Shanthirani CS, Pradeepa R, et al. Is the ‘rule of halves’ in hypertension still valid?—Evidence from the Chennai Urban Population Study. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:153-7.

59. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68.

60. Zhang Y, Zhang X, Liu L, et al. Is a systolic blood pressure target < 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1500-8.

61. Gu Q, Dillon CF, Burt VL, et al. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):38-45.
62. Chobanian AV. The hypertension paradox—more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med*. 2009;361:878-87.
63. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289(18):2363-9.
64. Petrulionienė Ž, Apanavičienė DA. Evaluation of arterial hypertension control and treatment in daily practice of family physicians. *Medicina (Lithuania)*. 2010;46(10):657-63.
65. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Petrulionienė Ž, et al. Prevalence of high-risk profile in middle-aged subjects with arterial hypertension: A nationwide survey. *Blood press*. 2014;23(5):281-7.
66. NICE Public Health Guideline. Cardiovascular disease prevention; 2010. Prieiga per internetą: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25/resources/cardiovascular-disease-prevention-1996238687173>.
67. JBS3 Board. Report of the Joint British Societies for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Heart*. 2014;100( Suppl 2):ii1-ii67.
68. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, et al. AHA/ACCF 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Circulation*. 2009;120(13):1296-336.
69. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, et al. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation*. 1963;28(3):381-95.
70. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six-year follow-up experience the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55(1):33-50.
71. Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(1):68-78.

72. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(1):10-4.
73. Evans A, Tolonen H, Hense HW, et al. WHO Monica Project. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol.* 2001;30(suppl 1):S35-40.
74. Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. 3, Cardiovascular Diseases. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44704/>
75. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. 2, Fifty Years of Change 1964–2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294310/>
76. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, et al. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation.* 2005;112(4):489-97.
77. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation.* 1996;93(3):450-6.
78. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effects of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1249-55.
79. Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation.* 1997;96(4):1089-96.

80. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1677-82.
81. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290(1):86-97.
82. Shaten BJ, Kuller LH, Neaton JD. Association between baseline risk factors, cigarette smoking, and CHD mortality after 10.5 years. *Prev Med*. 1991;20(5):655-9.
83. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J*. 1986;111(5):932-40.
84. Mann SJ, James GD, Wang RS, et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. *JAMA*. 1991;265(17):2226-8.
85. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization; 2011.
86. Statistical Office of the European Communities. Daily smokers of cigarettes by sex, age and educational attainment level. Luxembourg: EUROSTAT; 2016. Prieiga per internetą: [http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth\\_ehis\\_de3&lang=en](http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_ehis_de3&lang=en).
87. Zatonski W, Przewozniak K, Sulkowska U, et al. Tobacco smoking in countries of the European Union. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(2):181-92.
88. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, WHO, 2009.
89. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(5):579-88.
90. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
91. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004;38(5):613-9.

92. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2010 Mar 15;171(6):633-44.
93. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-Analysis. *J Clin Hypertens.* 2012;14(11):792-8.
94. Rehm J, Prieto JA, Beier M, et al. The role of alcohol in the management of hypertension in patients in European primary health care practices—a survey in the largest European Union countries. *BMC Fam Pract.* 2016;17(1):130.
95. Collart F, de Timary P, Dom G, et al. Alcohol-induced hypertension: an important healthcare target in Belgium. *Acta Clin Belg.* 2015;70:389-95.
96. Alcohol in the European Union: consumption, harm and policy approaches: Final report. World Health Organization. Copenhagen, 2012. Prieiga per internetą: <http://www.who.int/iris/handle/10665/107302>.
97. Health in the Baltic Countries 2014. Vilnius (LT): Higienos instituto Sveikatos informacijos centras; 2015. Prieiga per internetą: <http://sic.hi.lt/data/baltic14.pdf>.
98. Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease—a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(2):391-407.
99. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, et al. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: An updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(3):247-57.
100. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol.* 2004;33(4):787-98.
101. Examples of Physical Activities by Intensity. U.S. Department of Health and Human Services: Promoting physical activity; 1999. Prieiga per internetą: <https://www.k-state.edu/paccats/Contents/PA/PDF/PA%20by%20Intensity.pdf>.

102. Sport and physical activity. Special Eurobarometer 412; 2014. Prieiga per internetą: [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/ebs/ebs\\_412\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_412_en.pdf).
103. Bacevičienė M, Lukšienė DA, Bernotienė G, et al. Estimation of all-cause and cardiovascular mortality risk in relation to leisure-time physical activity: A cohort study. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48(12):632-9.
104. Gaesser GA. Does physical activity reduce the risk of cardiovascular disease in overweight and obese individuals? *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2007;1:221-7.
105. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1720-8.
106. Mitchell AB, Cole JW, McArdle PF, et al. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2015;46:1690-2.
107. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(6):1047-55.
108. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):904-10.
109. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-72.
110. Statistical Office of the European Communities. European Health Interview Survey. Almost 1 adult in 6 in the EU is considered obese. Luxembourg: EUROSTAT; 2016. Prieiga per internetą: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7700898/3-20102016-BP-EN.pdf/c26b037b-d5f3-4c05-89c1-00bf0b98d646>.

111. American Heart Association Nutrition Committee. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82-96.
112. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ*. 2001;322:757-63.
113. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1997;337:1491-9.
114. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ*. 2000;320:861-4.
115. Genser B, Silbernagel G, De Backer G, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(4):444-51.
116. World Health Organization. Guidelines: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization, 2012.
117. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA*. 1998;279:1383-91.
118. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*. 2002;16:761-70.
119. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
120. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590-9.
121. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH–Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.

122. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282:1233-9.
123. Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: The first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:93-9.
124. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490.
125. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;(6):CD009874. Prieiga per internetą: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009874.pub2/epdf>.
126. Alissa EM, Ferns GA. Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. *Critical reviews in food science and nutrition*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(9):1950-62.
127. Anand SS, Hawkes C, de Souza RJ, et al. Food consumption and its impact on cardiovascular disease: importance of solutions focused on the globalized food system: a report from the workshop convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1590-614.
128. Laurinskaitė J, Šostakienė N, Darginavičienė R. Sveikatos rizikos veiksnių analizė ir valdymas sergant kardiologinėmis ligomis. *Visuomenės sveikata*. 2013;1:121-8.
129. Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13(2):141-54.
130. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423.



131. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med.* 2010;170(12):1024-31.
132. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581-90.
133. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J.* 2011; 32(11):1409-15.
134. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
135. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: Cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(5):530-40.
136. Avendano M, Kunst AE, van Lenthe F, et al. Trends in socioeconomic disparities in stroke mortality in six European countries between 1981– 1985 and 1991–1995. *Am J Epidemiol.* 2005;161(1):52-61.
137. Manrique-Garcia E, Sidorchuk A, Hallqvist J, et al. Socioeconomic position and incidence of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2011;65(4):301-9.
138. Roelfs DJ, Shor E, Davidson KW, et al. Losing life and livelihood: a systematic review and metaanalysis of unemployment and all-cause mortality. *Soc Sci Med.* 2011;72(6):840-54.
139. Zagożdżon P, Parszuto J, Wrotkowska M, et al. Effect of unemployment on cardiovascular risk factors and mental health. *Occup Med.* 2014;64(6):436-41.

140. Jakovljevic D, Sarti C, Sivenius J, et al. Socioeconomic status and ischemic stroke: The FINMONICA stroke register. *Stroke*. 2001;32(7):1492-8.
141. Leng B, Jin Y, Li G, et al. Socioeconomic status and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;33(2):221-9.
142. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Do socioeconomic disparities affect accessing and keeping antihypertensive drug therapy? Evidence from an Italian population-based study. *J Hum Hypertens*. 2009;23(4):238-44.
143. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*. 2007;69(6):509-13.
144. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, et al. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. 2000;284(23):3008-14.
145. Molloy GJ, Stamatakis E, Randall G, et al. M. Marital status, gender and cardiovascular mortality: behavioral, psychological distress and metabolic explanations. *Soc Sci Med*. 2009;69(2):223-8.
146. Or Z. Exploring the effects of health care on mortality across OECD countries. OECD Labour Market and Social Policy Occasional Papers, 2001, No. 46, OECD Publishing, Paris. Prieiga per internetą: <http://dx.doi.org/10.1787/716472585704>.
147. Fuchs VR. The gross domestic product and health care spending. *N Engl J Med*. 2013;369(2):107-9.
148. Or Z. Determinants of health outcomes in industrialised countries: a pooled, cross-country, time-series analysis. OECD: Paris, 2000.
149. Cabral NL, Franco S, Longo A, et al. The Brazilian family health program and secondary stroke and myocardial infarction prevention: a 6-year cohort study. *Am J Public Health*. 2012;102(12):e90-5.
150. Gulliford MC. Availability of primary care doctors and population health in England: is there association? *J Public Health Med*. 2002;24:252-4.

151. McKee M. What are the lessons learnt by countries that have had dramatic reductions of their hospital bed capacity? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, Health Evidence Network report; 2003. Prieiga per internetą: <http://www.euro.who.int/Document/E82973.pdf>.
152. Hensher M, Fulop N, Coast J, et al. Better out than in? Alternatives to hospital care. *BMJ*. 1999;319(7217):1127-30.
153. Brownell MD, Roos NP, Burchill C. Monitoring the impact of hospital downsizing on access to care and quality of care. *Med Care*. 1999;37(6 Suppl):JS135-50.
154. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21(6):1011-53.
155. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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(6):1105-87.
156. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
157. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
158. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-71.
159. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society

of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(11):1983-92.

160. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ.* 2004;328(7440):634-40.

161. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 to 140 mmHg. *JAMA.* 1970;213:1143-52.

162. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289(19):2534-44.

163. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001841.

164. SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA.* 1991; 265:3255-64.

165. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide. *Hypertension.* 2011;57(4):689-94.

166. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2015;65(5):1033-40.

167. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18(10):1465-75.

168. London GM, Schmieder R, Calvo C, et al. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens.* 2006;19:113-21.

169. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The Nestor Study. *J Hypertens*. 2004;22:1613-22.
170. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium and development of diabetes. A quantitative review. *Hypertension*. 2006;48:219-24.
171. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7.
172. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43(5):963-9.
173. Musini VM, Nazer M, Bassett K, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD003824.
174. Musini VM, Rezapour P, Wright JM, et al.. Blood pressure-lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD003825.
175. Chen JM, Heran BS, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007187.
176. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89.
177. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;97:1759-64.
178. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1431-39.
179. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol*. 2012;8(5):707-28.

180. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49(4):839-45.
181. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338(8778):1281-5.
182. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. *J Hypertens*. 1987;5(5):561-72.
183. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
184. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-53.
185. Messerli F, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998;279(23):1903-7.
186. Khan, N. and McAlister, F.A. Re-examining the efficacy of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006; 174:1737-42.
187. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD002003.
188. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;100(8):1254-62.

189. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension*. 2001; 37(2):250-4.
190. Lee P, Kengne AP, Greenfield JR, et al. Metabolic sequelae of beta-blocker therapy: weighing in on the obesity epidemic? *Int J Obes*. 2011;35(11):1395-403.
191. Sheridan R, Baldwin N. Impact of ASCOT on hypertension treatment and guidelines in older adults. *Age Ageing*. 2006;35(3):214-7.
192. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice *Lancet*. 2004;364(9446):1684-9.
193. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension*. 1991;17(4):579-88.
194. Wong GW, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of nonselective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD007452.
195. Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD007451.
196. Wong GW, Laugerotte A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD007449.
197. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2227-36.
198. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens*. 2006;24(3):591-6.

199. Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11(1):14.
200. Howlett JG. Nebivolol: vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(5 Suppl):S29-3.
201. López-Sendó J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341-62.
202. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:b1665.
203. Bangalore S, Wild D, Parkar S, et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(13):1062-72.
204. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group; Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA*. 1993;270(6):713-24.
205. Musini VM, Tejjani AM, Bassett K, et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD000028.
206. Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):211-20.
207. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
208. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92(5):1326-31.



209. Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):315-22.
210. Chen N, Zhou M, Yang M, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD003654.
211. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens*. 2009;27(6):1136-51.
212. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217-25.
213. Mason RP. Mechanisms of atherosclerotic plaque stabilization for a lipophilic calcium antagonist amlodipine. *Am J Cardiol*. 2001;88(10A):2-6M.
214. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990;82(6):1954-61.
215. Packer M, Carson P, Elkayam U, et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):308-14.
216. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC, et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2001;62(4):236-53.
217. Achilli F, Buono G, Di Fraia S, et al. Acute and chronic effects of felodipine extended release and amlodipine in patients with exertional angina: a double-masked, clinical comparison. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1996;57(7):523-36.

218. Ghamami N, Chiang SH, Dormuth C, et al. Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD010052.
219. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther.* 2009;31(8):1652-63.
220. Leonetti G, Magnani B, Pessina AAC et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens.* 2002; 15(11):932-40.
221. Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate- a meta- analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011; 29 (7):1270-80.
222. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 005;165(12):1410-9.
223. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-81.
224. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):659-66.
225. Heran BS, Wong MM, Heran IK. et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD003823

226. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*. 2005;46(2): 386-92.
227. Xue H, Lu Z, Tang WL, Pang LW, Wang GM, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*.2015;1:CD008170.
228. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
229. Yamano S, Horii M, Takami T, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of stroke recurrence and longitudinal progression of white matter lesions and silent brain infarcts on MRI (CEREBRAL study): rationale, design, and methodology. *Int J Stroke*. 2015;10(3):452-6.
230. Solvd Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
231. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996;275:1507-13.
232. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-45.
233. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*.1998;97:2202-12.
234. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the

randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.*2006;166:659-6.

235. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.*1995;333:1670-6.

236. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.

237. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.

238. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.*1993;329:1456-62.

239. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001;135:73-87.

240. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001;103:987-92.

241. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351 (20):2058-68.

242. Powers BJ, Coeytaux RR, Dolor RJ, et al. Updated report on comparative effectiveness of ACE inhibitors, ARBs, and direct renin inhibitors for patients with essential hypertension: much more data, little new information. *J Gen Intern Med.* 2012;27(6):716-29.

243. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur. Heart J.* 2012;33(16):2088-97.
244. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 22;(8):CD009096.
245. Ontarget Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;(358):1547-59.
246. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6008.
247. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):773-85.
248. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med.* 2009;151(12):861-71.
249. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1832-39.
250. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004; 363(9426):2022-31.
251. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation.* 2006; 114(8):838-54.

252. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ*. 2011;342:d2234.
253. Heran BS, Galm BP, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD004643.
254. Itskovitz HD. Alpha 1-blockade for the treatment of hypertension: a megastudy of terazosin in 2214 clinical practice settings. *Clin Ther*. 1994;16:490-504.
255. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, et al.; ASCOT Investigators. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*. 2008;118(1):42-8.
256. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Synergistic effect of doxazosin and acarbose in improving metabolic control in patients with impaired glucose tolerance. *Clin Drug Investig*. 2006;26:529-39.
257. Mori Y, Matsubara H, Nose A, et al. Safety and availability of doxazosin in treating hypertensive patients with chronic renal failure. *Hypertens Res*. 2001;24:359-63.
258. Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol*. 1995;154(1):110-15.
259. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 1999;36(1):1-13.

260. Karlafti E, Hatzitolios A, Savopoulos Ch. The role of moxonidine, a second generation centrally acting antihypertensive agent as antihypertensive therapy in the obese. *Hippokratia*. 2014;18(2):189.
261. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669-75.
262. Keulen L, Henricksen EJ, Jacob S, et al. Antihypertensive treatment and cardiovascular risk management in patients with the metabolic syndrome-focus on SNS and insulin resistance. *J Clin Basic Cardiol*. 2001;4(3):193-5.
263. Littlewood KJ, Greiner W, Baum D, et al. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: A cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol*. 2007;8:9.
264. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Ther*. 2007;29(4):602-10.
265. Pocock S, Wilhelmsen L, Dickstein K, et al. The data monitoring experience in the MOXCON trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1974-98.
266. Beau B, Mahieux F, Paraire M, et al. Efficacy and safety of rilmenidine for arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 1988;61(7):95D-102D.
267. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):113-9.
268. Sadowski Z, Szwed H, Kuch-Wocial A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled (versus nifedipine) study. *J Hypertens Suppl*. 1998;16(3):S55-62.

