



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Драган Калинић**

**Анализа употребе кардиоваскуларних  
лијекова у Републици Српској и  
усаглашеност њихове употребе са  
клиничким смјерницама**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Бања Лука, 2023. године



UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
FACULTY OF MEDICINE



**Dragan Kalinić**

**Analysis of the use of cardiovascular drugs  
in the Republic of Srpska and compliance  
of their use with clinical guidelines**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2023.

Ментор: Проф др. Бранка Легетић, редовни професор, Фармацеутски факултет, Нови Сад, Универзитет Привредна академија у Новом Саду.

Коментор: Проф. др Ранко Шкрбић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци.

Наслов докторске дисертације: Анализа употребе кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској и усаглашеност њихове употребе са клиничким смјерницама.

Резиме:

Циљ анализе: У последње двије деценије дошло је до значајних промјена у обрасцу употребе лијекова за терапију КВ болести, а у складу са новим смјерницама заснованим на клиничким истраживањима. Основна сврха овог истраживања била је да се анализира укупна ванболничка употреба према ДДД/1000ст/дан и потрошња у КМ, подгрупа лијекова за терапију КВ болести у Републици Српској, а са фокусом на КВ лијекове (АТС С) и антикоагулансе (В01) током 11-годишњег периода праћења. Потом да се утврди тренд ванболничке потрошње тих лијекова као највећег генератора у укупној употреби лијекова, те да се процијени квалитет и рационалност прописивања.

Методe: У овој фармакоепидемиолошкој, ретроспективној и опсервационој студији, подаци о употреби и финансијској потрошњи лијекова су анализирани у периоду 2019.г.-2019.г. примјеном АТС/ДДД методологије и изражени као број ДДД/1000ст/дан. Анализа трошкова за лијекове је кориштена за процјену годишње потрошње лијекова у КМ на основу ДДД. Квалитет и рационалност прописивања лијекова процјењивани су методом „Drug utilization 90%“ (DU90%), те методом подударанја сегмента DU90% са релевантним стручним смјерницама.

Резултати: Током анализираног периода, употреба лијекова за терапију КВ болести порасла је скоро 3 пута по броју ДДД/1000ст/дан (АТС С: 163.16-487.70; АТС В: 52.8-131.67), уз раст трошкова у истом периоду у КМ (АТС С: 36 043 924.70 – 36 629 098.90; АТС В: 6 801 421.16 – 9 726 217.80). То је углавном подстакнуто повећаном употребом лијекова који дјелују на РАС, а са преко 50% у 2019.г. Међу њима три АСЕI (еналаприл, еналаприл хцтз и рамиприл) се налазе константно у првих 5 најпрописиванијих лијекова, са растом 35%-55% током анализираног периода.

Закључци: Употреба лијекова за КВ болести у Републици Српској је у сталном порасту, те је у највећем дијелу усклађена са терапијским смјерницама клиничких водича и листама лијекова Фонда здравственог осигурања. Резултати и трендови су упоредиви са другим земљама, али и даље употреба лијекова за снижавање липида представља најмањи удио у укупној употреби лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести, у поређењу са земљама са развијенијом фармакотерапијском праксом.

Кључне ријечи: Кардиоваскуларне болести, квалитет и рационалност прописивања лијекова, АТС/ДДД методологија, фармакоепидемиологија, DU90% метода, клинички водичи, тренд прописивања лијекова.

Научна област: Медицинске и здравствене науке

Научно поље: Фармацеутске науке

Ужа научна област: Социјална фармација и фармацеутско законодавство

Класификациона ознака за научну област према CERIF шифрарнику: В 680/В 740

Тип одабране лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за начин коришћења садржаја докторске дисертације: Ауторство - некомерцијално - дијелити под истим условима.

Mentor: Branka Legetic, Full professor pharmaceutical sciences, Faculty of Pharmacy, Novi Sad, University Business Academy in Novi Sad

Comentor: Ranko Škrbić, Full professor pharmacology, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Doctoral thesis: Analysis of the use of cardiovascular drugs in the Republic of Srpska and compliance of their use with clinical guidelines

Summary:

**Background:** In the last two decades, there have been significant changes in the pattern of utilization of medicines for CV disease therapy, in accordance with new guidelines based on clinical research. The main purpose of this research was to analyze the total outpatient utilization according to DDD/1000st/day and expenditure in KM, a subgroup of medicines for the treatment of CV diseases in the Republic of Srpska, with a focus on CV medicines (ATC C) and anticoagulants (B01) during the 11 - annual observed period. Then to determine the trend of outpatient consumption of those medicines as the biggest generator in the total utilization of medicines, and to assess the quality and rationality of prescribing.

**Methods:** In this pharmacoepidemiological, retrospective and observational study, data on the utilization and financial consumption of medicines were analyzed in the period 2019-2019 using the ATC/DDD methodology and expressed as the number of DDD/1000st/day. Analysis of medicines costs was used to estimate annual medicine consumption in KM based on DDD. The quality and rationality of prescribing medicines were assessed using the "Drug utilization 90%" (DU90%) method and the method of matching the DU90% segment with relevant professional guidelines.

**Results:** During the analyzed period, the utilization of medicines for CV disease therapy increased almost 3 times by the number of DDD/1000st/day (ATC C: 163.16 - 487.70; ATC B: 52.8 - 131.67), with an increase in costs in the same period in KM (ATC C: 36 043 924.70 – 36 629 098.90; ATC B: 6 801 421.16 - 9 726 217.80). This is mainly driven by the increased utilization of medicines that act on RAS, with over 50% in 2019. Among them, three ACEIs (enalapril, enalapril hctz and ramipril) are constantly in the top 5 most prescribed medicines, with a growth of 35%-55% during the analyzed period.

**Conclusions:** The utilization of medicines for CV diseases in the Republic of Srpska is constantly increasing, and for the most part it corresponded to the therapeutic guidelines of clinical guides and the list of medicines of the Health Insurance Fund. The results and trends are comparable with other countries, but still the utilization of lipid-lowering medicines represents the smallest share in the total utilization of medicines for the treatment of cardiovascular diseases, compared to countries with more developed pharmacotherapeutic practice.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, quality and rationality of drug prescription, ATC/DDD methodology, pharmacoepidemiology, DU90% method, clinical guides, medicine prescription trend.

Scientific area: Medical and health sciences

Scientific field: Pharmaceutical Sciences

Narrow scientific area: Social pharmacy and pharmaceutical legislation

Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B 680/B 740

Type of the selected licence of the Creative Commons how to use the content of the doctoral dissertation: Attribution - Non Commercial – Share Alike

## КОРИШТЕНЕ СКРАЋЕНИЦЕ

- КВБ – кардиоваскуларне болести  
КВ лијекови – кардиоваскуларни лијекови  
СЗО (engl. World Health Organisation) – Свјетска здравствена организација  
ICD-10 (The International Classification of Diseases) – Међународна класификација болести, десета ревизија  
ICD I00-I99 – Међународна класификација болести циркулаторног система  
I10-I15 – група обољења срца за артеријску хипертензију  
I20-I25 – група исхемијских обољења срца  
I20 – ангина пекторис  
I21 – инфаркт миокарда  
I44-I49 – група обољења за срчане аритмије  
I48 – атријална фибрилација  
I50 – обољење инсуфицијенције срца  
I60-I69 – група цереброваскуларних обољења  
I70 – атеросклероза  
АТЦ (Anatomical Therapeutic Chemical) – Анатомско-терапијско-хемијски систем класификације лијекова  
DDD (The defined daily dose) – дефинисана дневна доза (ДДД)  
АТЦ/ДДД – систем класификације базиран на Анатомско-терапијско-хемијској класификацији лијекова и индикатору дефинисане дневне дозе лијека  
ДДД/1000ст/дан – DDD/1000stanovnika/dan  
АТЦ-С (АТЦ Cardiovascular system) – група кардиоваскуларних лијекова  
АТЦ-В (АТЦ Blood and blood forming organs) – група лијекова за крв и крвотворне органе  
RAS (Renin-angiotensin system) – ренин-ангиотензин систем (РАС)  
ACEI (Angiotensin-converting enzyme inhibitors) – инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима  
ARBs (Angiotensin II receptor blockers) – антагонисти рецептора ангиотензина II (АТ II антагонисти)  
ВВ (beta blockers) – блокатори бета-адренергичких рецептора  
ССВs (calcium channel blockers) – блокатори калцијумских канала  
C01 (Cardiac therapy) – лијекови за терапију болести срца  
C02 (Antihypertensives) – антихипертензиви  
C03 (Diuretics) – диуретици  
C04 (Peripheral vasodilators) – периферни вазодилататори  
C05 (Vasoprotectives) – вазопротективи  
C07 (Beta blocking agents) – блокатори бета адренергичких рецептора  
C08 (Calcium channel blockers) – блокатори калцијумских канала  
C09 (Agents acting on the renin-angiotensin system) – лијекови који дјелују на ренин ангиотензин систем (РАС лијекови)  
C10 (Lipid modifying agents) – лијекови који снижавају ниво холестерола и триглицерида (антихиперлипемии)  
В01 (Antithrombotic agents) – антикоагуланси  
В02 (Antihemorrhagics) – антихеморагици  
HCTZ (Hydrochlorothiazide) – хидрохлоротиазид

HMG-CoA (Hydroxy-methylglutaryl coenzyme A) – хидрокси-метилглутарил коензим А (ХМГ-КоА), ензим у биосинтези холестерола  
mmHg – милиметри живе, мјерна јединица за притисак  
I.J. – Internacionalna jedinica  
mmol/L – милимол по литри, мјерна јединица за миларну концентрацију  
LDL -H ((Low Density Lipoprotein-Cholesterol)) – lipoprotein sa niskom gustoćom-  
holesterol  
ИЈЗРС - извјештај Института за јавно здравство Републике Српске  
DU90% (Drug utilization 90%) – употреба лијекова у 90% сегменту  
КМ (конвертибилна марка) - званична валута у Босни и Херцеговини  
ESH/ESC (European Society of Hypertension / European Society of Cardiology) – Европско удружење кардиолога за хипертензију  
ESC/EAS (guidelines for the management of dyslipidaemias) - Смернице за лијечење дислипидемије Европског удружења кардиолога и Европског удружења за атеросклерозу  
АНА/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology)-смјернице Америчких удружења за срчана обољења  
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) – смјернице Британског удружења за хипертензију и обољења срца  
ФЗОРС – фонд здравственог осигурања Републике Српске  
А листа (A lista) – листа лијекова ФЗОРС  
В листа (B lista) – листа лијекова ФЗОРС  
РС – Република Српска  
БиХ – Босна и Херцеговина  
Срб - Србија  
Хр - Хрватска  
Сло - Словенија  
Фин - Финска  
Нор - Норвешка  
Дан - Данска  
Швед - Шведска



Посебну захвалност дугујем свом професору Ранку Шкрбићу, на несебичној помоћи, подршци, стручним сугестијама и пренесеном научном знању, без којег овај рад не би угледао свјетло дана.

Такође много хвала проф. др Бранки Легетић, академику проф. др Душку Вулићу и доц. др Ванди Марковић Пековић, на несебичној подршци.

"Није знање знање знати, већ је знање знање дати."

Јован Јовановић Змај

## САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Кардиоваскуларне болести .....	1
1.2. Фактори ризика кардиоваскуларних болести .....	3
1.3. Епидемиологија кардиоваскуларних болести (морбидитет и морталитет) .....	4
1.4. Фармакоепидемиологија код терапије кардиоваскуларних болести.....	6
1.5. Клинички водичи Републике Српске и међународне смјернице за кардиоваскуларне болести.....	8
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА .....	10
2.1. Главни циљ.....	10
2.2. Подциљеви .....	10
3. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ.....	11
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА .....	12
5. РЕЗУЛТАТИ.....	17
5.1. Демографске карактеристике становништва .....	17
5.2. Укупна ванболничка употреба лијекова у апотекама Републике Српске.....	18
<b>5.2.1. Ванболничка употреба кардиоваскуларних лијекова (АТС С) у апотекама Републике Српске .....</b>	<b>20</b>
<b>5.2.2. Ванболничка употреба лијекова за крв и крвотворне органе (АТС В) према подгрупама за лијечење кардиоваскуларних болести у апотекама Републике Српске .....</b>	<b>50</b>
5.3. Ванболничка употреба лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести прописаних на рецепт у апотекама Републике Српске.....	53
<b>5.3.1. Ванболничка употреба лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести, укупна ванболничка и прописана на рецепт у апотекама Републике Српске .....</b>	<b>53</b>
<b>5.3.2. Ванболничка употреба лијекова за кардиоваскуларне болести прописаних на рецепт у апотекама Републике Српске, према старосним групама пацијената .....</b>	<b>55</b>
<b>5.3.3. Ванболничка употреба лијекова за кардиоваскуларне болести прописаних на рецепт у апотекама Републике Српске, према полу пацијената .....</b>	<b>58</b>

<b>5.3.4. Ванболничка употреба лијекова за кардиоваскуларне болести прописаних на рецепт у апотекама Републике Српске, према најчесталијим дијагнозама .....</b>	<b>59</b>
5.4. Укупна ванболничка употреба лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести у апотекама Републике Српске, према финансијској потрошњи .....	68
<b>5.4.1. Финансијска ванболничка потрошња кардиоваскуларних лијекова</b>	<b>68</b>
<b>5.4.2. Финансијска ванболничка потрошња лијекова за крв и крвотворне органе .....</b>	<b>69</b>
5.5. Индикатори рационалности прописивања и тренд најпрописиванијих кардиоваскуларних лијекова и лијекова за крв и крвотворне органе у Републици Српској .....	71
5.6. Морбидитетна и морталитетна статистика кардиоваскуларних болести у Републици Српској .....	77
<b>6. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>80</b>
6.1. Анализа ванболничке употребе лијекова за кардиоваскуларне болести са земљама у окружењу и свијету .....	80
<b>6.1.1. Поређење структуре ванболничке употребе кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету са морталитетном статистиком .....</b>	<b>80</b>
<b>6.1.2. Анализа поређења ванболничке употребе и структуре кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету, прописивачка пракса и препоруке смјерница .</b>	<b>82</b>
<b>6.1.3. Анализа поређења ванболничке употребе и структуре лијекова за крв и крвотворне органе у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету, прописивачка пракса и препоруке смјерница .....</b>	<b>118</b>
6.2. Анализа употребе и структуре лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести прописаних на рецепт у Републици Српској .....	120
<b>6.2.1. Упоредна анализа укупне ванболничке употребе лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести и употребе лијекова на рецепт у Републици Српској .....</b>	<b>120</b>
<b>6.2.2. Анализа употребе лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести према узрасту пацијената .....</b>	<b>121</b>
<b>6.2.3. Анализа употреба прописаних лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести према полу пацијената .....</b>	<b>123</b>
<b>6.2.4. Анализа употребе и структуре лијекова за кардиоваскуларне болести у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету према</b>	

<b>најчесталијим дијагнозама, прописивачка пракса, терапијске смјернице и морбидитетна статистика .....</b>	<b>124</b>
6.3. Анализа ванболничке употребе лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету, према финансијској потрошњи.....	133
6.4. Анализа фармакоекономских аспеката употребљених лијекова за кардиоваскуларне болести у Републици Српској и усклађеност са клиничким водичима.....	135
7. ЗАКЉУЧЦИ.....	137
8. ЛИТЕРАТУРА .....	140
ПРИЛОЗИ	

# 1. УВОД

## 1.1. Кардиоваскуларне болести

Кардиоваскуларне болести представљају обољења срца и крвних судова, и најчешће су узроковане атеросклерозом, односно промјенама, оштећењима и наслагама на зидовима артерија. У Републици Српској и БиХ кардиоваскуларне болести су водећи јавноздравствени проблем. Наиме, оне предњаче по броју хоспитализација, затим слиједе рехоспитализације, а на другом су мјесту по броју регистрованих дијагноза у породичној медицини. Према међународној класификацији (ICD-10), болести кардиоваскуларног система су велика и хетерогена група, која обухвата 11 подгрупа (ICD I00-I99). Кардиоваскуларна група најчешће укључује:

- артеријска хипертензија (I10-I15);
- исхемијска болест срца (I20-I25):
  - ангина пекторис (I20);
  - акутни инфаркт миокарда (I21);
- срчане аритмије (I44-I49):
  - атријална фибрилација (I48).

Артеријска хипертензија, како је дефинише Свјетска здравствена организација и Међународно удружење за хипертензију, представља повишен крвни притисак у случају када је ниво систолног крвног притиска  $\geq 140$  mmHg, и/или ниво дијастолног крвног притиска  $\geq 90$  mmHg, у поновљеним мјерењима. Хипертензија се тешко дефинише јер је тешко разграничити шта се сматра нормалним крвним притиском, а који је ниво изнад којег постоји ризик. Због своје асимптоматске природе, хипертензију још називамо "тихи убица". Циљ лијечења кардиоваскуларних болести је спријечавање најтежих посљедица, а то су у првом реду, инфаркт миокарда и изненадна смрт. У складу са бројним клиничким испитивањима, снижавање дијастолног притиска за само 5-6 mmHg смањује релативни ризик од коронарних компликација за једну шестину.

Исхемијска болест срца окарактерисана је недовољним снабдијевањем миокарда са кисеоником. Најчешћи узроци ове болести срца су органске промјене на коронарним артеријама, а у 90% случајева ријеч је о атеросклерози са или без руптуре атерома, која представља задебљана мјеста са масним наслагама. Бол је главни симптом који прати појаву исхемије, док клиничке манифестације укључују прије свега ангину пекторис и акутни инфаркт миокарда.

Ангина пекторис је симптом исхемије миокарда који настаје као резултат поремећене равнотеже између доступности и потребе миокарда за кисеоником. Код пацијената са коронарном болешћу усљед атеросклеротских промјена или коронарног вазоспазма (грч артерија), када је крвни суд сужен преко критичне тачке, долази до смањења нивоа максималног протока крви. Резултат тога је да ткиво миокарда које снабдијева тај крвни суд неће добити адекватну количину кисеоника, а имајући у виду да се његове потребе за истим повећају (код физичког рада, емоционалног стреса, обилног оброка и др.). Управо наведено доводи до привремене исхемије и ангинозног бола.

Акутни инфаркт миокарда представља некрозу срчаног мишића која наступа због изненадне оклузије коронарне артерије. Тромбоза коронарне артерије је главни разлог настанка срчаног удара, а која је узрокована узрапредовалом атеросклерозом.

Срчана аритмија означава сваки срчани ритам који одступа од нормалног синусног ритма. Она настаје усљед поремећаја у генерисању импулса, поремећаја у спровођењу импулса, или комбинацијом ова два механизма. Ако се узме критериј према мјесту настанка и клиничким манифестацијама, аритмије се дијеле на: атријалне и вентрикуларне. Аритмије се могу повремено јавити без видљивих симптома и тада говоримо о асимптоматским аритмијама, док су симптоматске аритмије оне које изазивају клинички јасне хемодинамске промјене и захтјевају одговарајућу терапију. Атријална фибрилација, најчешћа аритмија у клиничкој пракси, је атријална тахиаритмија коју карактерише некоординисана деполаризација преткомора, са поремећајем механичке функције и промјењивим, неправилним вентрикуларним пулсом. Прва појава атријалне фибрилације може значити тренутно стање опасно по живот, као што је акутни инфаркт миокарда или плућна емболија [1-10].