269. Gradman AH, Parise H, Lafeuille MH, et al. Impact of initial combination therapy vs. monotherapy on major cardiovascular (CV) events, a matched cohort study. *J Clin Hypertens*. 2011;13:A73.
270. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58(4):566-72.
271. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment — a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
272. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension*. 2005;45(6):1119-24.
273. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003;290(2):199-206.
274. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4071.
275. Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) Study. *J Am Board Fam Med*. 2013;26(5):529-38.
276. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. ASH position paper: combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens*. 2011;13(3):146-54.
277. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2005;23(11):2101-7.



278. Ross SD, Akhras KS, Zhang S, et al. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2001;21(8):940-53.
279. Bae JP, Dobesh PP, Klepser DG, et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care*. 2012;18(3):139-46.
280. Elliott W. Improving outcomes in hypertensive patients: focus on adherence and persistence with antihypertensive therapy. *J Clin Hypertens*. 2009; 11(7):376-82.
281. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parker S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-9.
282. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407.
283. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study. *Hypertension*. 2012;60(6):1393-9.
284. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension*. 2008; 51(4):952-9.
285. Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3(6):427-33.
286. Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA, et al. Ambulatory blood pressure recordings in children and adolescents. *Pediatrics*. 1994;94:180-4.
287. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Serum testosterone levels and arterial blood pressure in the elderly. *Hypertens Res*. 2005;28(8):625-30.
288. Ashraf M, Vongpanatasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8(5):368-76.
289. Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a

report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(3):413-9.

290. Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, et al. Postmenopausal hypertension: role of the renin angiotensin system. *Hypertension.* 2010;56(3):359-63.

291. Sutton-Tyrell K, Lassila HC, Meilahn E, et al. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke.* 1998;29(6):1116-21.

292. Grundtvig M, Hagen TP, German M, et al. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab.* 2009; 16(2):174-9.

293. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332(753):73-8.

294. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):915-26.

295. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J.* 2005;26(10):996-1010.

296. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension.* 2011;57(3):397-405.

297. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens.* 2011;29(1):43-50.

298. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, et al. Gender differences in the utilization of health care services. *J Fam Pract.* 2000;49(2):147-52.

299. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. *Eur Heart J*. 2010;20:ehq094.
300. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1362-8.
301. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006;24(11):2163-8.
302. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA*. 2004;292(23):2849-59.
303. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(7):583-92.
304. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2669-80.
305. Ljungman C, Mortensen L, Kahan T, et al. Treatment of mild to moderate hypertension by gender perspective: a systematic review. *J Womens Health*. 2009;18(7):1049-62.
306. Gasse C, Hense HW, Stieber J, et al. Factors associated with differences in antihypertensive drug treatment: results from the MONICA Augsburg Population Surveys 1989/90 and 1994/95. *Soz Praventivmed*. 2002;47(2):128-39.
307. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(6):594-601.

308. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation*. 2002;105(13):1585-91.
309. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation*. 2001;103(3):375-80.
310. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55.
311. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273(18):1450-6.
312. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1529-38.
313. Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(7):563-8.
314. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010;24(5):336-44.
315. Van den Berg N, Meinke-Franze C, Fiss T, et al. Prevalence and determinants of controlled hypertension in a German population cohort. *BMC Public Health*. 2013;13(1):594.
316. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, et al. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and

Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):789-98.

317. Keyhani S, Scobie JV, Hebert PL, et al. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. *Hypertension*. 2008;51:1149-55.

318. Wilkins K, Gee M, Campbell N. The difference in hypertension control between older men and women. *Health Rep*. 2012;23(4):33-40.

319. Loikas D, Wettermark B, von Euler M, et al. Differences in drug utilization between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3(5);pii: e002378.

320. Ljungman C, Collén AC, Manhem K. Swedish hypertension open care retrospective study in men and women (SHOW). *J Hum Hypertens*. 2011;25(1):32-7.

321. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(12):882-90.

322. Van der Niepen P, Verbeelen D. Gender and hypertension management: a sub-analysis of the I-inSYST survey. *Blood Press*. 2011;20(2):69-76.

323. Fernandez-Liz E, Modamio P, Catalan A, et al. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(3):407-17.

324. Lunet N, Barros H. Gender differences in the treatment of hypertension: a community based study in Porto. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(1):7-19.

325. Chou CC, Lee MS, Ke CH, et al. Prescription patterns of hypertension-national health insurance in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2004;67(3):123-30.

326. World Health Organization. Problems of Irrational Drug Use- session guide, 2002. Prieiga per internetą:

[http://archives.who.int/PRDUC2004/RDUCD/Session\\_Guides/problems\\_of\\_irrational\\_drug\\_use.htm](http://archives.who.int/PRDUC2004/RDUCD/Session_Guides/problems_of_irrational_drug_use.htm).

327. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.

328. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. March 23, 2011. Prieiga per internetą: <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>.

329. Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines; Field MJ, Lohr KN, editors. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990. 3, Attributes of Good Practice Guidelines. Prieiga per internetą: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235752>.

330. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282(15):1458-65.