## 1.2. Фактори ризика кардиоваскуларних болести

На развој кардиоваскуларних болести утичу многобројни фактори ризика. Са практичне тачке гледишта, ови фактори дијеле се на промјењиве (фактори ризика који се могу мијењати) и непромјењиви фактори (фактори на које не можемо утицати). Промјењиви фактори ризика су: артеријска хипертензија, дислипидемија, пушење, дијабетес, стрес, гојазност, физичка неактивност и прекомјерно конзумирање алкохола. Фактори ризика који се не могу мијењати су: старост (мушкарци > 45 година, жене > 55 година), пол, генетско наслеђе и претходни кардиоваскуларни догађај. У новије вријеме све се више говори о социјално-економским факторима ризика за кардиоваскуларне болести, који укључују стрес, ниво образовања, ниво прихода и занимање. Водећи фактор ризика за развој хроничних кардиоваскуларних болести је хипертензија, која је узрок око 50% свих случајева инфаркта миокарда. Најважнији промјењиви фактори ризика, на које се може утицати лијековима су: дислипидемија, дијабетес мелитус и хиперагрегабилност тромбоцита. Један од најбитнијих фактора ризика за настанак, развој, прогресију и клиничку манифестацију атеросклеротске болести је дислипидемија. Према важећим заједничким Смјерницама за дијагностику и лијечење дислипидемија Европског кардиолошког друштва (ESC) и Европског друштва за атеросклерозу (EAS) из 2019. године, које је прихватило и Удружење кардиолога Републике Српске, циљне вриједности серумског LDL-Н су:  $\leq 1.8$  mmol/l код особа са високим ризиком од кардиоваскуларних болести, односно  $\leq 1.4$  mmol/l код особа са веома високим кардиоваскуларним ризиком. Висок ниво холестерола у крви може се смањити промјеном исхране, смањењем тјелесне тежине, физичком активношћу, престанком пушења или терапијом лијековима. Дијабетес мелитус значајно повећава утицај фактора ризика за настанак кардиоваскуларних болести, као што су повишен холестерол у крви, пушење и претилост. Процјена је да пацијенти који обољевају од дијабетеса, три пута су у већем ризику од настанка срчаног удара. У патогенези исхемијске болести срца, значајно учествује и хиперагрегабилност тромбоцита [10-18].

### 1.3. Епидемиологија кардиоваскуларних болести (морбидитет и морталитет)

Кардиоваскуларне болести су најчешћи узрок оболијевања и смртности, код нас и у цијелом свијету. Ово је и највећи разлог што су лијекови за лијечење кардиоваскуларних болести најчешће кориштена група лијекова.

У Републици Српској од кардиоваскуларних болести болује око 210 000 становника (стопа око 17 600/100 000 становника), односно процентуално гледано ове болести имају учешће од око 11.5% у укупном оболијевању. Преваленца у Републици Српској износи око 15-25%, а код половине популације хипертензија перзистира током праћења. Повећава се у доби од 40 и више година, а годишње оболи око 21 000 људи. Од укупног броја обољелих, дневно се деси 5 до 6 срчаних удара. Релативно ниска преваленца хипертензије у нашој земљи вјероватно је последица недовољног препознавања свих пацијената. Најчешћи разлог за то налази се у чињеници да велики број пацијената долази код љекара тек са појавом првих знакова компликација. У Републици Србији од кардиоваскуларних болести болује више од 2 становника, односно око 30% укупне популације, док око 20% пати од хипертензије. Сматра се да је артеријска хипертензија болест са највећом распрострањеношћу у свијету, не само у групи кардиоваскуларних болести, већ уопште. Учесталост варира у зависности од географских, националних, расних, полних или старосних параметара. Ова болест има размјере епидемије. Преваленца хипертензије у свијету се креће од приближно 27% у Канади и 29% у САД, док у европским земљама износи око 55% у Њемачкој, 48% у Финској, 46% у Шпанији, затим 44% у Хрватској, 38% у Шведској и Великој Британији, 37% у Италији, те 28% у Грчкој. Око 70% обољелих од ангине пекторис су мушкарци. Годишње у Републици Српској се региструје око 1500 пацијената са акутним инфарктом миокарда. Преваленца исхемијске болести срца у САД и Енглеској је око 6.5% и већа је у односу на нашу земљу и Србију, у којима она износи око 2.5%. Ангина пекторис двоструко чешће се дешава од инфаркта миокарда. Трећина коронарне болести срца може се приписати високом холестеролу. Учесталост поремећаја срчаног ритма у популацији до 60 година је од 0.4% до 1%. Најчешћу аритмију у клиничкој пракси представља атријална фибрилација. Код особа старијих од 65 година учесталост се креће од 2-5%, а у популацији преко 80 година проценат срчаних аритмија износи 8%. У Србији је учесталост поремећаја срчаног ритма у укупној популацији 2.05%, а у САД је преваленца ових поремећаја скоро 2.5 пута већа и износи



5.30% (14.4 милиона становника). Индикатор је да се 34% хитних случајева у амбулантама породичне медицине односи на аритмије [1, 4-7, 15, 16, 21-27].

Болести система крвотока (I00-I99) представљају водећи узрок смртности становништва Републике Српске са учешћем од око 47%. Од ових болести годишње умире око 7000 људи (стопа око 600/100 000 становника). Иако је посљедњих десет година присутан тренд смањења морталитета од кардиоваскуларних болести, од њих и даље умире скоро сваки други грађанин Републике Српске. БиХ као и већина земаља у транзицији има стаалан пораст стопе морбидитета и морталитета од КВБ, док је удио потрошње за исте болести у укупном здравственом трошку износио 30-50%. Кардиоваскуларне болести су главни узрок смрти и у свијету, оне однесу око 17.9 милиона живота сваке године, што у процентима обухвата 31% умрлих, а од чега се једна трећина ових случајева јавља код особа млађих од 70 година. Важно је напоменути да се преко 75% смрти од кардиоваскуларних болести дешава у земљама са ниским и средњим приходима. У структури умирања од кардиоваскуларних болести у свијету, према процјенама СЗО, исхемијска болест срца у просјеку чини око 43%. Глобално процјењено повећање холестерола узрокује 2.6 милиона смртних случајева, односно око 4.5% од укупног броја. Коронарна болест срца је водећи узрок смрти код оба пола. Од кардиоваскуларних болести у Европи током године умре око 4 милиона људи, што предствља 45% свих умрлих. Атеросклероза је у основи већине најчешћих узрока смрти и у Републици Српској (инфаркт миокарда, хронична исхемијска болест срца, хипертензија). Међу европским земљама у развоју, највећи морталитет од кардиоваскуларних болести има Србија, након које слиједи Хрватска и Мађарска, док је најмања смртност ових болести у Словенији. Србија је такође земља са највећом стопом смртности од кардиоваскуларних болести, и у Европи и у свијету (53.7%, стопа око 760/100 000 становника). У поређењу са другим земљама Европе, стопе кардиоваскуларног морталитета код нас су и даље знатно веће. Република Хрватска има средњу стопу смртности од 314/100 000, што је за 20% мање него код нас, док Словенија има 218/100 000, Чешка 284.5/100 000 и Аустрија око 187.5/100 000. Око 3.8 милиона мушкараца и 3.4 милиона жена широм свијета годишње умире од инфаркта миокарда, а унутар те групе 80-90% има један или више фактора ризика. Такође, битно је истаћи да више од 60% инфаркта миокарда јавља се у земљама у развоју. СЗО процјењује да се три четвртине свих смртних случајева изазваних кардиоваскуларним

болестима може превенирати уколико се промијене лоше животне навике (пушење, лоше навике у исхрани, гојазност, физичка неактивност, психосоцијални стрес).

Процјена је да ће до 2030. године од кардиоваскуларних обољења сваке године умирати више од 23.6 милиона људи, што значи да ће сваке двије секунде умирати једна особа. На основу тога, није реално очекивати значајно смањење морбидитета и морталитета у предстојећим годинама, а без истовременог улагања у превенцију и контролу кардиоваскуларних болести, односно према препоруци СЗО достићи глобално прихваћен циљ у смањењу морталитета за 25% до 2025. Република Српска усвојила је Акциони план превенције и контроле незаразних болести у Републици Српској за период од 2019. до 2026. године, који је веома значајан за нашу земљу. Овај Акциони план усклађен је са Европским акционим планом за контролу масовних незаразних болести. На овај начин, Република Српска добила је своје мјесто у погледу координисане активности у Европи на превенцији масовних незаразних болести [1, 2, 4-7, 14-16, 23-26, 28-33].

#### **1.4. Фармакоепидемиологија код терапије кардиоваскуларних болести**

Фармакоепидемиологија је наука која се бави проучавањем употребе лијекова, потрошње и ефеката њихове употребе на дио или на цијелу популацију. Основни циљ праћења потрошње је процјена рационалности употребе лијекова, али и идентификација и анализа проблема у односу на значај, узроке и последице потрошње, било оправдане или не. Процјењује се да Европска унија издваја око 196 милијарди евра годишње на кардиоваскуларне болести, од чега 54% због директних трошкова здравствене заштите, 24% због губитка продуктивности и 22% због неформалне бриге о обољелим особама. Лијекови за лијечење кардиоваскуларних болести као у периоду истраживања 2009.г.-2019.г., тако и годинама предњаче у потрошњи у Републици Српској, по броју ДДД/1000ст/дан ( АТС С: 163.16-487.70; АТС В: 52.8-131.67), а такође и по укупним финансијским трошковима у КМ (АТС С: 36 043 924.70 – 36 629 098.90; АТС В: 6 801 421.16 – 9 726 217.80). Колико је значајно учешће лијекова за лијечење болести кардиоваскуларног система у укупној потрошњи, говори податак да је према анатомско-терапијској класификацији управо њихова група лијекова (АТС С), односно лијекова са дејством на кардиоваскуларни систем, једна од

најупотребљенијих група генерално. Поред промјене количине употребљених лијекова, мијења се и структура потрошње лијекова за кардиоваскуларне болести увођењем нових класа лијекова, као и нових индикација за познате лијекове. На свјетском тржишту биљежи се константан раст продаје кардиоваскуларних лијекова. Због свега наведеног неопходна је рационална потрошња контролисаним средствима и ресурсима здравственог система. Квалитетна употреба лијекова, односно оправдана и одговарајућа употреба у складу са новим научним достигнућима, базираним на доказима, и националним смјерницама, утиче не само на исход лијечења, већ и на финансијске аспекте потрошње лијекова [34-37].

Такође, рационалну употребу лијекова СЗО дефинише као употребу одговарајућег лијека према клиничким потребама пацијента, у дози која је усклађена са његовим индивидуалним потребама, у одређеном временском периоду који даје најбоље резултате, и уз најмању цијену и за пацијента и за друштво. СЗО процјењује да се више од половине свих лијекова прописује, издаје или продаје на неодговарајући начин и да 50% свих пацијената не узима лијекове како треба. Примјери нерационалне употребе лијекова су: прекомјерна употреба лијекова по пацијенту, неодговарајућа употреба у неадекватним дозама или облицима примјене, непоштовање клиничких смјерница приликом прописивања лијекова, неодговарајућа самоупотреба лијекова и неусаглашеност са режимима дозирања лијекова. Са фармакоекономског стајалишта, наведено указује да велика потрошња скупих кардиоваскуларних лијекова и њихова нерационална употреба доводи до веће потрошње здравствених средстава, а самим тим прекомјерних трошкова цијелог здравственог система. Сходно томе, повећање употребе лијекова и повећање трошкова здравствене заштите, захтијева детаљну анализу кориштењем фармакоекономских метода. Оне би требало да допринесу рационалнијем кориштењу расположивих средстава. На основу таквих података, држава мора континуирано да прилагођава здравствену политику, а у складу са стандардним националним смјерницама које се темеље на медицини заснованој на доказима, како би фармакотерапија била рационална и доступна цијелој популацији. Како би се остварила рационална потрошња лијекова међу становништвом, битна је квалитетна и рационална употреба лијекова на индивидуалном нивоу. Ово је императив сваког одговорног здравственог система и здравствених радника. Због свега наведеног, веома је важно и корисно пратити потрошњу лијекова у изради смјерница за додатна истраживања, а у циљу спрјечавања даље неадекватне употребе лијекова [38-42].

## **1.5. Клинички водичи Републике Српске и међународне смјернице за кардиоваскуларне болести**

Резултати фармакоепидемиолошких студија су значајан извор података који служе у изради, евалуацији и ревидирању фармакотерапијских смјерница. Како би се постигао што већи степен рационализације терапије, у већини земаља стручна тијела доносе фармакотерапијске смјернице које требају бити усклађене са националним смјерницама. На овај начин би се могућност погрешног лијечења свео на минимум. Када смјернице ступе на снагу, врши се њихова периодична провјера, на основу упоредних анализа епидемиолошких података о болестима и употреби лијекова. Како би се постигао бољи квалитет лијечења, а у складу са принципима медицине засноване на доказима, постоје различите смјернице, као што су: смјернице Европског кардиолошког удружења (ESC, EAS), затим смјернице Америчких удружења (AHA/ACC) и смјернице Британског националног института за здравље и клиничку извршност (NICE). Једна од битних карактеристика Британских смјерница је да у предметној анализи имплементирају фармакоекономске принципе, односно исплативост у смислу цијене и ефикасности лијекова, што може довести до бољих здравствених резултата. Кардиолошко друштво Републике Српске у начелу увијек се води смјерницама Европског кардиолошког друштва (ESC, EAS), те у том смислу континуирано проводи и оцјењује добре и транспарентно утврђене смјернице које се темеље на медицини заснованој на доказима [43-60].

У оквиру пројекта које проводи Министарство здравља Републике Српске, код нас је објављен и уведен у клиничку праксу велики број водича за лијечење кардиоваскуларних болести и фармакотерапијских смјерница. Тренутно су доступни сљедећи водичи:

1. Клинички водич за артеријску хипертензију,
2. Клинички водич за ангину пекторис,
3. Клинички водич за инфаркт миокарда,
4. Клинички водич за атријалну фибрилацију,
5. Клинички водич за хиперлипотеинемије.

Наведени водичи уведени су у периоду 2004/2005 године, а ажурирају се сваке три године. Доступни су на званичној страници Министарства здравља и социјалне заштите Републике Српске. Ови водичи омогућавају лекару сигурност правилног избора најадекватније терапије у датим околностима. Сви доступни лијекови треба да буду еквивалентни у погледу ефикасности, безбједности и сигурности. Избор терапије мора бити прилагођен сваком пацијенту појединачно [4-7, 18].

## **2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**

### **2.1. Главни циљ**

Израчунати укупну потрошњу и анализирати структуру лијекова употребљених за лијечење кардиоваскуларних болести у периоду 2009.г.-2019.г. (АТС С и АТС В (В01, В02) према АТС класификацији) и њихову усклађеност са водичима.

### **2.2. Подциљеви**

1. Анализа структуре употребљених лијекова по дијагнозама и поређење са земљама у окружењу и свијету;
2. Поређење употребљених лијекова са морбидитетном и морталитетном статистиком кардиоваскуларних болести;
3. Анализа фармакоекономских аспеката употребљених лијекова за кардиоваскуларне болести.

### **3. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ**

1. Употреба лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести у посматраном периоду у складу је са препорукама смјерница за лијечење кардиоваскуларних болести;
2. Примјена смјерница за лијечење КВ болести је у највећој мјери утицала на структуру прописаних лијекова;
3. Структура употребљених лијекова за лијечење КВ болести у посматраном периоду у складу је са прописивачком праксом земаља у окружењу и свијету;
4. Структура употребљених лијекова по групама за лијечење КВ болести у посматраном периоду у складу је са морбидитетном и морталитетном статистиком КВ болести;
5. Примјена смјерница и увођење нових лијекова је значајно утицало на повећање цијене лијечења обољелих од КВ болести.

## 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Истраживање спада у IV фазу клиничких испитивања - фармакоепидемиолошком, ретроспективном и опсервационом. Испитаници нису учествовали у истраживању, нити су се користили њихови лични подаци. Период анализе је био 2009.г.-2019.г., током којег су се примјењивале искључиво јавноздравствене, фармакоепидемиолошке и фармакоекономске методе. Током рада анализирани су подаци главне АТС групе кардиоваскуларних лијекова (АТС С) и главне АТС групе лијекова са дејством на крв и крвотворне органе (АТС В, са фокусом на антикоагулансе (В01)).

У анализи су кориштена 4 извора података:

- 1) извјештаји Института за јавно здравство Републике Српске и земаља укључених у истраживање,
- 2) извјештаји о потрошњи лијекова Фонда здравственог осигурања Републике Српске (ФЗОРС), и земаља укључених у истраживање,
- 3) извештаји агенција за лијекове и медицинска средства земаља укључених у истраживање,
- 4) подаци Републичког завода за статистику и државних завода за статистику земаља укључених у истраживање.

Подаци о употреби и трошковима лијекова преузети су из Института за јавно здравство Републике Српске (ИЈЗРС), који је одговоран за прикупљање података о употреби и потрошњи лијекова (подаци о малопродајним цијенама у КМ) из свих апотека, а подаци се приказују у годишњем извештају.

Извештаји ФЗОРС пружају детаљне информације о употреби лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести прописаних на рецепт. Они обухватају анализу употребе лијекова према полу и старости пацијената, те према дијагнозама за које се лијекови прописују. Здравствене установе у Републици Српској које имају потписан уговор са ФЗОРС, без обзира да ли су на примарном, секундарном или терцијарном нивоу, обезбјеђују свим својим осигураницима слободан и једнак приступ здравственој заштити. ФЗОРС рефундира прописане лијекове који се налазе на листи лијекова (А листа-100% рефундација, А1-100% рефундација нерегистрованих лијекова, и В листа-50% рефундација), и сви су наведени по генеричким називима. Листа се редовно ажурира, најмање два пута годишње,



и објављује у Службеном гласнику. Кардиоваскуларне лијекове које препоручује лекар на секундарном или терцијарном нивоу, даље прописују лекари породичне медицине у примарној здравственој заштити и могу се издати у апотекама [38].

Публикације и извештаји институтā за јавно здравље, агенцијā за лијекове и медицинска средства, као и званични подаци добијени од Републичког завода за статистику и државних статистичких завода земаља укључених у истраживање (демографски подаци, статистика морбидитета и морталитета) значајни су за потрошњу предметних лијекова. На основу ових података анализирана је употреба лијекова за кардиоваскуларне болести на 100% узорку становника Републике Српске и земаља обухваћених истраживањем. Поред наведених извјештаја и података за Републику Српску, кориштени су и бројни међународни релевантни извјештаји.

Добијени подаци обрађени су по АТС-DDD методологији, која је дефинисана од стране СЗО као међународни златни стандард за праћење потрошње лијекова. Резултати су изражени као број ДДД/1000ст/дан. Број дефинисаних дневних доза израчунава се из података о укупном броју, облику и јачини издатих паковања лијекова, при чему је број ДДД једнак производу ДДД једног паковања лијека и укупног броја паковања. Индикатор број ДДД/1000ст/дан (број дефинисаних дневних доза на 1000 становника дневно) користи се као стандардна стопа за праћење ванболничке потрошње лијекова. Број ДДД/1000ст/дан се израчунава према формули:

$$\frac{\text{Кол. } (g; I.J; ml; ED)}{\text{ДДД}(g; I.J; ml; ED)} \times \frac{1000}{365 \times \text{бр. становника}}$$

ДДД је просјечна дневна доза лијека када се користи за главну индикацију, код одрасле особе, без обзира на цијену и паковање лијека, те је стога погодна за праћење трендова и поређење потрошње лијекова међу различитим групама становништва и у различитим окружењима. Када је могуће, ДДД се изражава као маса активне супстанце (грам, милиграм, микрограм, mmol, интернационална јединица). Када не постоји таква могућност (нпр. за комбиноване препарате), за ДДД се узима одређен број појединачних формулација таблета, капсула, тубица и сл., који се означава као јединична доза. Анатоомско-терапијско-хемијска класификација је јединствена класификација лијекова коју је успоставила Група за употребу лијекова у оквиру СЗО. Ова класификација се заснива на шифри од седам словно-бројчаних

знакова који означавају сваку супстанцу или, у случају комбинованих лијекова, сваки комбиновани препарат у промету. У анатомско-терапијско-хемијској класификацији, активне супстанце се дијеле према органу или органском систему на који дјелују, те фармаколошким и хемијским особинама. Лијекови су класификовани у групе према 5 нивоа класификације: Ниво 1 – анатомски, означен великим латиничним словом према којем се лијекови деле у 14 основних група; Ниво 2 – терапијска група, означена са два арапска броја; Ниво 3 и 4 – хемијско/фармаколошко/терапијска подгрупа – означена са 2 латинична слова; Ниво 5 – хемијска супстанца обиљежена са два арапска броја [61-65].