331. Upshur REG. Do clinical guidelines still make sense? No. *Ann Fam Med*. 2014;12(3):202-3.

332. Lee PY, Liew SM, Abdullah A, et al. Healthcare professionals' and policy makers' views on implementing a clinical practice guideline of hypertension management: a qualitative study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126191.

333. Ardery G, Carter BL, Milchak JL, et al. Explicit and implicit evaluation of physician adherence to hypertension guidelines *J Clin Hypertens*. 2007;9(2):113-9.

334. Thier SL, Yu-Isenberg KS, Leas BF, et al. In chronic disease, nationwide data show poor adherence by patients to medication and by physicians to guidelines. *Manag Care*. 2008;17(2):48-52.

335. Ofori-Asenso R, Agyeman AA. Irrational Use of Medicines—A Summary of Key Concepts. *Pharmacy*. 2016;4(4):35.

336. Lu Y, Hernandez P, Abegunde D, et al. The world medicines situation 2011—medicine expenditures. World Health Organization, Geneva. 2011.
337. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1610-9.
338. International Society of Hypertension. The global cost of nonoptimal blood pressure. *J Hypertens*. 2009;27(7):1472-7.
339. Degli Esposti E, Berto P, Ruffo P, et al. The PANDORA project: Results of the cost of illness analysis. *J Hum Hypertens*. 2001;15:329–34.
340. WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical pricing and Reimbursement Policies: Glossary of pharmaceutical terms. Update 2016. Written by Gesundheit Österreich GmbH, 2016, Vienna.
341. Dylst P, Simoens S: Does the market share of generic medicines influence the price level? A european analysis. *Pharmacoeconomics*. 2011, 29: 875-82.
342. Godman B, Shrank W, Andersen M, et al. Policies to enhance prescribing efficiency in Europe: findings and future implications. *Front Pharmacol*. 2011;1:141.
343. Hassali MA, Shafie AA, Awaisu A, et al. Physicians' views on generic medicines: a narrative review. *J Generic Med*. 2010;7(1):30-9.
344. Simoens S. A review of generic medicine pricing in Europe. *GaBI J*. 2012;1(1):8-12.
345. Heikkila R, Mantyselka P, Hartikainen-Herranen K, et al. Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy*. 2007;82:366-74.
346. Granlund D. Price and welfare effects of a pharmaceutical substitution reform. *J Health Econ*. 2010;29:856-65.
347. Garuoliene K, Godman B, Gulbinovič J, et al. European countries with small populations can obtain low prices for drugs: Lithuania as a case history. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(3):343-9.

348. Godman B, Sakshaug S, Berg C, et al. Combination of prescribing restrictions and policies to engineer low prices to reduce reimbursement costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11(1):121-9.
349. Godman B, Burkhardt T, Bucsics A et al. Impact of recent reforms in Austria on utilization and expenditure of PPIs and lipid lowering drugs; implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009;9(5): 475-84.
350. Elshaug AG, Moss JR, Littlejohns P, et al. Identifying existing health care services that do not provide value for money. *Med J Aust.* 2009;190(5):269-73.
351. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(21):2514-26.
352. Caldeira D, Fernandes RM, Costa J, et al. Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;61(4):277-82.
353. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):351-68.
354. Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B, et al. The ‘wise list’—a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;108(4):224-33.
355. Hakonsen H, Toverud E. A review of patient perspectives on generics substitution: what are the challenges for optimal drug use. *GaBI J.* 2012;1:28-32.
356. Germany Institute for Healthcare and Social Research (IGES). Value of generic medicines. Health economy study, Berlin, 5 October 2015. Prieiga per internetą:  
[http://www.iges.com/e6/e1621/e10211/e10849/e13335/e13339/e13341/attr\\_obj\\_s13346/IGES\\_Publik\\_Value\\_Generics\\_Web\\_eng.pdf](http://www.iges.com/e6/e1621/e10211/e10849/e13335/e13339/e13341/attr_obj_s13346/IGES_Publik_Value_Generics_Web_eng.pdf).



357. Godman B, Persson M, Miranda J, et al. Can authorities take full advantage of the availability of generic atypical antipsychotic drugs? Implications for the future. *Clin Ther*. 2013;35(8):e99.
358. Woerkom M, Piepenbrink JF, Godman B, et al. Ongoing measures to enhance the efficiency of prescribing of PPIs and statins in the Netherlands; influence and future implications. *J Comp Eff Res*. 2012;1(6):527-38.
359. Godman B, Wettermark B, Hoffmann M, et al. Multifaceted national and regional drug reforms and initiatives in ambulatory care in Sweden: global relevance. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009;9(1):65-83.
360. Godman B, Schwabe U, Selke G, et al. Update of recent reforms in Germany to enhance the quality and efficiency of prescribing of proton pump inhibitors and lipid-lowering drugs. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(5), 435-8.
361. Wettermark B, Godman B, Neovius M, et al. Initial effects of a reimbursement restriction to improve the cost-effectiveness of antihypertensive treatment. *Health Policy*. 2010;94(3):221-9.
362. Baltic Statistics on Medicines 2010–2012. pp.22-23.
363. World Health Organization. The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee. 1977.
364. Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V, Salvesen Blix H, et al. Drug utilization research. In: Hartzema AG, Tilson HH, Chan KA, eds. *Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*. Cincinnati, OH, Harvey Whitney Books, 2008.
365. Warren J. Drug discovery: lessons from evolution. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):497-503.
366. Engel A, Siderius P. The consumption of drugs: report of a study 1966-1967. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen; 1967.
367. Stolley PD, Lasagna L. Prescribing patterns of physicians. *J Chron Dis*. 1969;22(6-7):395-405.