Квалитет прописивања кардиоваскуларних лијекова оцјењиван је са методом „Drug utilisation 90% (DU90%)“, те усклађеношћу сегмента DU90% са смјерницама за прописивање кардиоваскуларних лијекова. Примјеном методе DU90% издвајају се лијекови који чине 90% потрошње према броју ДДД. Лијекови у оквиру сегмента DU90% упоређују се са препорукама националних смјерница, а индекс придржавања се утврђује на основу подударности. У групи од 90% најпрописиванијих лијекова не би требало да буде лијекова који нису препоручени националним смјерницама. Рационалност прописивања кардиоваскуларних лијекова процјењен је са индикаторима: трошак по дефинисаној дневној дози изражен у КМ (трошак/ддд) у оквиру сегмента DU90%, трошак по дефинисаној дневној дози изражен у КМ (трошак/ддд) ван сегмента DU90% (преосталих 10% лијекова) и укупни трошак по дефинисаној дневној дози изражен у КМ (трошак/ддд) унутар посматраног периода (2013.г., 2016.г., 2019.г.). Метода DU90% на веома једноставан и јасан начин указује на потенцијалне проблеме потрошње појединих лијекова и група лијекова. Поред тога што је показатељ квалитета употребе лијекова, он је и јасан индикатор за увођење промјена које могу утицати на даљу потрошњу. Фармакоекономска анализа - потрошња кардиоваскуларних лијекова је обрачуната и исказана кроз три главна индикатора потрошње лијекова: број ДДД, односно број ДДД/1000ст/дан и трошкови по ДДД изражени у КМ према цијенама важећим за посматрану годину истраживања [66-69].

У првом дијелу истраживања, уз статистичке демографске податке добијене од Републичког завода за статистику и других статистичких завода, анализирана је укупна употреба лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести у Републици Српској и земљама обухваћеним истраживањем. Прикупљени су подаци за све лијекове према међународном

незаштићеном називу АТС класификације (генерички назив лијека), који су били у промету у посматраном периоду истраживања (извештаји државних фондова здравственог осигурања, подаци завода и института за јавно здравље, извештаји агенција за лијекове и медицинска средства земаља укључених у истраживање), и структура прописаних кардиоваскуларних лијекова у оквиру саме главне групе и њених подгрупа.

Приликом анализе се реферисало на АТС/DDD систем посматране године, с обзиром да се ради о динамичком систему који се мијења увођењем нових лијекова, промјеном АТС класификације већ постојећих лијекова или промјеном дневно дефинисане дозе. Поређене су количина и структура употребљених прописаних лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести са количином и структуром укупно употребљених лијекова, између земаља обухваћених истраживањем. Добијени подаци обрађени су по поменутој АТС-DDD методологији. Затим су анализирани подаци према дијагнози за које су лијекови прописани, према старости и полу пацијената и према потрошњи у КМ. Структура употребе лијекова по индикацијама за дијагнозе код којих је укупна употреба прописаних лијекова била већа од 1 ДДД/1000ст/дан анализирана је и поређена са постојећим националним водичима (клинички водич за артеријску хипертензију, исхемијске болести срца (инфаркт миокарда, ангина пекторис), аритмија (атријална фибрилација) и хиперлиппротеинемije), те са употребом у другим земљама, односно са међународним водичима [4-7, 18, 43-60].

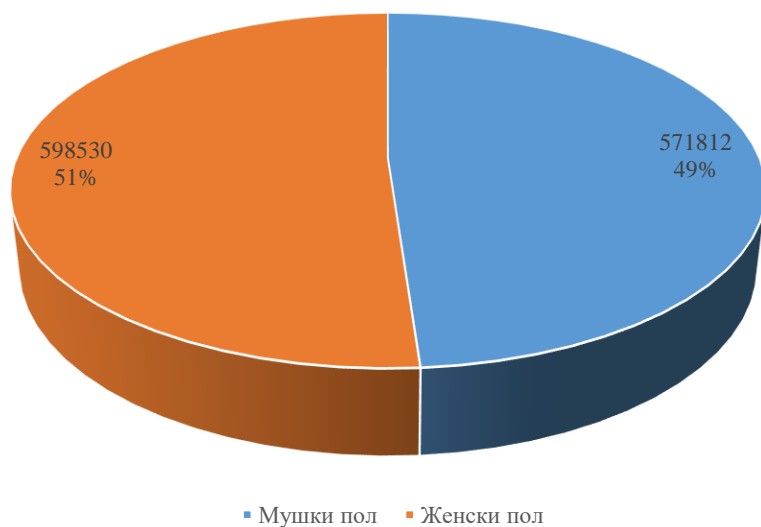
У другом дијелу анализиран је квалитет прописивања кардиоваскуларних лијекова методом DU90% и усклађеност сегмента DU90% са смјерницама за прописивање кардиоваскуларних лијекова. Као индиректни индикатор у процјени квалитета употребе и потрошње кардиоваскуларних лијекова поређени су добијени подаци са морбидитетном и морталитетном статистиком (подаци Републичког завода за статистику и државних статистичких завода, подаци СЗО). На крају анализирани су фармакоекономски аспекти употребе лијекова за кардиоваскуларне болести, односно рационалност терапије, исплативост и прописивачке праксе у погледу удјела скупих прописиваних лијекова, као и однос са одговарајућим јефтинијим лијековима. Повећана употреба јефтинијих лијекова са подједнаком ефикасношћу, безбиједношћу и поузданошћу може довести до уштеда за ФЗОРС и пацијенте, односно цијели здравствени систем.

Резултати су приказани табеларно и у облику графикона, бројчано и процентуално. За примарну анализу података кориштене су дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за испитивање зависности.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

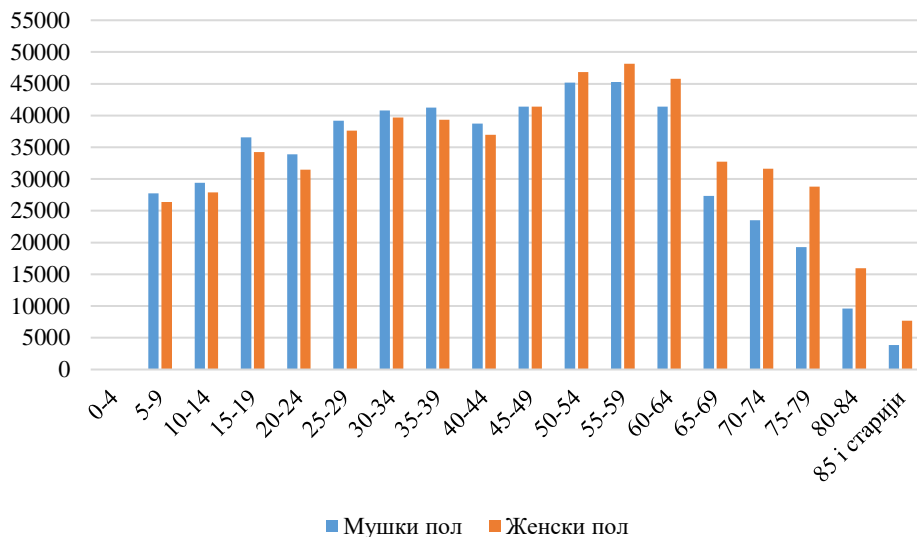
### 5.1. Демографске карактеристике становништва

На територији Републике Српске, коју чини 9 градова и 55 општина, према подацима последњег пописа становништва из 2013. године, живи 1 170 342 становника (слика 1). Од тога је 571 812 (49%) мушкараца, а 598 530 (51%) жена (слика 1).



Слика 1. Полна структура становништва на територији Републике Српске

Просјечна старост становништва износила је 39.25 година, код мушкараца 37.14 година, а код жена 41.29 година. Најбројније старосне групе су особе од 15 до 64 године, односно радно способно становништво. Више је мушкараца у старосним групама до 49 година. Жене су бројније у преосталим старосним групама становништва (Слика 2).



Слика 2. Старосна структура становништва према полу на територији Републике Српске

## 5.2. Укупна ванболничка употреба лијекова у апотекама Републике Српске

Укупна потрошња готових лијекова, први ниво по АТС класификацији, на територији Републике Српске у периоду од 2009.г. до 2019.г. повећана је са 448.2 ДДД/1000ст/дан на 1157.7 ДДД/1000ст/дан, што представља 100% потрошњу лијекова у апотекама и повећање од 258.3 % (табела 1). Од те количине највише су кориштени лијекови за кардиоваскуларни систем (АТС С), са потрошњом од 36.6% (163.8 ДДД/1000ст/дан) у 2009.г. до 42.04% (486.9 ДДД/1000ст/дан) у 2019.г., док су лијекови за крв и крвотворне органе (АТС В) једни од најкориштенијих са потрошњом од 52.8 ДДД/1000ст/дан (11.8%) у 2009.г., до 131.67 ДДД/1000ст/дан (11.4%) у 2019.г.

Табела 1. Укупна ванболничка употреба кардиоваскуларних лијекова (АТС С) и лијекова за крв и крвотворне органе (АТС В), у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>С</b>	<b>Кардиоваскуларни систем</b>	<b>163.16</b>	<b>36.46</b>	<b>242.14</b>	<b>38.96</b>	<b>290.34</b>	<b>39.10</b>	<b>282.51</b>	<b>38.77</b>	<b>297.87</b>	<b>39.12</b>	<b>335.77</b>	<b>40.03</b>
<b>В</b>	<b>Крв и крвотворни органи</b>	<b>52.80</b>	<b>11.80</b>	<b>82.70</b>	<b>13.31</b>	<b>99.40</b>	<b>13.39</b>	<b>94.30</b>	<b>12.94</b>	<b>97.10</b>	<b>12.75</b>	<b>111.20</b>	<b>13.26</b>
<b>А</b>	Алиментарни тракт и метаболизам	60.30	13.48	70.80	11.39	105.60	14.22	105.30	14.45	106.70	14.01	110.40	13.16
<b>Н</b>	Нервни систем	74.10	16.56	93.50	15.04	94.00	12.66	94.30	12.94	99.50	13.07	102.40	12.21
<b>М</b>	Мишићно-скелетни систем	17.10	3.82	39.60	6.37	48.20	6.49	47.70	6.55	50.40	6.62	56.50	6.74
<b>Р</b>	Респираторни систем	24.20	5.41	26.50	4.26	27.30	3.68	23.90	3.28	26.30	3.45	30.70	3.66
<b>Г</b>	Генитоуринарни систем и полни хормони	6.70	1.50	12.30	1.98	13.90	1.87	15.40	2.11	14.90	1.96	16.20	1.93
<b>Д</b>	Кожа и поткожно ткиво	10.30	2.30	15.40	2.48	19.90	2.68	22.40	3.07	23.20	3.05	28.00	3.34
<b>Ј</b>	Анти-инфективни лијекови за системску употребу	20.70	4.63	18.10	2.91	18.00	2.42	16.00	2.20	18.70	2.46	15.80	1.88
<b>Н</b>	Хормонски препарати за системску употребу, искључујући полне хормоне и инсулине	10.00	2.23	8.50	1.37	11.20	1.51	12.20	1.67	11.80	1.55	14.80	1.76
<b>С</b>	Сензорни органи	7.30	1.63	9.40	1.51	10.90	1.47	10.60	1.45	10.90	1.43	12.80	1.53
<b>Л</b>	Антинеопластици и имуномодулатори	0.70	0.16	2.50	0.40	1.90	0.26	2.10	0.29	2.10	0.28	2.20	0.26
<b>Р</b>	Антипаразитици, инсектициди и репеленти	0.10	0.02	0.10	0.02	1.90	0.26	2.00	0.27	1.90	0.25	2.00	0.24
	<b>УКУПНО</b>	<b>447.46</b>	<b>100</b>	<b>621.54</b>	<b>100</b>	<b>742.54</b>	<b>100</b>	<b>728.71</b>	<b>100</b>	<b>761.37</b>	<b>100</b>	<b>838.77</b>	<b>100</b>

Табела 1а. Укупна ванболничка употреба кардиоваскуларних лијекова (АТС С) и лијекова за крв и крвотворне органе (АТС В), у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C</b>	<b>Кардиоваскуларни систем</b>	<b>346.12</b>	<b>40.32</b>	<b>423.08</b>	<b>43.62</b>	<b>463.63</b>	<b>44.59</b>	<b>505.37</b>	<b>41.13</b>	<b>487.70</b>	<b>42.10</b>
<b>B</b>	<b>Крв и крвотворни органи</b>	<b>127.60</b>	<b>14.86</b>	<b>130.20</b>	<b>13.42</b>	<b>131.30</b>	<b>12.63</b>	<b>146.00</b>	<b>11.88</b>	<b>131.67</b>	<b>11.37</b>
<b>A</b>	Алиментарни тракт и метаболизам	108.10	12.59	123.10	12.69	126.60	12.18	145.20	11.82	144.70	12.49
<b>N</b>	Нервни систем	99.30	11.57	84.80	8.74	96.00	9.23	145.30	11.83	136.90	11.82
<b>M</b>	Мишићно-скелетни систем	55.50	6.46	65.60	6.76	71.10	6.84	81.90	6.67	81.10	7.00
<b>R</b>	Респираторни систем	34.60	4.03	39.50	4.07	39.20	3.77	49.60	4.04	47.60	4.11
<b>G</b>	Генитоуринарни систем и полни хормони	18.30	2.13	21.90	2.26	24.50	2.36	46.40	3.78	30.60	2.64
<b>D</b>	Кожа и поткожно ткиво	20.40	2.38	24.00	2.47	23.60	2.27	32.00	2.60	30.50	2.63
<b>J</b>	Анти-инфективни лијекови за системску употребу	17.70	2.06	20.00	2.06	23.20	2.23	27.90	2.27	20.60	1.78
<b>H</b>	Хормонски препарати за системску употребу, искључујући полне хормоне и инсулине	14.80	1.72	20.20	2.08	21.70	2.09	26.20	2.13	26.70	2.30
<b>S</b>	Чулни органи	13.30	1.55	14.80	1.53	15.90	1.53	18.80	1.53	16.70	1.44
<b>L</b>	Антинеопластици и имуномодулатори	2.70	0.31	2.50	0.26	2.90	0.28	3.80	0.31	3.60	0.31
<b>P</b>	Антипаразитици, инсектициди и репеленти	0.10	0.01	0.20	0.02	0.10	0.01	0.20	0.02	0.10	0.01
	<b>УКУПНО</b>	<b>858.52</b>	<b>100</b>	<b>969.88</b>	<b>100</b>	<b>1039.73</b>	<b>100</b>	<b>1228.67</b>	<b>100</b>	<b>1158.47</b>	<b>100</b>

### 5.2.1. Ванболничка употреба кардиоваскуларних лијекова (АТС С) у апотекама Републике Српске

У поменутој количини лијекова за лијечење обољења кардиоваскуларног система, највећи удио имају лијекови који дјелују на ренин-ангиотензин систем, са потрошњом у 2009.г. од 70.44 ДДД/1000ст/дан (43.17%), до 267.11 ДДД/1000ст/дан (54.77%) у 2019.г. На другом мјесту по употребљеној количини су блокатори калцијумских канала са 30.53 ДДД/1000ст/дан (18.71%) у 2009.г., до 72.30 ДДД/1000ст/дан (14.82%) у 2019.г., затим блокатори бета-адренергичких рецептора са потрошњом од 11.91 ДДД/1000ст/дан (7.30%) у 2009.г., до 41.92 ДДД/1000ст/дан (8.60%) у 2019.г. и диуретици од 11.40 ДДД/1000ст/дан 6.99%) у 2009.г., до 34.41 ДДД/1000ст/дан (7.06%) у 2019.г. Након тога слиједе лијекови за лијечење срчаних обољења са потрошњом од 20.85 ДДД/1000ст/дан (12.78%) у 2009.г. до



27.04 ДДД/1000ст/дан (5.54%) у 2019.г., док су на петом мјесту по укупној употријебљеној количини били антихиперлипемии са 7.83 ДДД/1000ст/дан (4.80%) у 2009.г., до 28.29 ДДД/1000ст/дан (5.80%) у 2019.г. На крају слиједе вазопротективи са потрошњом од 5.16 ДДД/1000ст/дан (3.16%) 2009.г., до 13.40 ДДД/1000ст/дан (2.75%) у 2019.г., периферни вазодилатори од 3.34 ДДД/1000ст/дан (2.05%) у 2009.г., до 2.08 ДДД/1000ст/дан (0.43%) 2019.г., те антихипертензивни са 1.70 ДДД/1000ст/дан (1.04%) у 2009.г., до 1.15 ДДД/1000ст/дан (0.24%) у 2019.г. (табела 2 и 2а).

Табела 2. Укупна ванболничка употреба подгрупа кардиоваскуларних лијекова, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09</b>	Лијекови који дјелују на ренин-ангиотензин систем	70.44	43.17	106.38	43.93	138.73	47.78	135.79	48.07	148.58	49.88	167.78	49.97
<b>C08</b>	Блокатори калцијумових канала	30.53	18.71	42.49	17.55	50.28	17.32	48.42	17.14	53.83	18.07	64.21	19.12
<b>C07</b>	Блокатори бета-адренергичких рецептора	11.91	7.30	16.36	6.76	21.27	7.33	20.62	7.30	22.79	7.65	25.53	7.60
<b>C03</b>	Диуретици	11.40	6.99	20.96	8.66	20.50	7.06	21.70	7.68	20.32	6.82	21.97	6.54
<b>C01</b>	Лијекови за терапију болести срца	20.85	12.78	27.81	11.49	33.19	11.43	31.52	11.16	27.44	9.21	28.82	8.58
<b>C10</b>	Антихиперлипемии (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	7.83	4.80	12.82	5.29	9.08	3.13	9.57	3.39	10.14	3.40	12.32	3.67
<b>C05</b>	Вазопротективи	5.16	3.16	8.32	3.44	9.80	3.38	8.71	3.08	8.73	2.93	10.35	3.08
<b>C04</b>	Периферни вазодилатори	3.34	2.05	4.51	1.86	4.86	1.67	3.92	1.39	3.70	1.24	3.43	1.02
<b>C02</b>	Антихипертензивни	1.70	1.04	2.49	1.03	2.63	0.91	2.26	0.80	2.34	0.79	1.36	0.41
<b>C</b>	<b>УКУПНО</b>	<b>163.16</b>	<b>100</b>	<b>242.14</b>	<b>100</b>	<b>290.34</b>	<b>100</b>	<b>282.51</b>	<b>100</b>	<b>297.87</b>	<b>100</b>	<b>335.77</b>	<b>100</b>

Табела 2а. Укупна ванболничка употреба подгрупа кардиоваскуларних лијекова, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	187.37	54.14	229.27	54.19	255.05	55.01	274.11	54.24	267.11	54.77
C08	Блокатори калцијумових канала	56.54	16.34	69.95	16.53	72.47	15.63	79.05	15.64	72.30	14.82
C07	Блокатори бета-адренергичких рецептора	26.88	7.77	34.03	8.04	40.12	8.65	42.68	8.45	41.92	8.60
C03	Диуретици	24.33	7.02	27.04	6.39	31.47	6.79	35.14	6.95	34.41	7.06
C01	Лијекови за терапију болести срца	23.14	6.69	26.69	6.31	27.43	5.92	29.60	5.86	27.04	5.54
C10	Антихиперлипемци (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	13.52	3.91	18.75	4.43	20.08	4.33	26.51	5.25	28.29	5.80
C05	Вазопротективи	10.56	3.05	13.33	3.15	13.39	2.89	14.55	2.88	13.40	2.75
C04	Периферни вазодилататори	2.59	0.75	2.78	0.66	2.43	0.52	2.41	0.48	2.08	0.43
C02	Антихипертензивни	1.19	0.34	1.24	0.29	1.19	0.26	1.32	0.26	1.15	0.24
C	УКУПНО	346.09	100	423.08	100	463.63	100	505.37	100	487.70	100

### 5.2.1.1. Ванболничка употреба кардиоваскуларних лијекова по подгрупама у апотекама Републике Српске

#### 5.2.1.1.1. Лијекови за терапију болести срца (C01)

Укупна ванболничка употреба лијекова за терапију болести срца износила је 20.85 ДДД/1000ст/дан (12.78% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г. до 27.04 ДДД/1000ст/дан (5.54% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и 2а). Најчешће су прописивани вазодилататори у терапији болести срца са 12.86 ДДД/1000ст/дан (61.68%) у 2009.г. до 11.11 ДДД/1000ст/дан (41.09%) у 2019.г. Антиаритмици групе I и III су се смјењивали на другом и трећем мјесту са 3.31 ДДД/1000ст/дан (15.87%) у 2009.г. до 5.70 ДДД/1000ст/дан (21.08%) у 2019.г. и кардиотонични гликозиди са 4.66 ДДД/1000ст/дан (22.35%) у 2009.г. до 4.22 ДДД/1000ст/дан (15.61%) у 2019.г. Затим слиједе остали лијекови у терапији болести срца без потрошње у 2009.г., до значајне потрошње у 2019.г. од 6.02 ДДД/1000ст/дан (22.26%), док су срчани стимуланси, искључујући кардиотоничне гликозиде, били заступљени у занемарљивој количини (табела 3 и 3а).

### Кардиотонични гликозиди (C01A)

Из подгрупе кардиотонични гликозиди у анализираном периоду кориштен је само дигоксин са потрошњом 4.66 ДДД/1000ст/дан (22.35%) у 2009.г. до 4.19 ДДД/1000ст/дан (15.50%) у 2019.г., док је употреба метилдигоксина била занемарљива (табела 3).

### Антиаритмици I и III групе (C01B)

Евидентирана је потрошња двије подгрупе и по један лијек из сваке. Из подгрупе антиаритмика Ic пропафенон је кориштен са 1.56 ДДД/1000ст/дан (7.48%) у 2009.г. до 3.49 ДДД/1000ст/дан (12.91%) у 2019.г., док је из подгрупе антиаритмика III кориштен амиодарон са 1.75 ДДД/1000ст/дан (8.39%) у 2009.г. до 2.21 ДДД/1000ст/дан (8.17%) у 2019.г. (табела 3 и 3а).

### Вазодилататори у терапији болести срца (C01D)

Од вазодилататора у терапији болести срца најзаступљенији су органски нитрати са изосорбид мононитратом од 9.20 ДДД/1000ст/дан (44.12%) у 2009.г. до 8.00 ДДД/1000ст/дан (29.59%) у 2019.г., пентаеритрил тетранитрат са 1.37 ДДД/1000ст/дан (6.57%) у 2009.г. до 2.44 ДДД/1000ст/дан (9.02%) у 2019.г. и глицерил тринитрат од 0.54 ДДД/1000ст/дан (2.59%) у 2009.г. до 0.64 ДДД/1000ст/дан (2.37%) у 2019.г. Од подгрупе осталих вазодилататора у терапији болести срца примјетна је само потрошња молсидомина до 2014. године (табела 3 и 3а).

### Остали лијекови у терапији болести срца (C01EB)

У подгрупи осталих лијекова у терапији болести срца, од 2014.г. заступљен је једино триметазидин, који у 2019.г. остварује значајнији удио од 22.26% са потрошњом од 6.02 ДДД/1000ст/дан (табела 3 и 3а).

Табела 3. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C01, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

ATC	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C01A</b>	<b>Кардиотонични гликозиди</b>	<b>4.66</b>	<b>22.35</b>	<b>5.84</b>	<b>21.00</b>	<b>6.17</b>	<b>18.59</b>	<b>5.25</b>	<b>16.66</b>	<b>5.20</b>	<b>18.95</b>	<b>5.25</b>	<b>18.22</b>
C01AA	Гликозиди дигиталиса	4.66	22.35	5.84	21.00	6.17	18.59	5.25	16.66	5.20	18.95	5.25	18.22
C01AA05	дигоксин	4.66	22.35	5.84	21.00	6.17	18.59	5.09	16.15	5.06	18.44	5.10	17.70
C01AA08	метилдигоксин	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.16	0.51	0.14	0.51	0.15	0.52
<b>C01B</b>	<b>Антиаритмици, групе IC и III</b>	<b>3.31</b>	<b>15.87</b>	<b>3.77</b>	<b>13.56</b>	<b>4.61</b>	<b>13.89</b>	<b>4.34</b>	<b>13.77</b>	<b>4.29</b>	<b>15.63</b>	<b>4.39</b>	<b>15.23</b>
C01BC	Антиаритмици, група IC	1.56	7.48	1.92	6.90	2.19	6.60	2.13	6.76	2.19	7.98	2.43	8.43
C01BC03	пропафенон	1.56	7.48	1.92	6.90	2.19	6.60	2.13	6.76	2.19	7.98	2.43	8.43
C01BD	Антиаритмици, група III	1.75	8.39	1.85	6.65	2.42	7.29	2.21	7.01	2.10	7.65	1.96	6.80
C01BD01	амиодарон	1.75	8.39	1.85	6.65	2.42	7.29	2.21	7.01	2.10	7.65	1.96	6.80
<b>C01C</b>	<b>Стимуланси рада срца, искључујући кардиотоничне гликозиде</b>	<b>0.02</b>	<b>0.10</b>	<b>0.01</b>	<b>0.04</b>	<b>0.02</b>	<b>0.06</b>	<b>0.01</b>	<b>0.03</b>	<b>0.01</b>	<b>0.04</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>
C01CA	Адренергици и допаминергици	0.02	0.10	0.01	0.04	0.02	0.06	0.01	0.03	0.01	0.04	0.00	0.00
C01CA24	адреналин	0.02	0.10	0.01	0.04	0.02	0.06	0.01	0.03	0.01	0.04	0.00	0.00
<b>C01D</b>	<b>Вазодилатори у терапији болести срца</b>	<b>12.86</b>	<b>61.68</b>	<b>18.19</b>	<b>65.41</b>	<b>22.39</b>	<b>67.46</b>	<b>21.92</b>	<b>69.54</b>	<b>17.94</b>	<b>65.38</b>	<b>18.69</b>	<b>64.85</b>
C01DA	Органски нитрати	11.3	54.20	15.47	55.63	16.76	50.50	16.66	52.86	17.84	65.38	18.69	64.85
C01DA02	глицерил тринитрат	0.54	2.59	0.78	2.80	0.90	2.71	1.01	3.20	0.81	2.95	0.78	2.71
C01DA05	пентаеритрил тетранитрат	1.37	6.57	2.73	9.82	2.14	6.45	2.42	7.68	2.92	10.64	2.27	7.88
C01DA08	изосорбид динитрат	0.19	0.91	0.27	0.97	0.19	0.57	0.14	0.44	0.16	0.58	0.13	0.45
C01DA14	изосорбид мононитрат	9.20	44.12	11.69	42.04	13.53	40.77	13.09	41.53	13.95	50.84	15.48	53.71
C01DX	Остали вазодилатори у терапији болести срца	1.56	7.48	2.72	9.78	5.63	16.96	5.26	16.69	0.10	0.36	0.03	0.10
C01DX12	молсидомин	1.56	7.48	2.72	9.78	5.63	16.96	5.26	16.69	0.10	0.36	0.03	0.10
<b>C01E</b>	<b>Остали лијекови у терапији болести срца</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.49</b>	<b>1.70</b>
C01EB	Остали лијекови у терапији болести срца	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.49	1.70
C01EB15	триметазидин	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.49	1.70
<b>УКУПНО</b>		<b>20.85</b>	<b>100</b>	<b>27.81</b>	<b>100</b>	<b>33.19</b>	<b>100</b>	<b>31.52</b>	<b>100</b>	<b>27.44</b>	<b>100</b>	<b>28.82</b>	<b>100</b>

C01, лијекови за терапију болести срца

Табела 3а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C01, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C01A</b>	<b>Кардиотонични гликозиди</b>	<b>5.13</b>	<b>22.17</b>	<b>5.65</b>	<b>21.17</b>	<b>5.26</b>	<b>19.18</b>	<b>5.09</b>	<b>17.20</b>	<b>4.22</b>	<b>15.61</b>
C01AA	Гликозиди дигиталиса	5.13	22.17	5.65	21.17	5.26	19.18	5.09	17.20	4.22	15.61
C01AA05	дигоксин	4.96	21.43	5.48	20.53	4.99	18.19	4.94	16.69	4.19	15.50
C01AA08	метилдигоксин	0.17	0.73	0.17	0.64	0.27	0.98	0.15	0.51	0.03	0.11
<b>C01B</b>	<b>Антиаритмици, групе IC и III</b>	<b>4.18</b>	<b>18.06</b>	<b>5.13</b>	<b>19.22</b>	<b>5.53</b>	<b>20.16</b>	<b>5.94</b>	<b>20.07</b>	<b>5.70</b>	<b>21.08</b>
C01BC	Антиаритмици, група IC	2.51	10.85	3.03	11.35	3.24	11.81	3.58	12.09	3.49	12.91
C01BC03	пропафенон	2.51	10.85	3.03	1.35	3.24	11.81	3.58	12.09	3.49	12.91
C01BD	Антиаритмици, група III	1.67	7.22	2.10	7.87	2.29	8.35	2.36	7.97	2.21	8.17
C01BD01	амиодарон	1.67	7.22	2.10	7.87	2.29	8.35	2.36	7.97	2.21	8.17
<b>C01C</b>	<b>Стимуланси рада срца, искључујући кардиотоничне гликозиде</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.10</b>	<b>0.36</b>	<b>0.02</b>	<b>0.07</b>	<b>0.01</b>	<b>0.04</b>
C01CA	Адренергици и допаминергици	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.36	0.02	0.07	0.01	0.04
C01CA24	адреналин	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.36	0.02	0.07	0.01	0.04
<b>C01D</b>	<b>Вазодилататори у терапији болести срца</b>	<b>12.55</b>	<b>54.24</b>	<b>13.89</b>	<b>52.04</b>	<b>13.01</b>	<b>47.43</b>	<b>13.16</b>	<b>44.46</b>	<b>11.11</b>	<b>41.09</b>
C01DA	Органски нитрати	12.55	54.24	13.89	52.04	13.01	47.43	13.16	44.46	11.11	41.09
C01DA02	глицерил тринитрат	0.96	4.15	0.96	3.60	0.91	3.32	0.72	2.43	0.64	2.37
C01DA05	пентаеритритол тетранитрат	2.32	10.03	2.49	9.33	2.45	8.93	2.79	9.43	2.44	9.02
C01DA08	изосорбид динитрат	0.09	0.39	0.11	0.41	0.05	0.18	0.04	0.14	0.03	0.11
C01DA14	изосорбид мононитрат	9.18	39.67	10.30	38.59	9.60	35.00	9.61	32.47	8.00	29.59
C01DX	Остали вазодилататори у терапији болести срца	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C01DX12	молсидомин	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>C01E</b>	<b>Остали лијекови у терапији болести срца</b>	<b>1.28</b>	<b>5.53</b>	<b>2.02</b>	<b>7.57</b>	<b>3.53</b>	<b>12.87</b>	<b>5.40</b>	<b>18.24</b>	<b>6.02</b>	<b>22.26</b>
C01EB	Остали лијекови у терапији болести срца	1.28	5.53	2.02	7.57	3.53	12.87	5.40	18.24	6.02	22.26
C01EB15	триметазидин	1.28	5.53	2.02	7.57	3.53	12.87	5.40	18.24	6.02	22.26
<b>УКУПНО</b>		<b>23.14</b>	<b>100</b>	<b>26.69</b>	<b>100</b>	<b>27.43</b>	<b>100</b>	<b>29.60</b>	<b>100</b>	<b>27.04</b>	<b>100</b>

C01, лијекови за терапију болести срца

### 5.2.1.1.2. Антихипертензивни (C02)

Укупна ванболничка употреба антихипертензива била је од 1.70 ДДД/1000ст/дан (1.04% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г. до 1.15 ДДД/1000ст/дан (0.24% од

укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и 2а). До 2014. најчешће су прописивани антихипертензивни у комбинацији са диуретицима и потрошњом у 2009.г. од 1.02 ДДД/1000ст/дан (60%) са престанком прописивања после 2014.г. Антиадренергици са периферним дејством са другог мјеста и потрошњом од 0.54 ДДД/1000ст/дан (31.76%) у 2009.г., према крају анализираних периода достижу највећи удио употребе у овој подгрупи 2019.г. са 0.71 ДДД/1000ст/дан (62.61%). Антиадренергици са централним дејством су са трећег мјеста у 2009.г. и потрошњом 0.14 ДДД/1000ст/дан (8.24%) прешли на друго мјесто у 2019.г. са 0.43 ДДД/1000ст/дан (37.39%) (табела 4 и 4а).

Табела 4. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С02, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C02A</b>	<b>Антиадренергици, централог дјеловања</b>	<b>0.14</b>	<b>8.24</b>	<b>0.17</b>	<b>6.83</b>	<b>0.17</b>	<b>6.46</b>	<b>0.19</b>	<b>8.41</b>	<b>0.19</b>	<b>8.12</b>	<b>0.24</b>	<b>17.65</b>
C02AB	Метилдопа	0.14	8.24	0.17	6.83	0.17	6.46	0.19	8.41	0.19	8.12	0.24	17.65
C02AB01	метилдопа	0.14	8.24	0.17	6.83	0.17	6.46	0.19	8.41	0.19	8.12	0.24	17.65
<b>C02C</b>	<b>Антиадренергици, периферног дјеловања</b>	<b>0.54</b>	<b>31.76</b>	<b>0.92</b>	<b>36.95</b>	<b>1.09</b>	<b>41.44</b>	<b>0.97</b>	<b>42.92</b>	<b>1.03</b>	<b>44.02</b>	<b>1.06</b>	<b>77.94</b>
C02CA	Антагонисти алфа-адренергичких рецептора	0.54	31.76	0.92	36.95	1.09	41.44	0.97	42.92	1.03	44.02	1.06	77.94
C02CA01	празосин	0.02	1.18	0.03	1.20	0.03	1.14	0.02	0.88	0.01	0.43	0.02	1.47
C02CA04	доксазосин	0.52	30.59	0.89	35.74	1.06	40.30	0.95	42.04	1.02	43.59	1.04	76.47
<b>C02L</b>	<b>Антихипертензивни у комбинацији са диуретицима</b>	<b>1.02</b>	<b>60.00</b>	<b>1.40</b>	<b>56.22</b>	<b>1.37</b>	<b>52.09</b>	<b>1.10</b>	<b>48.67</b>	<b>1.12</b>	<b>47.86</b>	<b>0.06</b>	<b>4.41</b>
C02LA	Алкалоиди рауволфије у комбинацији са диуретицима	1.02	60.00	1.40	56.22	1.37	52.09	1.10	48.67	1.12	47.86	0.06	4.41
C02LA51	резерпин, клопамид, дихидроергокрестин	1.02	60.00	1.40	56.22	1.37	52.09	1.10	48.67	1.12	47.86	0.06	4.41
	<b>УКУПНО</b>	<b>1.70</b>	<b>100</b>	<b>2.49</b>	<b>100</b>	<b>2.63</b>	<b>100</b>	<b>2.26</b>	<b>100</b>	<b>2.34</b>	<b>100</b>	<b>1.36</b>	<b>100</b>

C02, антихипертензивни

До 2013.г. најчешћи прописивани антихипертензивни био је резерпин, клопамид, дихидроергокрестин са потрошњом у 2009.г. од 1.02 ДДД/1000ст/дан (60%), и престанком употребе од 2015.г. Његово мјесто у 2014.г. заузима доксазосин са потрошњом 1.04 ДДД/1000ст/дан (76.47%), те генералном употребом од 0.52 ДДД/1000ст/дан (30.59%) у 2009.г. до 0.67 ДДД/1000ст/дан (58.26%) у 2019.г. Метилдопа у анализираним периодима расте

са трећег на друго мјесто са потрошњом у 2009.г. са 0.14 ДДД/1000ст/дан (8.24%) на 0.43 ДДД/1000ст/дан (37.39%) у 2019.г. Коначно имамо празосин са потрошњом у 2009.г. од 0.02 ДДД/1000ст/дан (1.18%) до 0.05 ДДД/1000ст/дан (4.35%) у 2019.г. (табела 4 и 4а).

Табела 4а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С02, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C02A</b>	<b>Антиадренергички централног дјеловања</b>	<b>0.27</b>	<b>22.69</b>	<b>0.36</b>	<b>29.03</b>	<b>0.39</b>	<b>32.77</b>	<b>0.45</b>	<b>34.09</b>	<b>0.43</b>	<b>37.39</b>
C02AB	Метилдопа	0.27	22.69	0.36	29.03	0.39	32.77	0.45	34.09	0.43	37.39
C02AB01	метилдопа	0.27	22.69	0.36	29.03	0.39	32.77	0.45	34.09	0.43	37.39
<b>C02C</b>	<b>Антиадренергички периферног дјеловања</b>	<b>0.92</b>	<b>77.31</b>	<b>0.88</b>	<b>70.97</b>	<b>0.80</b>	<b>67.23</b>	<b>0.87</b>	<b>65.91</b>	<b>0.72</b>	<b>62.61</b>
C02CA	Антагонисти алфа-адренергичких рецептора	0.92	77.31	0.88	70.97	0.80	67.23	0.87	65.91	0.72	62.61
C02CA01	празосин	0.02	1.68	0.00	0.00	0.04	3.36	0.04	3.03	0.05	4.35
C02CA04	доксазосин	0.90	75.63	0.88	70.97	0.76	63.87	0.83	62.88	0.67	58.26
<b>C02L</b>	<b>Антихипертензив и у комбинацији са диуретицима</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>
C02LA	Алкалоиди рауволфије у комбинацији са диуретицима	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C02LA51	резерпин, клопамид, дихидроергокринин	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<b>УКУПНО</b>	<b>1.19</b>	<b>100</b>	<b>1.24</b>	<b>100</b>	<b>1.19</b>	<b>100</b>	<b>1.32</b>	<b>100</b>	<b>1.15</b>	<b>100</b>

C02, антихипертензивни

### 5.2.1.1.3. Диуретици (C03)

Укупна ванболничка употреба диуретика била је од 11.40 ДДД/1000ст/дан (6.99% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г. до 34.41 ДДД/1000ст/дан (7.06% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и 2а).

Снажни диуретици (диуретици Хенлеове петље) имали су највећи удио у потрошњи од 5.81% са 51.14 ДДД/1000ст/дан у 2009.г. до 61.00% и 20.99 ДДД/1000ст/дан у 2019.г., од чега се највећи дио односи на употребу фуросемида са 5.53 ДДД/1000ст/дан (48.51%) у 2009.г. до 20.30 ДДД/1000ст/дан (58.99%) у 2019.г., и са примјетном потрошњом торасемида и занемарљивом буметанида. На другом мјесту били су слаби диуретици, тиазиди са

укупном потрошњом од 2.81 ДДД/1000ст/дан (24.65%) у 2009.г. до 4.39 ДДД/1000ст/дан (12.76%) у 2019.г., од чега се већи удио односи на потрошњу хидрохлоротиазида са 1.49 ДДД/1000ст/дан (13.07%) у 2009.г. до 3.09 ДДД/1000ст/дан (8.98%) у 2019.г., у поређењу са комбинацијом метиклотиазида и амилорида са 1.32 ДДД/1000ст/дан (11.58%) у 2009.г. до 1.30 ДДД/1000ст/дан (3.78%) у 2019.г.

Иза њих се током анализираниог периода смјењује потрошња комбинације диуретика који штеде калијум са осталим диуретичима и удјелом од 12.63% у 2009.г. до 7.56% у 2019.г., диуретика који штеде калијум од 7.89% у 2009.г. до 8.72% у 2019.г., те слаби диуретици, искључујући тиазиде од 3.68% у 2009.г. до 9.88% у 2019.г. Представник подгрупе комбинације диуретика који штеде калијум са другим диуретичима, хидрохлоротиазид-амилорид има потрошњу од 1.44 ДДД/1000ст/дан (12.63%) у 2009.г. до 2.60 ДДД/1000ст/дан (7.56%) у 2019.г. Што се тиче диуретика који штеде калијум, спиронолактон је имао потрошњу од 0.90 ДДД/1000ст/дан (7.89%) у 2009.г. и растом до 3.03 ДДД/1000ст/дан (8.72%) у 2019.г. Прописивање подгрупе слаби диуретици, искључујући тиазиде, углавном се односи на индапамид са потрошњом од 0.42 ДДД/1000ст/дан (3.68%) у 2009.г. до 3.40 ДДД/1000ст/дан (9.88%) 2019.г. (табела 5 и 5а).