368. Bergman U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(2):95-8.
369. Elseviers M, Andersen M, Benko R, et al. *Drug utilization research: Methods and applications.* John Wiley & Sons; 2016.
370. Sachdeva PD, Patel BG. Drug utilization studies-scope and future perspectives. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research.* 2010;1(1):11-7.
371. Shalini S, Ravichandran V, Mohanty BK, et al. Drug utilization studies- An overview. *Int J Pharm Sci Nanotechnol.* 2010;3(1):803-10.
372. Strom BL. *Pharmacoepidemiology.* 4th ed. Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd 2005.
373. Kumar A, Sattigeri BM, Shefali Chauhan S. Drug utilization in clinical conditions: an update on its essentials. *Int J Res Med Sci.* 2013;1(4):320-5.
374. Hallas J. Drug utilization statistics for individual level pharmacy dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(7):455-63.
375. Introduction to drug utilization research/WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Prieiga per internetą: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf>.
376. Suissa S, Garbe E. Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects-advantages and disadvantages. *Nature Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:725-32.
377. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82:143-56.
378. Corrao G, Mancina G. Generating evidence from computerized healthcare utilization databases. *Hypertension.* 2015;65(3):490-8.
379. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2014.* Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug

Statistics Methodology . Prieiga per internetą:  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

380. Vidutinis metinis gyventojų skaičius. Lietuvos Statistikos departamentas, Oficialiosios statistikos portalas. Prieiga per internetą:  
<http://osp.stat.gov.lt/web/guest/statistiniu-rodikliu-analize?portletFormName=visualization&hash=f2c9c3c4-52fb-4dcf-9dac-0d7d47b7ff9c>.

381. State Agency of Medicines of Latvia. Prieiga per internetą:  
[www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

382. The State Agency of Medicines databases of Estonia. Prieiga per internetą: [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee).

383. Statistikdatabas for lakemedel [Internet]. Stockholm: Sweden National Board of Health and Welfare Agency under the Ministry of Health and Social Affairs (Socialstyrelsen). Prieiga per internetą:  
<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel>.

384. Norwegian Prescription Database Nor PD.[Internet].Oslo, Norway: Norwegian Institute of Public Health. Prieiga per internetą:  
<http://www.norpd.no>.

385. Dansk laegemiddelinformation .The Danish Medicines Statistics Registry. Prieiga per internetą: <http://www.medstat.dk>.

386. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus. Finnish Medicines Agency drug sales registry. Prieiga per internetą: <http://www.fimea.fi/medicines>.

387. Mean population, by ten year age groups, sex and marital status Statistics Norway. Statistisk sentralbyrå. Prieiga per internetą:  
<https://www.ssb.no/statistikkbanken>.

388. European Health for All Database (HFA-DB) [Internet]. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe. Prieiga per internetą:  
<http://data.euro.who.int/hfad/>

389. EUROSTAT. Luxembourg, Luxembourg: European Commission. Prieiga per internetą:

<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tsdec450&plugin=1>.

390. EUROSTAT. Luxembourg, Luxembourg: European Commission. Prieiga per internetą: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00013&plugin=1>.

391. FAOSTAT. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations. Prieiga per internetą: <http://faostat3.fao.org/faostat-gateway/go/to/download/FB/>.

392. EUROSTAT. Luxembourg, Luxembourg: European Commission. Prieiga per internetą: [http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth\\_silc\\_01&lang=en](http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_silc_01&lang=en)

393. EUROSTAT. Luxembourg, Luxembourg: European Commission. Prieiga per internetą: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00046&plugin=1>.

394. EUROSTAT. Luxembourg, Luxembourg: European Commission. Prieiga per internetą: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00044&plugin=1>.

395. EUROSTAT. Luxembourg, Luxembourg: European Commission. Prieiga per internetą: [http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth\\_sha1h&lang=en](http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_sha1h&lang=en).

396. Kildemoes HW, Støvring H, Andersen M. Driving forces behind increasing cardiovascular drug utilization: a dynamic pharmacoepidemiological model. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(6):885-95.

397. Uraz V. Cardiovascular drugs utilization in Slovakia: 7 years overview. *Int Health*. 2016;2:13-15.

398. Caceres Leon MC, Moyano Lopez P, Farinas Seijas H, et al. Trends in antihypertensive drug use in Spanish primary health care (1990-2012). *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015,3:172.
399. Medianinis gyventojų amžius metų pradžioje. Lietuvos statistikos departamentas, oficialiosios politikos portalas. Prieiga per internetą: <http://osp.stat.gov.lt/web/guest/statistiniu-rodikliu-analize?portletFormName=visualization&hash=945f1222-72f1-43ae-909a-6f687cd4760b>.
400. Demografinės senatvės koeficientas metų pradžioje. Lietuvos statistikos departamentas, oficialiosios politikos portalas. Prieiga per internetą: <http://osp.stat.gov.lt/web/guest/statistiniu-rodikliu-analize?portletFormName=visualization&hash=2e7565c8-052c-4b44-ab29-724fa32ee154>.
401. Gerdtham UG, Lundin D. Why did drug spending increase during the 1990s? *Pharmacoeconomics.* 2004;22(1):29-42.
402. Mousnad MA, Shafie AA, Ibrahim MI. Systematic review of factors affecting pharmaceutical expenditures. *Health Policy.* 2014;116:137-46.
403. Reinhardt UE. Does the aging of the population really drive the demand for health care? *Health Aff.* 2003;22:27-39.
404. Stolk P, Van Wijk BL, Leufkens HG, et al. Between-country variation in the utilization of antihypertensive agents: guidelines and clinical practice. *J Hum Hypertens.* 2006;20(12):917-22.
405. Hedberg N, Jacob J. A review of medicines for lowering blood pressure—a summary. Solna: Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; 2008. Prieiga per internetą: <https://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/summary-blood-pressure.pdf>.
406. Danish Medicines Agency. Change of the reimbursement for certain cardiovascular products as of 15 November 2010. Prieiga per internetą: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/publications/2013/monitor-the-trends-in-consumption-of-cardiovascular-medicines>.