Табела 5. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C03, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

ATC	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C03A</b>	<b>Слаби диуретици, тиазиди</b>	<b>2.81</b>	<b>24.65</b>	<b>5.48</b>	<b>26.15</b>	<b>4.37</b>	<b>21.32</b>	<b>3.58</b>	<b>16.50</b>	<b>3.52</b>	<b>17.32</b>	<b>3.90</b>	<b>17.75</b>
C03AA	Тиазиди, монокомпонентни	1.49	13.07	3.79	18.08	2.60	12.68	2.76	12.72	3.19	15.70	3.31	15.07
C03AA03	хидрохлортиазид	1.49	13.07	3.79	18.08	2.60	12.68	2.76	12.72	3.19	15.70	3.31	15.07
C03AB	Тиазиди и калијум у комбинацији	1.32	11.58	1.69	8.06	1.77	8.63	0.82	3.78	0.33	1.62	0.59	2.69
C03AB08	метиклотиазид, амилорид	1.32	11.58	1.69	8.06	1.77	8.63	0.82	3.78	0.33	1.62	0.59	2.69
<b>C03B</b>	<b>Слаби диуретици, искључујући тиазиде</b>	<b>0.42</b>	<b>3.68</b>	<b>0.57</b>	<b>2.72</b>	<b>0.99</b>	<b>4.83</b>	<b>0.95</b>	<b>4.38</b>	<b>0.96</b>	<b>4.72</b>	<b>1.02</b>	<b>4.64</b>
C03BA	Сулфонамидни диуретици, монокомпонентни	0.42	3.68	0.57	2.72	0.99	4.83	0.95	4.38	0.96	4.72	1.02	4.64
C03BA04	хлорталидон	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.20	0.03	0.14	0.02	0.10	0.02	0.09
C03BA11	индапамид	0.42	3.68	0.56	2.67	0.95	4.63	0.92	4.24	0.94	4.63	1.00	4.55
<b>C03C</b>	<b>Снажни диуретици (диуретици Хенлеове петље)</b>	<b>5.83</b>	<b>51.14</b>	<b>11.50</b>	<b>54.87</b>	<b>11.18</b>	<b>54.54</b>	<b>13.25</b>	<b>61.06</b>	<b>11.80</b>	<b>58.07</b>	<b>12.80</b>	<b>58.26</b>
C03CA	Сулфонамидни диуретици, монокомпонентни	5.83	51.14	11.50	54.87	11.18	54.54	13.25	61.06	11.80	58.07	12.80	58.26
C03CA01	фуросемид	5.53	48.51	11.10	52.96	10.63	51.85	12.76	58.80	11.31	55.66	12.30	55.99
C03CA02	буметанид	0.13	1.14	0.17	0.81	0.19	0.93	0.18	0.83	0.17	0.84	0.11	0.50
C03CA04	торасемид	0.17	1.49	0.23	1.10	0.36	1.76	0.31	1.43	0.32	1.57	0.39	1.78
<b>C03D</b>	<b>Диуретици који штеде калијум</b>	<b>0.90</b>	<b>7.89</b>	<b>1.34</b>	<b>6.39</b>	<b>1.66</b>	<b>8.10</b>	<b>1.67</b>	<b>7.70</b>	<b>1.52</b>	<b>7.48</b>	<b>1.84</b>	<b>8.38</b>
C03DA	Антагонисти алдостерона	0.90	7.89	1.34	6.39	1.66	8.10	1.67	7.70	1.52	7.48	1.84	8.38
C03DA01	спиронолактон	0.90	7.89	1.34	6.39	1.66	8.10	1.67	7.70	1.52	7.48	1.84	8.38
<b>C03E</b>	<b>Комбинације диуретика који штеде калијум са осталим диуретичима</b>	<b>1.44</b>	<b>12.63</b>	<b>2.07</b>	<b>9.88</b>	<b>2.30</b>	<b>11.22</b>	<b>2.25</b>	<b>10.37</b>	<b>2.52</b>	<b>12.40</b>	<b>2.42</b>	<b>11.02</b>
C03EA	Комбинације слабих диуретика и диуретика који штеде калијум	1.44	12.63	2.07	9.88	2.30	11.22	2.25	10.37	2.52	12.40	2.42	11.02
C03EA01	хидрохлортиазид, амилорид	1.44	12.63	2.07	9.88	2.30	11.22	2.25	10.37	2.52	12.40	2.42	11.02
	<b>УКУПНО</b>	<b>11.40</b>	<b>100</b>	<b>20.96</b>	<b>100</b>	<b>20.50</b>	<b>100</b>	<b>21.70</b>	<b>100</b>	<b>20.32</b>	<b>100</b>	<b>21.97</b>	<b>100</b>

C03, диуретици

Табела 5а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C03, у Републици Српској у периоду 2015.г.– 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C03A</b>	<b>Слаби диуретици, тиазиди</b>	<b>4.48</b>	<b>18.41</b>	<b>5.35</b>	<b>19.79</b>	<b>5.06</b>	<b>16.08</b>	<b>5.19</b>	<b>14.77</b>	<b>4.39</b>	<b>12.76</b>
C03AA	Тиазиди, монокомпонентни	3.21	13.19	3.77	13.94	3.67	11.66	3.79	10.79	3.09	8.98
C03AA03	хидрохлортиазид	3.21	13.19	3.77	13.94	3.67	11.66	3.79	10.79	3.09	8.98
C03AB	Тиазиди и калијум у комбинацији	1.27	5.22	1.58	5.84	1.39	4.42	1.40	3.98	1.30	3.78
C03AB08	метиклотиазид, амилорид	1.27	5.22	1.58	5.84	1.39	4.42	1.40	3.98	1.30	3.78
<b>C03B</b>	<b>Слаби диуретици, искључујући тиазиде</b>	<b>1.07</b>	<b>4.40</b>	<b>1.49</b>	<b>5.51</b>	<b>1.91</b>	<b>6.07</b>	<b>2.71</b>	<b>7.71</b>	<b>3.40</b>	<b>9.88</b>
C03BA	Сулфонамидни диуретици, монокомпонентни	1.07	4.40	1.49	5.51	1.91	6.07	2.71	7.71	3.40	9.88
C03BA04	хлорталидон	0.03	0.12	0.04	0.15	0.03	0.10	0.01	0.03	0.00	0.00
C03BA11	индапамид	1.07	4.40	1.45	5.36	1.88	5.97	2.70	7.68	3.40	9.88
<b>C03C</b>	<b>Снажни диуретици (диуретици Хенлеове петље)</b>	<b>14.17</b>	<b>58.24</b>	<b>17.58</b>	<b>65.01</b>	<b>19.07</b>	<b>60.60</b>	<b>21.32</b>	<b>60.67</b>	<b>20.99</b>	<b>61.00</b>
C03CA	Сулфонамидни диуретици, монокомпонентни	14.17	58.24	17.58	65.01	19.07	60.60	21.32	60.67	20.99	61.00
C03CA01	фуросемид	13.53	55.61	16.80	62.13	18.4	58.47	20.60	58.62	20.30	58.99
C03CA02	буметанид	0.10	0.41	0.10	0.37	0.09	0.29	0.06	0.17	0.00	0.00
C03CA04	торасемид	0.54	2.22	0.68	2.51	0.58	1.84	0.66	1.88	0.69	2.01
<b>C03D</b>	<b>Диуретици који штеде калијум</b>	<b>2.16</b>	<b>8.88</b>	<b>2.62</b>	<b>9.69</b>	<b>2.72</b>	<b>8.64</b>	<b>3.15</b>	<b>8.96</b>	<b>3.03</b>	<b>8.72</b>
C03DA	Антагонисти алдостерона	2.16	8.88	2.62	9.69	2.72	8.64	3.15	8.96	3.03	8.72
C03DA01	спиронолактон	2.16	8.88	2.62	9.69	2.72	8.64	3.15	8.96	3.00	8.72
<b>C03E</b>	<b>Комбинације диуретика који штеде калијум са осталим диуретичима</b>	<b>2.44</b>	<b>10.03</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>2.71</b>	<b>8.61</b>	<b>2.77</b>	<b>7.88</b>	<b>2.60</b>	<b>7.56</b>
C03EA	Комбинације слабих диуретика и диуретика који штеде калијум	2.44	10.03	0.00	0.00	2.71	8.61	2.77	7.88	2.60	7.56
C03EA01	хидрохлортиазид, амилорид	2.44	10.03	0.00	0.00	2.71	8.61	2.77	7.88	2.60	7.56
	<b>УКУПНО</b>	<b>24.33</b>	<b>100</b>	<b>27.04</b>	<b>100</b>	<b>31.47</b>	<b>100</b>	<b>35.14</b>	<b>100</b>	<b>34.41</b>	<b>100</b>

C03, диуретици

#### 5.2.1.1.4. Периферни вазодилататори (C04)

Укупна ванболничка употреба периферних вазодилататора била је од 3.34 ДДД/1000ст/дан (2.05% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г. до 2.08 ДДД/1000ст/дан (0.43% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и 2а). У оквиру потрошње

ергот алкалоида, употреба ерголоид-месилата се смањила са 2.17 ДДД/1000ст/дан (64.97%) у 2009.г. на 1.06 ДДД/1000ст/дан (50.96%) у 2019.г., док је ницерголин у 2009.г. без потрошње и расте до 0.29 ДДД/1000ст/дан (13.94%) у 2019.г. Као представник деривата пурина пентоксифин је имао потрошњу од 1.17 ДДД/1000ст/дан (35.03%) у 2009.г. и смањењем до 0.73 ДДД/1000ст/дан (35.10%) у 2019.г. (табела 6 и ба).

Табела 6. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С04, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C04A</b>	<b>Периферни вазодилататори</b>	<b>3.34</b>	<b>100</b>	<b>4.51</b>	<b>100</b>	<b>4.86</b>	<b>100</b>	<b>3.92</b>	<b>100</b>	<b>3.70</b>	<b>100</b>	<b>3.43</b>	<b>100</b>
C04AD	Деривати пурина	1.17	35.03	1.67	37.03	1.63	33.54	1.26	32.14	1.34	36.22	1.19	34.69
C04AD03	пентоксифин	1.17	35.03	1.67	37.03	1.63	33.54	1.26	32.14	1.34	36.22	1.19	34.69
C04AE	Ергот алкалоиди	2.17	64.97	2.84	62.97	3.23	66.46	2.66	67.86	2.36	63.78	2.24	65.31
C04AE01	ерголоид-месилат	2.17	64.97	2.84	62.97	2.90	59.67	2.38	60.25	2.09	56.49	1.93	56.27
C04AE02	ницерголин	0.00	0.00	0.00	0.00	0.33	6.79	0.28	7.14	0.27	7.30	0.11	3.21
	<b>УКУПНО</b>	<b>3.34</b>	<b>100</b>	<b>4.51</b>	<b>100</b>	<b>4.86</b>	<b>100</b>	<b>3.92</b>	<b>100</b>	<b>3.70</b>	<b>100</b>	<b>3.43</b>	<b>100</b>

C04, периферни вазодилататори

Табела ба. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С04, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C04A</b>	<b>Периферни вазодилататори</b>	<b>2.59</b>	<b>100</b>	<b>2.78</b>	<b>100</b>	<b>2.43</b>	<b>100</b>	<b>2.41</b>	<b>100</b>	<b>2.08</b>	<b>100</b>
C04AD	Деривати пурина	1.10	42.47	1.24	44.60	1.04	42.80	0.92	38.17	0.73	35.10
C04AD03	пентоксифин	1.10	42.47	1.24	44.60	1.04	42.80	0.92	38.17	0.73	35.10
C04AE	Ергот алкалоиди	1.49	57.53	1.54	55.40	1.39	57.20	1.49	61.83	1.35	64.90
C04AE01	ерголоид-месилат	1.19	45.95	1.23	44.24	1.12	46.09	1.18	48.96	1.06	50.96
C04AE02	ницерголин	0.30	11.58	0.31	11.15	0.27	11.11	0.31	12.86	0.29	13.94
	<b>УКУПНО</b>	<b>2.59</b>	<b>100</b>	<b>2.78</b>	<b>100</b>	<b>2.43</b>	<b>100</b>	<b>2.41</b>	<b>100</b>	<b>2.08</b>	<b>100</b>

C04, периферни вазодилататори

### 5.2.1.1.5. Вазопротективи (C05)

Укупна ванболничка употреба вазопротектива износила је од 5.16 ДДД/1000ст/дан (3.16% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г., до 13.40 ДДД/1000ст/дан (2.75% од

укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и 2а). У оквиру подгрупе С05, најзаступљенија група лијекова била је антиварикозна терапија са најпрописиванијим хепарином од 2.71 ДДД/1000ст/дан (52.52%) у 2009.г., до 8.71 ДДД/1000ст/дан (65.00%) у 2019.г., те комбинација хепарина и декспантенола са 0.42 ДДД/1000ст/дан (8.14%) у 2009.г. до 1.66 ДДД/1000ст/дан (12.39%) у 2019.г. Потрошња калцијум добесилата у анализираном периоду 2009.г.-2019.г. била је у паду од 2.33%. до 1.49%. У односу на посматрани период, поред поменутих лијекова значајну потрошњу имали су и антихемороидни лијекови за лијечење хемороида и аналних распуклина за локалну примјену, са удјелом од 28.29% у 2009.г. и повећањем потрошње до 2014.г. (32.31%), након чега слиједи пад до 2019.г. са удјелом од 9.78%. У тој групи лијекова највише је прописиван цинхокаин-поликрезулен са 0.77 ДДД/1000ст/дан (14.92%) у 2009.г. до 1.15 ДДД/1000ст/дан (8.58%) у 2019.г., те ихтамол- ментол-монохлоркарвакрол са 0.39 ДДД/1000ст/дан (7.56%) у 2009.г., до 0.49 ДДД/1000ст/дан (3.66%) у 2019.г., док је калцијум добесилат-лидокаин био занемарљиво прописан испод 2% током читавог анализираног периода. На крају, средства за стабилизацију капилара биљеже раст са удјелом од 8.72% у 2009.г. до 12.84% у 2019.г. Највећи удио имао је диосмин са потрошњом од 0.45 ДДД/1000ст/дан (8.72%) у 2009.г., до 1.20 ДДД/1000/дан (8.96%) у 2019.г., док је комбинација диосмина и хесперидина почела да се прописује 2015.г. са достизањем значајнијег удјела 2019.г. од 3.88%. (табела 7 и 7а).

Табела 7. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C05, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

ATC	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C05A</b>	<b>Антихеморoidни лијекови за лијечење хеморoidа и аналних распу-клина за локалну примјену</b>	<b>1.46</b>	<b>28.29</b>	<b>1.93</b>	<b>23.20</b>	<b>2.26</b>	<b>23.06</b>	<b>2.44</b>	<b>28.01</b>	<b>2.28</b>	<b>26.12</b>	<b>3.23</b>	<b>31.21</b>
C05AD	Локални анестетици	0.84	16.28	1.44	17.31	1.56	15.92	1.32	15.15	1.16	13.29	1.60	15.46
C05AD01	калцијум добесилат, лидокаин	0.07	1.36	0.13	1.56	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C05AD04	цинхокаин, поликрезулен	0.77	14.92	1.31	15.75	1.56	15.92	1.32	15.15	1.16	13.29	1.60	15.46
C05AX	Остали лијекови за лијечење хеморoidа и аналних распу-клина за локалну примјену	0.39	7.56	0.23	2.76	0.44	4.49	0.89	10.22	0.86	9.85	1.32	12.75
C05AX03	ихтамол, ментол, монохлоркарвакрол	0.39	7.56	0.23	2.76	0.44	4.49	0.89	10.22	0.86	9.85	1.32	12.75
C05AA	Кортикостероиди	0.23	4.46	0.26	3.13	0.26	2.65	0.23	2.64	0.26	2.98	0.31	3.00
C05AA01	хидрокортизон, лидокаин	0.11	2.13	0.18	2.16	0.25	2.55	0.22	2.53	0.24	2.75	0.31	3.00
C05AA04	ихтамол, ментол, монохлоркарвакрол, преднизолон	0.12	2.33	0.08	0.96	0.01	0.10	0.01	0.11	0.02	0.23	0.00	0.00
<b>C05B</b>	<b>Антиварикозна терапија</b>	<b>3.25</b>	<b>62.98</b>	<b>5.67</b>	<b>68.15</b>	<b>6.59</b>	<b>67.24</b>	<b>5.33</b>	<b>61.19</b>	<b>5.47</b>	<b>62.66</b>	<b>6.29</b>	<b>60.77</b>
C05BA	Хепарини или хепариноиди за локалну примјену	3.13	60.66	5.49	65.99	6.38	65.10	5.11	58.67	5.24	60.02	6.05	58.45
C05BA03	хепарин	2.71	52.52	4.88	58.65	5.77	58.88	4.62	53.04	4.70	53.84	5.47	52.85
C05BA53	декспантенол, хепарин	0.42	8.14	0.61	7.33	0.61	6.22	0.49	5.63	0.54	6.19	0.58	5.60
C05BX	Остали склерозирајући лијекови	0.12	2.33	0.18	2.16	0.21	2.14	0.21	2.41	0.23	2.63	0.24	2.32
C05BX01	калцијум добесилат	0.12	2.33	0.18	2.16	0.21	2.14	0.21	2.41	0.23	2.63	0.24	2.32
<b>C05C</b>	<b>Лијекови за стабилизацију капилара</b>	<b>0.45</b>	<b>8.72</b>	<b>0.72</b>	<b>8.65</b>	<b>0.95</b>	<b>9.69</b>	<b>0.94</b>	<b>10.79</b>	<b>0.98</b>	<b>11.23</b>	<b>0.83</b>	<b>8.02</b>
C05CA	Биофлавоноиди	0.45	8.72	0.72	8.65	0.95	9.69	0.94	10.79	0.98	11.23	0.83	8.02
C05CA03	диосмин	0.45	8.72	0.72	8.65	0.95	9.69	0.94	10.79	0.98	11.23	0.83	8.02
C05CA53	диосмин, хесперидин	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<b>УКУПНО</b>	<b>5.16</b>	<b>100</b>	<b>8.32</b>	<b>100</b>	<b>9.80</b>	<b>100</b>	<b>8.71</b>	<b>100</b>	<b>8.73</b>	<b>100</b>	<b>10.35</b>	<b>100</b>

C05, вазопротективи

Табела 7а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C05, у Републици Српској у периоду 2015.г.– 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТC	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C05A</b>	<b>Антихеморидни лијекови за лијечење хемороида и аналних распуклана за локалну примјену</b>	<b>1.51</b>	<b>14.30</b>	<b>1.84</b>	<b>13.80</b>	<b>1.61</b>	<b>12.02</b>	<b>1.36</b>	<b>9.35</b>	<b>1.31</b>	<b>9.78</b>
C05AD	Локални анестетици	1.51	14.30	1.84	13.80	1.61	12.02	1.36	9.35	1.31	9.78
C05AD01	калцијум добесилат, лидокаин	0.20	1.89	0.18	1.35	0.01	0.07	0.16	1.10	0.16	1.19
C05AD04	цинхокаин, поликрезулен	1.31	12.41	1.66	12.45	1.60	11.95	1.20	8.25	1.15	8.58
C05AX	Остали лијекови за лијечење хемороида и аналних распуклана за локалну примјену	0.82	7.77	0.51	3.83	0.48	3.58	0.38	2.61	0.49	3.66
C05AX03	ихтамол, ментол, монохлоркарвакрол	0.82	7.77	0.51	3.83	0.48	3.58	0.38	2.61	0.49	3.66
C05AA	Кортикостероиди	0.31	2.94	0.46	3.45	0.48	3.58	0.50	3.44	0.49	3.66
C05AA01	хидрокортизон, лидокаин	0.31	2.94	0.38	2.85	0.39	2.91	0.38	2.61	0.37	2.76
C05AA04	ихтамол, ментол, монохлоркарвакрол, преднизолон	0.00	0.00	0.08	0.60	0.09	0.67	0.12	0.82	0.12	0.90
<b>C05B</b>	<b>Антиварикозна терапија</b>	<b>7.93</b>	<b>75.09</b>	<b>9.85</b>	<b>73.89</b>	<b>10.06</b>	<b>75.13</b>	<b>11.36</b>	<b>78.08</b>	<b>10.37</b>	<b>77.39</b>
C05BA	Хепарини или хепариноиди за локалну примјену	7.93	75.09	9.85	73.89	10.06	75.13	11.36	78.08	10.37	77.39
C05BA03	хепарин	7.00	66.29	8.4	63.02	8.4	62.73	9.38	64.47	8.71	65.00
C05BA53	декспантенол, хепарин	0.93	8.81	1.45	10.88	1.66	12.40	1.98	13.60	1.66	12.39
C05BX	Остали склерозирајући лијекови	0.23	2.18	0.26	1.95	0.22	1.64	0.22	1.51	0.20	1.49
C05BX01	калцијум добесилат	0.23	2.18	0.26	1.95	0.22	1.64	0.22	1.51	0.20	1.49
<b>C05C</b>	<b>Лијекови за стабилизацију капилара</b>	<b>1.12</b>	<b>10.61</b>	<b>1.64</b>	<b>12.30</b>	<b>1.72</b>	<b>12.85</b>	<b>1.83</b>	<b>12.58</b>	<b>1.72</b>	<b>12.84</b>
C05CA	Биофлавоноиди	1.12	10.61	1.64	12.30	1.72	12.85	1.83	12.58	1.72	12.84
C05CA03	диосмин	0.99	9.38	1.44	10.80	1.31	9.78	1.30	8.93	1.20	8.96
C05CA53	диосмин, хесперидин	0.13	1.23	0.20	1.50	0.41	3.06	0.53	3.64	0.52	3.88
<b>УКУПНО</b>		<b>10.56</b>	<b>100</b>	<b>13.33</b>	<b>100</b>	<b>13.39</b>	<b>100</b>	<b>14.55</b>	<b>100</b>	<b>13.40</b>	<b>100</b>

C05, вазопротективи

#### 5.2.1.1.6. Блокатори бета-адренергичких рецептора (C07)

Укупна ванболничка употреба бета-адренергичких блокатора износила је 11.91 ДДД/1000ст/дан (7.30% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г., до 41.92

ДДД/1000ст/дан (8.60% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и 2а).

Најчешће су се прописивали селективни бета-адренергички блокатори, са удјелом од 77.16% у 2009.г. до 87.17% у 2019.г., уз повећање потрошње у корист бисопролола и небивола у односу на метопролол и атенолол који су имали значајно већу потрошњу у 2009.г. Потрошња метопролола је смањена са 5.9 ДДД/1000ст/дан (49.54%) у 2009.г. на 13.26 ДДД/1000ст/дан (31.63%) у 2019.г., а такође атенолола са 2.71 ДДД/1000ст/дан (22.75%) у 2009.г. до 1.91 ДДД/1000ст/дан (4.56%) у 2019.г. Са друге стране, потрошња бисопролола порасла је са 0.33 ДДД/1000ст/дан (2.77%) у 2009.г. до 15.74 ДДД/1000ст/дан (37.55%) у 2019.г., а такође небивола са 0.25 ДДД/1000ст/дан (2.10%) у 2009.г. до 5.63 ДДД/1000ст/дан (13.43%) у 2019.г. Слиједе алфа- и бета-адренергички блокатори са смањењем прописивања и удјелом од 16.04% у 2009.г. на 7.68% у 2019.г., гдје је карведилол једини представник са потрошњом од 1.91 ДДД /1000ст/дан у 2009.г. до 3.22 ДДД/1000ст/дан у 2019.г.

Након тога су неселективни бета-адренергички блокатори, такође са смањењем удјела са 6.80% у 2009.г. на 3.77% у 2019.г., са највише прописиваним пропранололом од 0.77 ДДД/1000ст/дан у 2009.г. до 1.32 ДДД/1000. у 2019.г., а занемарљивом употребом соталола. На посљедњем мјесту по потрошњи су селективни бета-адренергички блокатори у комбинацији са тиазидима, који имају мали удио употребе у овој подгрупи са мање од 2% и небивола хидрохлортиазидом као најзначајнијим представником (табела 8 и 8а).

Табела 8. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C07, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТC	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C07A</b>	<b>Блокатори бета-адренергичких рецептора</b>	<b>11.91</b>	<b>100</b>	<b>16.36</b>	<b>100</b>	<b>21.25</b>	<b>99.91</b>	<b>20.59</b>	<b>99.85</b>	<b>22.72</b>	<b>99.69</b>	<b>25.41</b>	<b>99.53</b>
C07AA	Блокатори бета-адренергичких рецептора, неселективни	0.81	6.80	1.04	6.36	1.17	5.50	1.09	5.29	1.07	4.70	1.18	4.62
C07AA05	пропранолол	0.77	6.47	0.96	5.87	1.08	5.08	1.00	4.85	0.95	4.17	1.04	4.07
C07AA07	соталол	0.04	0.34	0.08	0.49	0.09	0.42	0.09	0.44	0.12	0.53	0.14	0.55
C07AB	Блокатори бета-адренергичких рецептора, селективни	9.19	77.16	12.69	77.57	16.75	78.75	16.32	78.15	18.43	80.87	21.10	82.65
C07AB02	метопролол	5.90	49.54	8.62	52.69	10.64	50.02	10.06	48.79	11.19	49.10	12.25	47.98
C07AB03	атенолол	2.71	22.75	3.54	21.64	3.46	16.27	2.97	14.40	2.74	12.02	2.63	10.30
C07AB07	бисопролол	0.33	2.77	0.07	0.43	2.06	9.69	2.62	12.71	3.77	16.54	5.11	20.02
C07AB12	небиволол	0.25	2.10	0.46	2.81	0.59	2.77	0.67	3.25	0.73	3.20	1.11	4.35
C07AG	Блокатори алфа- и бета-адренергичких рецептора	1.91	16.04	2.63	16.08	3.33	15.67	3.18	15.42	3.22	14.13	3.13	12.26
C07AG02	карведилол	1.91	16.04	2.63	16.08	3.33	15.67	3.18	15.42	3.22	14.13	3.13	12.26
<b>C07B</b>	<b>Комбинације блокатора бета-адренергичких рецептора и тиазида</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.02</b>	<b>0.09</b>	<b>0.03</b>	<b>0.15</b>	<b>0.07</b>	<b>0.31</b>	<b>0.12</b>	<b>0.47</b>
C07BB	Комбинације селективних блокатора бета-адренергичких рецептора и тиазида	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.09	0.03	0.15	0.07	0.31	0.12	0.47
C07BB07	бисопролол, хидрохлоротиазид	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.09	0.02	0.15	0.03	0.31	0.05	0.20
C07BB12	небиволол, хидрохлоротиазид	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.04	0.18	0.07	0.27
	<b>УКУПНО</b>	<b>11.91</b>	<b>100</b>	<b>16.36</b>	<b>100</b>	<b>21.27</b>	<b>100</b>	<b>20.62</b>	<b>100</b>	<b>22.79</b>	<b>100</b>	<b>25.53</b>	<b>100</b>

C07, бета блокатори



Табела 8а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С07, у Републици Српској у периоду 2015.г.– 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>С07А</b>	<b>Блокатори бета-адренергичких рецептора</b>	<b>26.72</b>	<b>99.40</b>	<b>33.84</b>	<b>99.44</b>	<b>37.72</b>	<b>94.02</b>	<b>42.11</b>	<b>98.66</b>	<b>41.34</b>	<b>98.62</b>
С07АА	Блокатори бета-адренергичких рецептора, неселективни	1.33	4.95	1.56	4.58	1.55	3.86	1.65	3.87	1.58	3.77
С07АА05	пропранолол	1.17	4.35	1.34	3.94	1.33	3.32	1.38	3.23	1.32	3.15
С07АА07	соталол	0.16	0.60	0.22	0.64	0.22	0.55	0.27	0.63	0.26	0.62
С07АВ	Блокатори бета-адренергичких рецептора, селективни	22.27	82.85	28.64	84.16	34.59	86.22	36.79	86.20	36.54	87.17
С07АВ02	метопролол	12.12	45.09	14.2	41.73	17.0	42.37	14.76	34.58	13.26	31.63
С07АВ03	атенолол	2.49	9.26	2.72	7.99	2.49	6.21	2.33	5.46	1.91	4.56
С07АВ07	бисопролол	6.38	23.74	9.8	28.80	12.0	29.91	14.89	34.89	15.74	37.55
С07АВ12	небиволол	1.28	4.76	1.92	5.64	3.1	7.73	4.81	11.27	5.63	13.43
С07АГ	Блокатори алфа- и бета- адренергичких рецептора	3.12	11.61	3.64	10.70	3.58	8.92	3.67	8.60	3.22	7.68
С07АГ02	карведилол	3.12	11.61	3.64	10.70	3.58	8.92	3.67	8.60	3.22	7.68
<b>С07В</b>	<b>Комбинације блокатора бета-адренергичких рецептора и тиазида</b>	<b>0.16</b>	<b>0.60</b>	<b>0.19</b>	<b>0.56</b>	<b>0.40</b>	<b>1.00</b>	<b>0.57</b>	<b>1.34</b>	<b>0.58</b>	<b>1.38</b>
С07ВВ	Комбинације селективних блокатора бета-адренергичких рецептора и тиазида	0.16	0.60	0.19	0.56	0.40	1.00	0.57	1.34	0.58	1.38
С07ВВ07	бисопролол, хидрохлортиазид	0.07	0.26	0.1	0.29	0.12	0.30	0.08	0.19	0.00	0.00
С07ВВ12	небиволол, хидрохлортиазид	0.09	0.33	0.18	0.53	0.28	0.70	0.49	1.15	0.58	1.38
	<b>УКУПНО</b>	<b>26.88</b>	<b>100</b>	<b>34.03</b>	<b>100</b>	<b>40.12</b>	<b>100</b>	<b>42.68</b>	<b>100</b>	<b>41.92</b>	<b>100</b>

С07, блокатори бета-адренергичких рецептора

### 5.2.1.1.7. Блокатори калцијумских канала (С08)

Укупна ванболничка употреба блокатора калцијумских канала била је од 30.53 ДДД/1000ст/дан (18.71% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г. до 72.30 ДДД/1000ст/дан (14.82% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и 2а). У оквиру подгрупе С08, употреба селективних блокатора калцијумских канала са васкуларним дејством расте са 27.84 ДДД/1000ст/дан (91.19%) у 2009.г. до 69.91 ДДД/1000ст/дан (96.69%) у 2019.г., док је употреба селективних блокатора калцијумских

канала са директним дејством на срце смањена са 2.69 ДДД/1000ст/дан (8.81%) у 2009.г. до 2.39 ДДД/1000ст/дан (3.42%) у 2019.г.

Табела 9. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C08, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C08C</b>	<b>Селективни блокатори калцијумских канала са васкуларним дјеловањем</b>	<b>27.84</b>	<b>91.19</b>	<b>39.05</b>	<b>91.90</b>	<b>46.46</b>	<b>92.40</b>	<b>45.09</b>	<b>93.12</b>	<b>50.81</b>	<b>94.39</b>	<b>61.23</b>	<b>95.36</b>
C08CA	Деривати дихидро-пиридина	27.84	91.19	39.05	91.90	46.46	92.40	45.09	93.12	50.81	94.39	61.23	95.36
C08CA01	амлодипин	25.21	82.57	35.47	83.48	41.64	82.82	40.09	82.80	45.01	83.62	53.63	83.52
C08CA02	фелодипин	0.13	0.43	0.6	0.38	0.15	0.30	0.17	0.35	0.13	0.24	0.16	0.25
C08CA05	нифедипин	2.13	6.21	2.79	6.57	3.38	6.72	3.16	6.53	3.18	5.91	3.85	6.00
C08CA09	лацидипин	0.28	0.92	0.63	1.48	0.78	1.55	0.70	1.45	0.84	1.56	1.15	1.79
C08CA13	лерканидипин	0.09	0.29	0.00	0.00	0.51	1.01	0.97	2.00	1.65	3.07	2.44	3.80
<b>C08D</b>	<b>Селективни блокатори калцијумских канала са директним дјеловањем на срце</b>	<b>2.69</b>	<b>8.81</b>	<b>3.44</b>	<b>8.10</b>	<b>3.82</b>	<b>7.60</b>	<b>3.33</b>	<b>6.88</b>	<b>3.02</b>	<b>5.61</b>	<b>2.98</b>	<b>4.64</b>
C08DA	Деривати фенил-алкиламина	2.36	7.73	2.95	6.94	3.30	6.56	2.82	5.82	2.50	4.64	2.52	3.92
C08DA01	верапамил	2.36	7.73	2.95	6.94	3.30	6.56	2.82	5.82	2.50	4.64	2.52	3.92
C08DB	Деривати бензодиазепина	0.33	1.08	0.49	1.15	0.52	1.03	0.51	1.05	0.52	0.97	0.46	0.72
C08DB01	дилтиазем	0.33	1.08	0.49	1.15	0.52	1.03	0.51	1.05	0.52	0.97	0.46	0.72
	<b>УКУПНО</b>	<b>30.53</b>	<b>100</b>	<b>42.49</b>	<b>100</b>	<b>50.28</b>	<b>100</b>	<b>48.42</b>	<b>100</b>	<b>53.83</b>	<b>100</b>	<b>64.21</b>	<b>100</b>

C08, блокатори калцијумских канала

Од селективних блокатора калцијумских канала са васкуларним дјеловањем, амлодипин је имао највећи удио прописивања од 25.21 ДДД/1000ст/дан (82.57 %) 2009.г. до 51.92 ДДД/1000ст/дан (74.27%) у 2019.г. Затим слиједе нифедипин са потрошњом од 2.13 ДДД/1000ст/дан (6.21 %) 2009.г. до 1.19 ДДД/1000ст/дан (1.70%) у 2019.г., чија је употреба била на другом мјесту до 2015.г. Након 2015.г. лерканидипин заузима друго мјесто, са уопштеним повећањем потрошње са 0.09 ДДД/1000ст/дан (0.29%) у 2009.г. до 15.50 ДДД/1000/дан (22.17%/) у 2019.г., а лацидипин такође са повећањем потрошње са 0.28

ДДД/1000ст/дан (0.92%) у 2009.г. до 1.30 ДДД/1000ст/дан (1.86%) у 2019.г., док је фелодипин био занемарљиво прописиван. Верапамил је чешће кориштени селективни блокатор калцијумских канала са директним дејством на срце, уз смањење потрошње са 2.36 ДДД/1000ст/дан (7.73%) у 2009.г. до 2.00 ДДД/1000ст/дан (2.86%) у 2019.г., у односу на дилтиазем са такође смањењем потрошње са 0.33 ДДД/1000ст/дан (1.08%) у 2009.г. до 0.39 ДДД/1000ст/дан (0.56%) у 2019.г. (табела 9 и 9а).

Табела 9а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C08, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C08C</b>	<b>Селективни блокатори калцијумских канала са васкуларним дјеловањем</b>	<b>53.65</b>	<b>94.89</b>	<b>66.66</b>	<b>95.30</b>	<b>69.53</b>	<b>95.94</b>	<b>75.97</b>	<b>96.10</b>	<b>69.91</b>	<b>96.69</b>
C08CA	Деривати дихидропиридина	53.65	94.89	66.66	95.30	69.53	95.94	75.97	96.10	69.91	96.69
C08CA01	амлодипин	45.86	81.11	53.80	76.91	53.80	74.24	56.81	74.78	51.92	74.27
C08CA02	фелодипин	0.13	0.23	0.02	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C08CA05	нифедипин	3.19	5.64	4.30	6.15	3.48	4.80	2.73	3.59	1.19	1.70
C08CA09	лацидипин	1.27	2.25	1.44	2.06	1.35	1.86	1.43	1.88	1.30	1.86
C08CA13	лерканидипин	3.20	5.66	7.10	10.15	10.90	15.04	15.00	19.74	15.50	22.17
<b>C08D</b>	<b>Селективни блокатори калцијумских канала са директним дјеловањем на срце</b>	<b>2.89</b>	<b>5.11</b>	<b>3.29</b>	<b>4.70</b>	<b>2.92</b>	<b>4.20</b>	<b>3.08</b>	<b>4.05</b>	<b>2.39</b>	<b>3.42</b>
C08DA	Деривати фенилалкиламина	2.43	4.30	2.78	3.97	2.44	3.51	2.61	3.44	2.00	2.86
C08DA01	верапамил	2.43	4.30	2.78	3.97	2.44	3.51	2.61	3.44	2.00	2.86
C08DB	Деривати бензодиазепина	0.46	0.81	0.51	0.73	0.48	0.69	0.47	0.62	0.39	0.56
C08DB01	дилтиазем	0.46	0.81	0.51	0.73	0.48	0.69	0.47	0.62	0.39	0.56
	<b>УКУПНО</b>	<b>56.54</b>	<b>100</b>	<b>69.95</b>	<b>100</b>	<b>72.47</b>	<b>100</b>	<b>79.05</b>	<b>100</b>	<b>72.30</b>	<b>100</b>

C08, блокатори калцијумских канала

#### 5.2.1.1.8. Лијекови који дјелују на систем ренин-ангиотензин (РАС (C09))

Укупна ванболничка потрошња лијекова који делују на РАС кретала се од 70.44 ДДД/1000ст/дан (43.17% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г., до 267.11 ДДД/1000ст/дан (54.77% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и

2а). Од лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести из ове подгрупе, монокомпонентни инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима били су на првом мјесту са прописивањем, и потрошњом од 46.69 ДДД/1000ст/дан (66.28%) у 2009.г. до 165.07 ДДД/1000ст/дан (61.80%) у 2019.г. На другом мјесту били су комбинације инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима са 23.11 ДДД/1000ст/дан (32.81%) у 2009.г. до 75.40 ДДД/1000ст/дан (28.22%) у 2019.г. Треће мјесто припада монокомпонентним антагонистима рецептора ангиотензина II са 0.36 ДДД/1000ст/дан (0.51%) 2009.г. до 14.08 ДДД/1000ст/дан (5.27%) у 2019.г., док су на четвртом мјесту комбинације антагониста рецептора ангиотензина II са 0.28 ДДД/1000ст/дан (0.40%) у 2009.г. до 12.56 ДДД/1000ст/дан (4.70 %) у 2019.г. (табела 10 и 10а).

Табела 10. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C09, у Републици Српској у периоду 2009.г.– 2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09A</b>	Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), монокомпонентни	46.69	66.28	70.92	66.67	93.67	67.52	91.56	67.43	96.75	65.12	109.27	65.13
<b>C09B</b>	Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), комбинације	23.11	32.81	33.48	31.47	41.13	29.65	39.17	28.85	45.07	30.33	48.83	29.10
<b>C09C</b>	Антагонисти рецептора ангиотензина II, монокомпонентни	0.36	0.51	1.03	0.97	1.99	1.43	2.63	1.94	3.42	2.30	4.82	2.87
<b>C09D</b>	Антагонисти рецептора ангиотензина II, комбинације	0.28	0.40	0.95	0.89	1.94	1.40	2.43	1.79	3.34	2.25	4.86	2.90
	<b>УКУПНО</b>	<b>70.44</b>	<b>100</b>	<b>106.38</b>	<b>100</b>	<b>138.73</b>	<b>100</b>	<b>135.79</b>	<b>100</b>	<b>148.58</b>	<b>100</b>	<b>167.78</b>	<b>100</b>

C09, лијекови који дјелују на систем ренин-ангиотензин

Табела 10а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С09, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г. изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>С09А</b>	Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), монокомпонентни	118.75	63.38	147.16	64.19	154.88	60.73	167.64	61.16	165.07	61.80
<b>С09В</b>	Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), комбинације	56.95	30.39	64.80	28.26	78.29	30.70	80.29	29.29	75.40	28.22
<b>С09С</b>	Антагонисти рецептора ангиотензина II, монокомпонентни	6.06	3.23	8.64	3.77	10.94	4.29	13.32	4.86	14.08	5.27
<b>С09Д</b>	Антагонисти рецептора ангиотензина II, комбинације	5.61	2.99	8.67	3.78	10.94	4.29	12.86	4.69	12.56	4.70
	<b>УКУПНО</b>	<b>187.37</b>	<b>100</b>	<b>229.27</b>	<b>100</b>	<b>255.05</b>	<b>100</b>	<b>274.11</b>	<b>100</b>	<b>267.11</b>	<b>100</b>

С09, лијекови који дјелују на систем ренин-ангиотензин

#### Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ)-монокомпонентни (С09А)

Од монокомпонентних АСЕI, на првом мјесту по употреби био је еналаприл са потрошњом од 34.27 ДДД/1000ст/дан (73.40%) у 2009.г. до 90.37 ДДД/1000ст/дан (54.75%) у 2019.г., док је на другом мјесту био рамиприл са 3.11 ДДД/1000ст/дан (6.66%) у 2009.г. до 41.44 ДДД/1000ст/дан (25.10%) у 2019.г. Затим слиједи лизиноприл са растом потрошње од 2.15 ДДД/1000ст/дан у (4.60%) у 2009.г. до 15.34 ДДД/1000ст/дан (9.29%) у 2019.г., те квинаприл са 2.92 ДДД/1000ст/дан (6.25%) у 2009.г. до 7.04 ДДД/1000ст/дан (4.26%) у 2019.г. Након њих са потрошњом је био фосиноприл са 1.33 ДДД/1000ст/дан (2.85%) у 2009.г. до 4.95 ДДД/1000ст/дан (3.00%) у 2019.г. Коначно, каптоприл којем се током посматраног периода смањује удео потрошње са 4.56% (2.13 ДДД/1000ст/дан) у 2009.г. до 1.74% (2.88 ДДД/1000ст/дан) у 2019.г., те периндоприл са повећањем удјела потрошње са 0% у 2009.г. на 1.38% (2.28 ДДД/1000ст/дан) у 2019.г. (табела 11 и 11а).