407. Pharmaceuticals Pricing Board, Finland. [https://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en).
408. Mossialos E, Srivastava D. Pharmaceutical policies in Finland. Challenges and opportunities. Health Department, Ministry of Social Affairs and Health, Finland. 2008. Prieiga per internetą: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/80651/E91239.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/80651/E91239.pdf).
409. Norwegian Medicines Agency. General reimbursement –preapproved medicines. <https://www.legemiddelsok.no>.
410. Stargardt T. The impact of reference pricing on switching behaviour and healthcare utilisation: the case of statins in Germany. *Eur J Health Econom.* 2010;11:267–77.
411. Garuolienė K, Godman B, Gulbinovič J, et al. Differences in utilization rates between commercial and administrative databases: implications for future health-economic and cross-national studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16(2):149-52.
412. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:728-41.
413. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):16-29.
414. Mann JFE, Schneider RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
415. Jacob S, Klimm HJ, Rett K, et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(6):315-22.

416. Prichard BN, Jäger BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Blood Press.* 2002;11(3):166-72.
417. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with calcium antagonist or moxonidine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 (Suppl 4):S79–S84.
418. Prichard BNC. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 (Suppl 4):S85–S93.
419. Swedberg K, Bristow MR, Cohn JN, et al. Effects of sustained-release moxonidine, an imidazoline agonist, on plasma norepinephrine in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;105(15):1797-803.
420. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):659-67.
421. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366(9493):1267-78.
422. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9808):2013-20.
423. Nilsson S, Mölsted S, Karlberg C, et al. No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: An ecological study based on Sweden's municipalities. *J Negat Results in Biomed.* 2011;10:6
424. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(4):592-9.

425. Meid AD, Quinzler R, Freigofas J, et al. Medication Underuse in Aging Outpatients with Cardiovascular Disease: Prevalence, Determinants, and Outcomes in a Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136339.
426. Alsabbagh MH, Lemstra M, Eurich D, et al. Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2014;17(2):288-96.
427. Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: a causal review. *Soc Sci Med*. 2015;128:316-26.
428. Shi L, Macinko J, Starfield B, et al. Primary care, social inequalities, and all-cause, heart disease, and cancer mortality in U.S. counties: a comparison of urban and rural areas. *Am J Public Health*. 2005;95(4):674-80.
429. McKee M. Reducing hospital beds: what are the lessons to be learned? World Health Organization, 2004. Prieiga per internetą: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/108848/E85032.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/108848/E85032.pdf).
430. Hamar GB, Rula EY, Coberley C, et al. S. Long-term impact of a chronic disease management program on hospital utilization and cost in an Australian population with heart disease or diabetes. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:174.
431. Donohoe MT. Comparing generalist and specialty care: discrepancies, deficiencies, and excesses. *Arch Intern Med*. 1998;158(15):1596-608.
432. Engstrom S, Foldevi M, Borgquist L. Is general practice effective? A systematic literature review. *Scand J Prim Health Care*. 2001;19(2):131-44.
433. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality *N Engl J Med*. 2015;372:1333-41.
434. Antonakoudis G, Poulimenos I, Kifnidis K, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk reduction. *Hippokratia*. 2007;11(3):114-9.
435. Blood pressure medicines for five years to prevent death, heart attacks, and strokes. The NNT group. Prieiga per internetą:



<http://www.thennt.com/nnt/anti-hypertensives-to-prevent-death-heart-attacks-and-strokes>.

436. Mori H, Ukai H, Yamamoto H, et al. Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan. *Hypertens Res.* 2006;29(3):143-51.

437. Petrella RJ, Merikle EP, Jones J. Prevalence, treatment, and control of hypertension in primary care: gaps, trends, and opportunities. *J Clin Hypertens.* 2007;9(1):28-35.

438. Laucevičius A, Kasiulevičius V, Jatužis D, et al. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention programme-rationale and design. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2012. <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/semcard.2012.18.issue-1/v10287-012-0003-3/v10287-012-0003-3.pdf>. 19 Oct 2015.

439. Petronytė G., Kanapeckienė V., Eigirdaitė A., Jurkuvėnas V. Gyventojų informuotumą, dalyvavimą ir požiūrį į onkologinių ir širdies ir kraujagyslių ligų prevencines programas sąlygojantys veiksniai. *Higienos institutas. Visuomenės sveikta.* 2013;2 (61):31-37.

440. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening. 2003, 878/EC. Prieiga per internetą: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF>.

441. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis of 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122:290-300.

442. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010;28:1584-90.

443. Theodorou M, Stafylas P, Kourlaba G, et al. Physicians' perceptions and adherence to guidelines for the management of hypertension: a national,

multicentre, prospective study. *Int J Hypertens.* 2012;article ID 503821, 11 pages doi:10.1155/2012/503821.