Табела 11. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C09A, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09AA</b>	<b>АСЕ инхибитори, монокомпонентни</b>	<b>46.69</b>	<b>100</b>	<b>70.92</b>	<b>100</b>	<b>93.67</b>	<b>100</b>	<b>91.56</b>	<b>100</b>	<b>96.75</b>	<b>100</b>	<b>109.27</b>	<b>100</b>
C09AA01	каптоприл	2.13	4.56	5.71	8.05	5.86	6.26	5.14	5.61	4.51	4.66	4.53	4.15
C09AA02	еналаприл	34.27	73.40	48.99	69.08	63.27	67.55	61.69	67.38	67.16	69.41	74.50	68.18
C09AA03	лизиноприл	2.15	4.60	3.32	4.68	5.06	5.40	5.63	6.15	5.93	6.13	6.69	6.12
C09AA04	периндоприл	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.06
C09AA05	рамиприл	3.11	6.66	6.11	8.62	11.16	11.91	12.58	13.74	12.98	13.42	13.80	12.63
C09AA06	квинаприл	2.92	6.25	3.57	5.03	4.40	4.70	3.60	3.93	3.12	3.22	4.36	3.99
C09AA08	цилазаприл	0.76	1.63	1.00	1.41	1.07	1.14	0.30	0.33	0.02	0.02	0.05	0.05
C09AA09	фосиноприл	1.33	2.85	2.15	3.03	2.63	2.81	2.36	2.58	2.64	2.73	4.84	4.43
C09AA10	трандолаприл	0.02	0.04	0.07	0.10	0.22	0.23	0.24	0.26	0.28	0.29	0.24	0.22
C09AA15	зофеноприл	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.11	0.11	0.19	0.17
<b>УКУПНО</b>		<b>46.69</b>	<b>100</b>	<b>70.92</b>	<b>100</b>	<b>93.67</b>	<b>100</b>	<b>91.56</b>	<b>100</b>	<b>96.75</b>	<b>100</b>	<b>109.27</b>	<b>100</b>

C09A, инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), монокомпонентни

Табела 11а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C09A, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09AA</b>	<b>АСЕ инхибитори, монокомпонентни</b>	<b>118.75</b>	<b>100</b>	<b>147.16</b>	<b>100</b>	<b>154.88</b>	<b>100</b>	<b>167.64</b>	<b>100</b>	<b>165.07</b>	<b>100</b>
C09AA01	каптоприл	3.90	3.28	4.35	2.96	3.64	2.35	3.37	2.01	2.88	1.74
C09AA02	еналаприл	80.31	67.63	94.00	63.88	96.5	62.31	97.56	58.20	90.37	54.75
C09AA03	лизиноприл	8.07	6.80	10.80	7.34	12.70	8.20	14.98	8.94	15.34	9.29
C09AA04	периндоприл	0.22	0.19	0.29	0.20	0.37	0.24	0.80	0.48	2.28	1.38
C09AA05	рамиприл	17.59	14.81	26.30	17.87	30.30	19.56	37.70	22.49	41.44	25.10
C09AA06	квинаприл	4.55	3.83	6.20	4.21	6.18	3.99	6.84	4.08	7.04	4.26
C09AA08	цилазаприл	0.08	0.07	0.13	0.09	0.09	0.06	0.08	0.05	0.01	0.01
C09AA09	фосиноприл	3.74	3.15	4.54	3.09	4.45	2.87	5.56	3.32	4.95	3.00
C09AA10	трандолаприл	0.06	0.05	0.21	0.14	0.22	0.14	0.25	0.15	0.22	0.13
C09AA15	зофеноприл	0.23	0.19	0.34	0.23	0.43	0.28	0.50	0.30	0.54	0.33
<b>УКУПНО</b>		<b>118.75</b>	<b>100</b>	<b>147.16</b>	<b>100</b>	<b>154.88</b>	<b>100</b>	<b>167.64</b>	<b>100</b>	<b>165.07</b>	<b>100</b>

C09A, инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), монокомпонентни

### Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ)-комбинације (C09B)

Од ванболничке употребе комбинација АСЕ инхибитора, најчешће су прописиване комбинације АСЕI са диуретицима и потрошњом од 23.11 ДДД/1000ст/дан (100%) у 2009.г. до 71.12 ДДД/1000ст/дан (94.32%) у 2019.г., док су комбинације АСЕ инхибитора са блокаторима калцијумских канала имале мањи удио употребе у овој подгрупи, са забиљеженим растом након 2015.г. и значајнију потрошњу у 2019.г. од 2.17 ДДД/1000ст/дан (2.88%). Затим слиједе комбинације АСЕI са осталим лијековима и још мањим удјелом, који расте након 2017.г. и биљежи примјетнију потрошњу у 2019.г. од 2.11 ДДД/1000ст/дан (2.80%).

Од комбинација АСЕI са диуретицима, на првом мјесту по потрошњи је била комбинација еналаприла са хидрохлортиазидом од 15.52 ДДД/1000ст/дан (67.16%) у 2009.г. до 43.20 ДДД/1000ст/дан (57.29%) у 2019.г., затим лизиноприл са хидрохлортиазидом са 1.22 ДДД/1000ст/дан (5.28%) у 2009.г. до 10.98 ДДД/1000ст/дан (14.56%) у 2019.г., те квинаприл са хидрохлортиазидом и потрошњом од 5.08 ДДД/1000ст/дан (21.98%) у 2009.г. до 6.91 ДДД/1000ст/дан (9.16%) у 2019.г. Након њих слиједе рамиприл са хидрохлортиазидом и потрошњом од 0.03 ДДД/1000ст/дан (0.13%) у 2009.г. до 6.61 ДДД/1000ст/дан (8.77%) у 2019.г., те индапамид са периндоприлом који се употребљава од 2015.г. и остварује раст са значајнијом потрошњом у 2019.г. од 2.69 ДДД/1000ст/дан (3.57%). Такође је уочено да су истовремено фосиноприл са хидрохлортиазидом и цилазаприл са хидрохлортиазидом занемарљивије прописивани. Од комбинација АСЕ инхибитора са блокаторима калцијумских канала, после 2014.г. најпрописиванија комбинација је периндоприл са амлодипином, чија је потрошња у 2019.г. износила 1.49 ДДД/1000ст/дан (1.98%), док је амлодипин са рамиприлом имао занемарљиву потрошњу. Као представник комбинације АСЕI и других лијекова, амлодипин са индапамидом и периндоприлом почео је да се прописује после 2017.г. и имао примјетнију потрошњу од 2.11 ДДД/1000ст/дан (2.80%) у 2019.г. (табела 12 и 12а).

Табела 12. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C09B, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09BA</b>	<b>АСЕ инхибитори и диуретици</b>	<b>23.11</b>	<b>100</b>	<b>33.48</b>	<b>100</b>	<b>41.13</b>	<b>100</b>	<b>39.17</b>	<b>100</b>	<b>45.07</b>	<b>100</b>	<b>48.82</b>	<b>99.98</b>
C09BA02	еналаприл, хидрохлоротиазид	15.52	67.16	23.14	69.12	28.84	70.12	27.63	70.54	32.00	71.00	33.07	67.72
C09BA03	лизиноприл, хидрохлоротиазид	1.22	5.28	2.67	7.97	4.49	10.92	5.03	12.84	6.46	14.33	7.19	14.72
C09BA04	индапамид, периндоприл	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C09BA05	рамиприл, хидрохлоротиазид	0.03	0.13	0.14	0.42	0.42	1.02	0.74	1.89	1.60	3.55	2.56	5.24
C09BA06	квинаприл, хидрохлоротиазид	5.08	21.98	6.06	18.10	5.93	14.42	5.06	12.92	4.78	10.61	5.53	11.33
C09BA08	цилазаприл, хидрохлоротиазид	1.26	5.45	1.47	4.39	1.45	3.53	0.71	1.81	0.23	0.51	0.47	0.96
C09BA09	фосиноприл, хидрохлоротиазид	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>C09BB</b>	<b>АСЕ инхибитори и блокатори калцијумских канала</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.01</b>	<b>0.02</b>
C09BB04	периндоприл, амлодипин	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02
C09BB07	амлодипин, рамиприл	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>C09BX</b>	<b>АСЕ инхибитори и остале комбинације</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>
C09BX01	амлодипин, индапамид, периндоприл	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<b>УКУПНО</b>	<b>23.11</b>	<b>100</b>	<b>33.48</b>	<b>100</b>	<b>41.13</b>	<b>100</b>	<b>39.17</b>	<b>100</b>	<b>45.07</b>	<b>100</b>	<b>48.83</b>	<b>100</b>

C09B, инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), комбинације



Табела 12а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С09В, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09BA</b>	<b>АСЕ инхибитори и диуретици</b>	<b>56.86</b>	<b>99.84</b>	<b>64.49</b>	<b>99.52</b>	<b>77.18</b>	<b>98.58</b>	<b>77.15</b>	<b>96.09</b>	<b>71.12</b>	94.32
C09BA02	еналаприл, хидрохлоротиазид	39.09	68.64	41.70	64.35	52.70	67.31	48.93	60.94	43.20	57.29
C09BA03	лизиноприл, хидрохлоротиазид	7.89	13.85	9.90	15.28	10.70	13.67	11.94	14.87	10.98	14.56
C09BA04	индапамид, периндоприл	0.11	0.19	0.26	0.40	0.48	0.61	1.24	1.54	2.69	3.57
C09BA05	рамиприл, хидрохлоротиазид	3.54	6.22	4.81	7.42	5.50	7.03	6.79	8.46	6.61	8.77
C09BA06	квинаприл, хидрохлоротиазид	5.76	10.11	7.04	10.86	6.77	8.65	7.13	8.88	6.91	9.16
C09BA08	цилазаприл, хидрохлоротиазид	0.47	0.83	0.56	0.86	0.54	0.69	0.38	0.47	0.01	0.01
C09BA09	фосиноприл, хидрохлоротиазид	0.00	0.00	0.22	0.34	0.49	0.63	0.74	0.92	0.72	0.95
<b>C09BB</b>	<b>АСЕ инхибитори и блокатори калцијумских канала</b>	<b>0.09</b>	<b>0.16</b>	<b>0.31</b>	<b>0.48</b>	<b>0.96</b>	<b>1.23</b>	<b>2.03</b>	<b>2.53</b>	<b>2.17</b>	<b>2.88</b>
C09BB04	периндоприл, амлодипин	0.09	0.16	0.30	0.46	0.59	0.75	0.98	1.22	1.49	1.98
C09BB07	амлодипин, рамиприл	0.00	0.00	0.01	0.02	0.37	0.47	1.05	1.31	0.68	0.90
<b>C09BX</b>	<b>АСЕ инхибитори и остале комбинације</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.15</b>	<b>0.19</b>	<b>1.10</b>	<b>1.37</b>	<b>2.11</b>	<b>2.80</b>
C09BX01	амлодипин, индапамид, периндоприл	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.19	1.10	1.37	2.11	2.80
	<b>УКУПНО</b>	<b>56.95</b>	<b>100</b>	<b>64.80</b>	<b>100</b>	<b>78.29</b>	<b>100</b>	<b>80.29</b>	<b>100</b>	<b>75.40</b>	<b>100</b>

C09B, инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ), комбинације

#### Антагонисти рецептора ангиотензина II-монокомпонентни (C09C)

Од ванболничке употребе АТ II антагониста највећу употребу је забиљежио лосартан са 0.35 ДДД/1000ст/дан (97.22%) у 2009.г. до 7.03 ДДД/1000ст/дан (49.93%) у 2019.г., а затим ирбесартан са првим прописивањем 2013.г. и значајнијом потрошњом у 2019.г. од 5.19 ДДД/ 1000ст/дан (36.86%), те валсартан са појављивањем од 2011.г. и примјетном потрошњом од 1.19 ДДД/1000ст/дан (8.45%) у 2019.г. Током анализираниог периода прати их занемарљивија потрошња телмисартана и олмесартан медоксомила (табела 13 и 13а).

Табела 13. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C09C, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТC	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09CA</b>	<b>ARBs, монокомпонентни</b>	<b>0.36</b>	<b>100</b>	<b>1.03</b>	<b>100</b>	<b>1.99</b>	<b>100</b>	<b>2.63</b>	<b>100</b>	<b>3.42</b>	<b>100</b>	<b>4.82</b>	<b>100</b>
C09CA01	лосартан	0.35	97.22	0.96	93.20	1.88	94.47	2.52	95.82	3.31	96.78	4.65	96.47
C09CA03	валсартан	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	2.01	0.05	1.90	0.05	1.46	0.11	2.28
C09CA04	ирбесартан	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.29	0.00	0.00
C09CA07	телмисартан	0.00	0.00	0.02	1.94	0.02	1.01	0.02	0.76	0.02	0.58	0.02	0.41
C09CA08	олмесартан медоксомил	0.01	2.78	0.05	4.85	0.05	2.51	0.04	1.52	0.03	0.88	0.04	0.83
	<b>УКУПНО</b>	<b>0.36</b>	<b>100</b>	<b>1.03</b>	<b>100</b>	<b>1.99</b>	<b>100</b>	<b>2.63</b>	<b>100</b>	<b>3.42</b>	<b>100</b>	<b>4.82</b>	<b>100</b>

C09C, Антагонисти рецептора ангиотензина II (ARBs), монокомпонентни

Табела 13. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C09C, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТC	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09CA</b>	<b>ARBs, монокомпонентни</b>	<b>6.06</b>	<b>100</b>	<b>8.64</b>	<b>100</b>	<b>10.94</b>	<b>100</b>	<b>13.32</b>	<b>100</b>	<b>14.08</b>	<b>100</b>
C09CA01	лосартан	5.62	92.74	6.29	72.80	6.78	61.97	7.11	53.38	7.03	49.93
C09CA03	валсартан	0.18	2.97	0.21	2.43	0.29	2.65	0.59	4.43	1.19	8.45
C09CA04	ирбесартан	0.17	2.81	1.95	22.57	3.60	32.91	4.79	35.96	5.19	36.86
C09CA07	телмисартан	0.02	0.33	0.06	0.69	0.12	1.10	0.66	4.95	0.45	3.20
C09CA08	олмесартан медоксомил	0.07	1.16	0.13	1.50	0.15	1.37	0.17	1.28	0.22	1.56
	<b>УКУПНО</b>	<b>6.06</b>	<b>100</b>	<b>8.64</b>	<b>100</b>	<b>10.94</b>	<b>100</b>	<b>13.32</b>	<b>100</b>	<b>14.08</b>	<b>100</b>

C09C, Антагонисти рецептора ангиотензина II (ARBs), монокомпонентни

### Антагонисти рецептора ангиотензина II-комбинације (C09D)

У оквиру ванболничке употребе комбинација АТ II антагониста најпрописиванија комбинација били су антагонисти рецептора ангиотензин II и диуретика са потрошњом од 0.28 ДДД/1000ст/дан (100%) у 2009.г. до 12.22 ДДД/1000ст/дан (97.29%) у 2019.г., док је употреба јединог представника комбинације антагониста рецептора ангиотензина II и блокатора калцијум канала, односно комбинација амлодипина са валсартаном, а која је започела 2018.г., износила у 2019.г. 0.34 ДДД/1000ст/дан (2.71%). Од комбинације антагониста ангиотензин II рецептора и диуретика, комбинација лосартана са хидрохлоротиазидом је најчешће кориштена са потрошњом од 0.28 ДДД/1000ст/дан (100%)

у 2009.г. до 6.98 ДДД/1000ст/дан (55.57%) у 2019.г., затим комбинација ирбесартана са хидрохлоротиазидом и појављивањем 2015.г., те примјетном потрошњом од 4.30 ДДД/1000ст/дан (34.24%) у 2019.г. Још је забиљежена током посматраног периода занемарљива потрошња валсартана са хидрохлоротиазидом и дјелимично примјетно у 2019.г. од 0.63 ДДД/1000ст/дан (5.02%), као такође и телмисартана са хидрохлоротиазидом од 0.31 ДДД/1000ст/дан (2.47%) у истој години (табела 14 и 14а).

Табела 14. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C09D, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09DA</b>	<b>Комбинације ARBs и диуретика</b>	<b>0.28</b>	<b>100</b>	<b>0.95</b>	<b>100</b>	<b>1.94</b>	<b>100</b>	<b>2.43</b>	<b>100</b>	<b>3.34</b>	<b>100</b>	<b>4.86</b>	<b>100</b>
C09DA01	лосартан, хидрохлоротиазид	0.28	100	0.95	100	1.93	99.48	2.39	98.35	3.29	98.50	4.72	97.12
C09DA03	валсартан, хидрохлоротиазид	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.52	0.04	1.65	0.05	1.50	0.13	2.67
C09DA04	ирбесартан, хидрохлоротиазид	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C09DA07	телмисартан, хидрохлоротиазид	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.21
<b>C09DB</b>	<b>ARBs и блокатори калцијум канала</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>
C09DB01	амлодипин, валсартан	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<b>УКУПНО</b>	<b>0.28</b>	<b>100</b>	<b>0.95</b>	<b>100</b>	<b>1.94</b>	<b>100</b>	<b>2.43</b>	<b>100</b>	<b>3.34</b>	<b>100</b>	<b>4.86</b>	<b>100</b>

C09D, Антагонисти рецептора ангиотензина II (ARBs), комбинације

Табела 14а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе C09D, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C09DA</b>	Комбинације ARBs и диуретика	<b>5.61</b>	<b>100</b>	<b>8.67</b>	<b>100</b>	<b>10.94</b>	<b>100</b>	<b>12.76</b>	<b>99.22</b>	<b>12.22</b>	<b>97.29</b>
C09DA01	лосартан,	5.27	93.94	6.79	78.32	7.38	67.46	7.81	60.73	6.98	55.57
C09DA03	хидрохлоротиазид	0.18	3.21	0.25	2.88	0.30	2.74	0.48	3.73	0.63	5.02
C09DA04	валсартан,	0.15	2.67	1.62	18.69	3.19	29.16	4.35	33.83	4.30	34.24
C09DA07	хидрохлоротиазид	0.01	0.18	0.01	0.12	0.07	0.64	0.12	0.93	0.31	2.47
<b>C09DB</b>	телмисартан,	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.78	0.34	2.71
C09DB01	ARBs и блокатори калцијум канала	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.78	0.34	2.71
	амлодипин,	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.78	0.34	2.71
	валсартан										
	<b>УКУПНО</b>	<b>5.61</b>	<b>100</b>	<b>8.67</b>	<b>100</b>	<b>10.94</b>	<b>100</b>	<b>12.86</b>	<b>100</b>	<b>12.56</b>	<b>100</b>

C09D, Антагонисти рецептора ангиотензина II (ARBs), комбинације

#### 5.2.1.1.9. Лијекови који снижавају ниво холестерола и триглицерида (C10)

Укупна ванболничка употреба антихиперлипемика била је од 7.83 ДДД/1000ст/дан (4.80% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2009.г. до 28.29 ДДД/1000ст/дан (5.80% од укупно прописане количине КВ лијекова) у 2019.г. (табела 2 и 2а).