444. Milchak JL, Carter BL, James PA, et al. Measuring adherence to practice guidelines for the management of hypertension. *Hypertension.* 2004;44(5):602-8.

445. Baker A, Chen LC, Elliott RA, et al. The impact of the 'Better Care Better Value' prescribing policy on the utilisation of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for treating hypertension in the UK primary care setting: longitudinal quasi-experimental design. *BMC Health Serv Res.* 2015;15(1):367.

446. Vogler S, Zimmerman N. How do regional sickness funds encourage more rational use of medicines, including the increase of generic uptake? A case study from Austria. *GaBi J.* 2013;2(2):65-75.

447. Vončina L, Strizrep T, Godman B, et al. Influence of demand-side measures to enhance renin-angiotensin prescribing efficiency in Europe: implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11(4):469-79.

448. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):13-28.

449. Hong SH, Wang J, Tak S. A patient-centric goal in time to blood pressure control from drug therapy initiation. *Clin Transl Sci.* 2013;6(1):7-12.

450. Moser M, Franklin SS. Hypertension management: results of a new national survey for the hypertension education foundation: Harris interactive. *J Clin Hypertens.* 2007;9(5):316-23.

451. Jacoby A, Smith M, Eccles M. A qualitative study to explore influences on general practitioners' decisions to prescribe new drugs. *Br J Gen Pract.* 2003;53(487):120-5.

452. Lubloy A. Factors affecting the uptake of new medicines: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):469.

### **13. SPAUSDINTI DARBAI**

1. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Utilization of cardiovascular medicines and cardiovascular mortality in Lithuania, Sweden and Norway in 2003–2012. *Medicina (Lithuania)*. 2017 Jun.
2. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Trends and pattern of the utilization of cardiovascular medicines in Lithuania in 2003–2012. *Acta Medica Lituanica* 2014; vol. 21, no. 3, p. 143–150.

## 14. KONFERENCIJOSE SKAITYTI PRANEŠIMAI

1. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Comparison of Cardiovascular Medicines Utilization and Mortality from Cardiovascular Diseases in Baltic countries, Norway and Sweden 2007–2012. Tarptautinė konferencija „Evolutionary Medicine: Perspectives in Understanding Health and Disease“, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva, 2014 m. gegužės 27–30 d.
2. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Utilization of Cardiovascular Medicines in Lithuania in 2007–2012. Tarptautinė konferencija „Evolutionary Medicine: Perspectives in Understanding Health and Disease“, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva, 2014 m. gegužės 27–30 d.
3. Lisauskienė I. Association between Cardiovascular Drug Utilization and Mortality from Cardiovascular Diseases in Baltic countries, Norway and Sweden 2007–2012. 4<sup>th</sup> Meeting of Intensive and Invasive Cardiology, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva, 2014 m. gegužės 30–31 d.
4. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Differences of Arterial Hypertension Treatment Between Gender and Age Groups in Lithuania in 2003-2012. 3-ioji tarptautinė konferencija „Evolutionary medicine: pre-existing mechanisms and patterns of current health issues“, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva, 2016 m. birželio 14–17 d.
5. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Reduction of Reimbursement and Retail Costs of Cardiovascular Medicines in Lithuania in 2003-2012. 3-ioji tarptautinė konferencija „Evolutionary medicine: pre-existing mechanisms and patterns of current health issues“, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva, 2016 m. birželio 14–17 d.
6. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Utilization of cardiovascular medicines and mortality from cardiovascular diseases in Baltic and Scandinavian countries in 2003–2012. Nordic PharmacoEpidemiological Network – NorPEN-annual meeting, Oslas, Norvegija, 2014 m. lapkričio 16 d.

7. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Utilization of Cardiovascular medicines in Lithuania in 2007–2012 (poster presentation). EuroDURG 2014 Scientific meeting „Drug Utilization Research: supporting rational drug use for public health and individual patient care“, European Drug Utilization Research Group, University of Groningen, University Medical centre Groningen, Nyderlandai, 2014 m. rugpjūčio 27–29 d.
8. Lisauskienė I, Garuolienė K, Gulbinovič J. Utilization of Combined Antihypertensive Medicines in Lithuania in 2007–2012 (poster presentation). EuroDURG 2014 Scientific meeting „Drug Utilization Research: supporting rational drug use for public health and individual patient care“, European Drug Utilization Research Group, University of Groningen, University Medical centre Groningen, Nyderlandai, 2014 m. rugpjūčio 27–29 d.
9. Lisauskienė I. Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistų sunaudojimo tendencijos Baltijos ir Skandinavijos šalyse 2003–2012 metais. 13-oji kardiologų vasaros stovykla, Tauragė, Lietuva, 2014 m. birželio 27–29 d.
10. Lisauskienė I. Arterinės hipertenzijos gydymo skirtumai tarp lyčių ir amžiaus grupių Lietuvoje 2003–2012 metais. 14-oji kardiologų vasaros stovykla, Telšiai, Lietuva, 2015 m. birželio 26–28 d.
11. Lisauskienė I. Ką turėtų žinoti anesteziologas-reanimatologas apie arterinei hipertenzijai gydyti skiriamus vaistus. Lietuvos anesteziologų reanimatologų draugijos mokslinė praktinė konferencija „Urgentinės kardialinės būklės – intensyvi kardiologija“, Kaunas, Lietuva 2016 m. spalio 14 d.