У оквиру подгрупе C10, најпрописиванији су били инхибитори HMG-CoA редуктазе са потрошњом од 7.70 ДДД/1000ст/дан (98.34%) у 2009.г. до 27.33 ДДД/1000ст/дан (96.61%) у 2019.г., док су фибрати по употреби били на другом мјесту и потрошњом од 0.11 ДДД/1000ст/дан (1.40%) у 2009.г. до 0.93 ДДД/1000ст/дан (3.29%) у 2019.г. Током анализираниог периода остали лијекови који снижавају ниво холестерола и триглицерида, као и средства за модификацију липида у комбинацији са другим лијековима, те њихови представници омега-3-киселина, езетимиб, комбинација аторвастатина са ацетилсалицилном киселином и рамиприлом, имали су занемарљиву потрошњу.

Од инхибитора HMG CoA редуктазе, највише се користио аторвастатин са потрошњом од 4.49 ДДД/1000ст/дан (57.34%) у 2009.г. до 14.53 ДДД/1000ст/дан (51.36%) у 2019.г., затим слиједи симвастатин са 3.21 ДДД/1000ст/дан (41.00%) у 2009.г. до 1.27 ДДД/1000ст/дан (4.49%) у 2019.г., чије мјесто по потрошњи од 2012.г. заузима росувастатин са растом потрошње до 2019.г. и удјелом у истој од 40.76% (11.53 ДДД/1000ст/дан). Док је међу

фибратама највише прописиван фенофибрат, коме након појављивања у 2011.г. такође расте потрошња до 2019.г. са удјелом од 3.29% (0.93 ДДД/1000ст/дан), уз истовремено занемарљиву потрошњу гемфиброзила и ципрофибрата (табела 15 и 15а).

Табела 15. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С10, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C10AA</b>	<b>Инхибитори ХМГ-КоА редуктазе</b>	<b>7.70</b>	<b>98.34</b>	<b>12.62</b>	<b>98.44</b>	<b>8.75</b>	<b>96.37</b>	<b>9.33</b>	<b>97.49</b>	<b>9.84</b>	<b>97.04</b>	<b>12.00</b>	<b>97.40</b>
C10AA01	симвастатин	3.21	41.00	4.84	37.75	2.47	27.20	1.89	19.75	1.67	16.47	1.51	12.26
C10AA05	аторвастатин	4.49	57.34	7.77	60.61	5.54	61.01	5.22	54.55	5.61	55.33	7.55	61.28
C10AA07	росувастатин	0.00	0.00	0.01	0.08	0.74	8.15	2.22	23.20	2.56	25.25	2.94	23.86
<b>C10AB</b>	<b>Фибрати</b>	<b>0.11</b>	<b>1.40</b>	<b>0.13</b>	<b>1.01</b>	<b>0.16</b>	<b>1.76</b>	<b>0.22</b>	<b>2.30</b>	<b>0.23</b>	<b>2.27</b>	<b>0.29</b>	<b>2.35</b>
C10AB04	гемфиброзил	0.11	1.40	0.13	1.01	0.05	0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C10AB05	фенофибрат	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.11	0.14	1.46	0.18	1.78	0.22	1.79
C10AB08	ципрофибрат	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	1.10	0.08	0.84	0.05	0.49	0.07	0.57
<b>C10AX</b>	<b>Остали лијекови који снижавају ниво холестерола и триглицерида</b>	<b>0.02</b>	<b>0.26</b>	<b>0.07</b>	<b>0.55</b>	<b>0.17</b>	<b>1.87</b>	<b>0.02</b>	<b>0.21</b>	<b>0.07</b>	<b>0.69</b>	<b>0.03</b>	<b>0.24</b>
C10AX06	омега-3-киселина	0.02	0.26	0.07	0.55	0.17	1.87	0.02	0.21	0.07	0.69	0.03	0.24
C10AX09	езетимиб	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>C10BX</b>	<b>Средства за модификацију липида у комбинацији са другим лијековима</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>
C10BX06	ацетилсалицилна киселина, аторвастатин, рамиприл	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<b>УКУПНО</b>	<b>7.83</b>	<b>100</b>	<b>12.82</b>	<b>100</b>	<b>9.08</b>	<b>100</b>	<b>9.57</b>	<b>100</b>	<b>10.14</b>	<b>100</b>	<b>12.32</b>	<b>100</b>

C10, Лијекови који снижавају ниво холестерола и триглицерида

Табела 15а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе С10, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>С10АА</b>	<b>Ињхибитори ХМГ-КоА редуктазе</b>	<b>13.18</b>	<b>97.49</b>	<b>18.25</b>	<b>97.33</b>	<b>19.49</b>	<b>97.06</b>	<b>25.56</b>	<b>96.42</b>	<b>27.33</b>	<b>96.61</b>
С10АА01	симвастатин	1.52	11.24	1.64	8.75	1.53	7.62	1.53	5.77	1.27	4.49
С10АА05	аторвастатин	8.01	59.25	11.70	62.40	12.40	61.75	15.37	57.98	14.53	51.36
С10АА07	росувастатин	3.65	27.00	4.91	26.19	5.56	27.69	8.66	32.67	11.53	40.76
<b>С10АВ</b>	<b>Фибрати</b>	<b>0.34</b>	<b>2.51</b>	<b>0.50</b>	<b>2.67</b>	<b>0.59</b>	<b>2.94</b>	<b>0.95</b>	<b>3.58</b>	<b>0.93</b>	<b>3.29</b>
С10АВ04	гемфиброзил	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
С10АВ05	фенофибрат	0.27	2.00	0.41	2.19	0.50	2.49	0.88	3.32	0.93	3.29
С10АВ08	ципрофибрат	0.07	0.52	0.09	0.48	0.09	0.45	0.07	0.26	0.00	0.00
<b>С10АХ</b>	<b>Остали лијекови који снижавају ниво холестерола и триглицерида</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.02</b>	<b>0.07</b>
С10АХ06	омега-3-киселина	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
С10АХ09	езетимиб	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.07
<b>С10ВХ</b>	<b>Средства за модификацију липида у комбинацији са другим лијековима</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.01</b>	<b>0.04</b>	<b>0.01</b>	<b>0.04</b>
С10ВХ06	ацетилсалицилна киселина, аторвастатин, рамиприл	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.01	0.04
	<b>УКУПНО</b>	<b>13.52</b>	<b>100</b>	<b>18.75</b>	<b>100</b>	<b>20.08</b>	<b>100</b>	<b>26.51</b>	<b>100</b>	<b>28.29</b>	<b>100</b>

С10, Лијекови који снижавају ниво холестерола и триглицерида

## 5.2.2. Ванболничка употреба лијекова за крв и крвотворне органе (АТС В) према подгрупама за лијечење кардиоваскуларних болести у апотекама Републике Српске

У групи крв и крвотворни органи највећа потрошња је била у подгрупи антикоагуланси (В01) од 30.32 ДДД/1000ст/дан (57.42%) у 2009.г. до 86.86 ДДД/1000ст/дан (65.97%) у 2019.г., док је подгрупа антихеморагици (В02) имала занемарљиву потрошњу (табела 16 и 16а).

Табела 16. Укупна ванболничка употреба подгрупа В01 и В02 у групи В, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
V01	Анти-коагуланси	30.32	57.42	46.75	56.53	54.82	55.15	55.13	58.46	58.85	60.61	67.83	61.00
V02	Анти-хеморагици	0.06	0.11	0.08	0.10	0.29	0.29	0.26	0.28	0.28	0.29	0.22	0.20
	Остали лијекови	22.42	42.46	35.87	43.37	44.29	44.56	38.91	41.26	37.97	39.10	43.15	38.80
<b>В</b>	<b>УКУПНО</b>	<b>52.8</b>	<b>100</b>	<b>82.7</b>	<b>100</b>	<b>99.4</b>	<b>100</b>	<b>94.3</b>	<b>100</b>	<b>97.1</b>	<b>100</b>	<b>111.2</b>	<b>100</b>

В, Крв и крвотворни органи

Табела 16а. Укупна ванболничка употреба подгрупа В01 и В02 у групи В, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
V01	Анти-коагуланси	86.55	67.83	85.2	65.44	90.34	68.80	97.9	67.05	86.86	65.97
V02	Анти-хеморагици	0.22	0.17	0.26	0.20	0.24	0.18	0.28	0.19	0.27	0.21
	Остали лијекови	40.83	32.00	71.74	55.10	40.72	31.01	47.82	32.75	44.54	33.83
<b>В</b>	<b>УКУПНО</b>	<b>127.6</b>	<b>100</b>	<b>130.2</b>	<b>100</b>	<b>131.3</b>	<b>100</b>	<b>146</b>	<b>100</b>	<b>131.67</b>	<b>100</b>

В, Крв и крвотворни органи

У оквиру подгрупе В01, инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин (В01АС) су се највише прописивали са 29.79 ДДД/1000ст/дан (98.06%) у 2009.г. на 80.82 ДДД/1000ст/дан (92.76%) у 2019.г., док су на другом месту са витамином К. потрошња од 0.51 ДДД/1000ст/дан (1.68%) у 2009.г. до 4.01 ДДД/1000ст/дан (4.60%) у 2019.г. Остали антикоагуланси (В01А) од 2016.г. имали су примјетнију потрошњу са растом и потрошњом у 2019.г. од 1.48 ДДД/1000ст/дан/ дана (1.70%), док је употреба хепаринске групе (В01АВ) током анализаног периода била занемарљива.

Од инхибитора агрегације тромбоцита-искључујући хепарин, највише су кориштени ацетилсалицилна киселина са потрошњом од 28.69 ДДД/1000ст/дан (94.44%) у 2009.г. до 77.7 ДДД/1000ст/дан (89.18%) у 2019.г., те клопидогрел са 0.95 ДДД/1000ст/ДДД /дан (3.13%) у 2009.г. до 2.91 ДДД/1000ст/дан (3.34%) у 2019.г., док су остали лијекови имали занемарљиву потрошњу. Од антагониста витамина К највише је прописиван аценокумарол са потрошњом од 0.32 ДДД/1000ст/дан (1.05%) у 2009.г. до 2.98 ДДД/1000ст/дан (3.42%) у 2019.г., а затим варфарин са 0.19 ДДД/1000ст/дан (0.63%) у 2009.г. до 1.03 ДДД/1000ст/дан (1.18%) у 2019.г. (табела 16 и 16а).

Табела 17. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе В01 и В02, у Републици Српској у периоду 2009.г.–2014.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
B01AA03	варфарин	0.19	0.63	0.27	0.58	0.33	0.60	0.42	0.76	0.53	0.90	0.56	0.82
B01AA07	ацинокумарол	0.32	1.05	0.24	0.51	1.21	2.20	1.22	2.20	1.46	2.47	1.78	2.62
<b>V01AA</b>	<b>Укупно антагонисти витамина К</b>	<b>0.51</b>	<b>1.68</b>	<b>0.51</b>	<b>1.09</b>	<b>0.54</b>	<b>0.98</b>	<b>1.64</b>	<b>2.96</b>	<b>1.99</b>	<b>3.37</b>	<b>2.34</b>	<b>3.44</b>
<b>V01AB</b>	<b>Хепаринска група</b>	<b>0.02</b>	<b>0.07</b>	<b>0.02</b>	<b>0.04</b>	<b>0.05</b>	<b>0.09</b>	<b>0.12</b>	<b>0.22</b>	<b>0.14</b>	<b>0.24</b>	<b>0.17</b>	<b>0.25</b>
B01AC04	клопидогрел	0.95	3.13	1.70	3.63	2.07	3.76	1.98	3.57	1.95	3.30	1.71	2.51
B01AC06	ацетилсалцилна киселина	28.69	94.44	44.21	94.41	49.56	89.93	50.13	90.50	53.63	90.70	63.11	92.74
B01AC	Остали лијекови	0.15	0.49	0.32	0.68	1.56	2.83	1.2	2.17	1.04	1.75	0.51	0.75
<b>V01AC</b>	<b>Укупно инхибитори агрегације тромбоцита, искључујући хепарин</b>	<b>29.79</b>	<b>98.06</b>	<b>46.23</b>	<b>98.72</b>	<b>53.19</b>	<b>96.52</b>	<b>53.31</b>	<b>96.24</b>	<b>56.64</b>	<b>95.79</b>	<b>65.33</b>	<b>96.00</b>
B01A	Остали антикоагуланси	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.07	0.07	0.13	0.10	0.17	0.00	0.00
<b>V01</b>	<b>Укупно антикоагуланси</b>	<b>30.32</b>	<b>99.80</b>	<b>46.75</b>	<b>99.83</b>	<b>54.82</b>	<b>99.47</b>	<b>55.13</b>	<b>99.53</b>	<b>58.85</b>	<b>99.53</b>	<b>67.83</b>	<b>99.68</b>
<b>V02</b>	<b>Укупно антихеморагици</b>	<b>0.06</b>	<b>0.20</b>	<b>0.08</b>	<b>0.17</b>	<b>0.29</b>	<b>0.53</b>	<b>0.26</b>	<b>0.47</b>	<b>0.28</b>	<b>0.47</b>	<b>0.22</b>	<b>0.32</b>
	<b>УКУПНО</b>	<b>30.38</b>	<b>100</b>	<b>46.83</b>	<b>100</b>	<b>55.11</b>	<b>100</b>	<b>55.39</b>	<b>100</b>	<b>59.13</b>	<b>100</b>	<b>68.05</b>	<b>100</b>



Табела 17а. Укупна ванболничка употреба лијекова из подгрупе В01 и В02, у Републици Српској у периоду 2015.г.–2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан (N) и удјелом (%).

АТC	Група лијекова	2015		2016		2017		2018		2019	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
B01AA03	варфарин	0.5	0.58	0.7	0.82	0.92	1.02	1.12	1.14	1.03	1.18
B01AA07	аценокумарол	1.94	2.24	2.34	2.74	2.69	2.97	3.00	3.06	2.98	3.42
<b>B01AA</b>	Укупно антагонисти витамина К	<b>2.44</b>	<b>2.81</b>	<b>3.04</b>	<b>3.56</b>	<b>3.61</b>	<b>3.99</b>	<b>4.12</b>	<b>4.20</b>	<b>4.01</b>	<b>4.60</b>
<b>B01AB</b>	Хепаринска група	<b>0.18</b>	<b>0.21</b>	<b>0.26</b>	<b>0.30</b>	<b>0.24</b>	<b>0.26</b>	<b>0.39</b>	<b>0.40</b>	<b>0.55</b>	<b>0.63</b>
B01AC04	клопидогрел	1.94	2.24	2.02	2.36	2.17	2.40	2.8	2.85	2.91	3.34
B01AC06	ацетилсали- цилна киселина	81.03	93.38	78.2	91.50	82.2	90.75	88.58	90.22	77.7	89.18
B01AC	Остали лијекови	0.96	1.11	1.35	1.58	1.21	1.34	0.81	0.83	0.21	0.24
<b>B01AC</b>	Укупно инхибитори агрегације тромбоцита, искључујући хепарин	<b>83.93</b>	<b>96.73</b>	<b>81.57</b>	<b>95.45</b>	<b>85.58</b>	<b>94.48</b>	<b>92.19</b>	<b>93.90</b>	<b>80.82</b>	<b>92.76</b>
B01A	Остали анти- коагуланси	0.00	0.00	0.33	0.39	0.91	1.00	1.20	1.22	1.48	1.70
<b>B01</b>	Укупно анти- коагуланси	<b>86.55</b>	<b>99.75</b>	<b>85.2</b>	<b>99.70</b>	<b>90.34</b>	<b>99.74</b>	<b>97.9</b>	<b>99.71</b>	<b>86.86</b>	<b>99.69</b>
<b>B02</b>	Укупно анти- хеморагици	<b>0.22</b>	<b>0.25</b>	<b>0.26</b>	<b>0.30</b>	<b>0.24</b>	<b>0.26</b>	<b>0.28</b>	<b>0.29</b>	<b>0.27</b>	<b>0.31</b>
	<b>УКУПНО</b>	<b>86.77</b>	<b>100</b>	<b>85.46</b>	<b>100</b>	<b>90.58</b>	<b>100</b>	<b>98.18</b>	<b>100</b>	<b>87.13</b>	<b>100</b>

### 5.3. Ванболничка употреба лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести прописаних на рецепт у апотекама Републике Српске

Употреба лијекова за лијечење КВБ у Републици Српској прописаних на рецепт у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., а на основу обрађених података добијених од ФЗОРС, обухватала је узраст, пол пацијената и најчесталије дијагнозе за које су лијекови употребљавани.

#### 5.3.1. Ванболничка употреба лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести, укупна ванболничка и прописана на рецепт у апотекама Републике Српске

Посматрајући пресјек од три године у посматраном периоду (2013.г., 2016.г., 2019.г.) код поређења потрошње кардиоваскуларних лијекова, укупне ванболничке (од 148.58 ДДД/1000ст/дан (49.88%) до 267.11 ДДД/1000,1/дан (64.15%)) и прописане на рецепт (од

136.69 ДДД/1000ст/дан (56.14%) до 213.78 ДДД/1000ст/дан (64.15%)), биљежи се континуитет највеће потрошње лијекова који делују на РАС. На другом мјесту по укупној ванболничкој потрошњи били су блокатори калцијумских канала са 53.83 ДДД/1000ст/дан (18.07%), до 72.30 ДДД/1000ст/дан (14.82%), док је на рецепт прописано од 52.68 ДДД/1000ст/дан (21.64%) до 58.36 ДДД/1000ст/дан (17.51%). У 2013.г. бета-адренергички блокатори су били са потрошњом на четвртом мјесту, односно иза лијекова за терапију болести срца, и по укупној ванболничкој која је износила 22.79 ДДД/1000ст/дан (7.65%) и прописаној на рецепт од 19.02 ДДД/1000ст/дан (7.81%). Док се 2016.г. и 2019.г. налазе на трећем мјесту, и већим растом потрошње према 2019.г. укупно ванболичке од 41.92 ДДД/1000ст/дан (8.60%) у односу на прописане на рецепт од 22.55 ДДД/1000ст/дан (6.77%). Терапија болести срца са обе потрошње у 2013.г. налази се на трећем мјесту, и укупно ванболничком од 27.44 ДДД/1000ст/дан (9.21%) и прописане на рецепт од 19.95 ДДД/1000ст/дан (8.19%). Што не можемо констатовати за 2016.г. и 2019.г. када је у питању укупна ванболничка потрошња гдје се налази иза диуретика, која 2019.г. износи 19.30 ДДД/1000ст/дан (5.79%), док са употребом прописаних на рецепт константно су испред диуретика са потрошњом у 2019.г. од 19.30 ДДД/1000ст/дан (5.79%). Диуретици су забиљежили константан и значајан раст укупне ванболничке потрошње од 20.32 ДДД/1000ст/дан (6.82%) у 2013.г. до 34.41 ДДД/1000ст/дан (7.06%) у 2019.г., и осцилације раста прописаних на рецепт уз истовремени пад удјела од 3.94% (9.60 ДДД/1000ст/дан) у 2009.г. до 2.98% (9.92 ДДД/1000ст/дан) у 2019.г. Иза њих слиједе антихиперлипемии са растом укупне ванболничке потрошње више од 2.5 пута, од 10.14 ДДД/1000ст/дан (3.40%) у 2013.г. до 28.29 ДДД/1000ст/дан (5.80%) у 2019.г., те исте године заузимају мјесто по употреби терапији болести срца. Потрошња прописаних на рецепт такође је имала раст скоро дупло, од 5.41 ДДД/1000ст/дан (2.22%) у 2013.г. до 9.24 ДДД/1000ст/дан (2.77%) у 2019.г., и налази се током цијелог посматраног периода по употреби иза прописаних лијекова на рецепт терапије болести срца. Вазопротектори, периферни вазодилататори и антихипертензивни прописивани на рецепт имају занемарљиву или никакву потрошњу (табела 18 и 18а).

Табела 18. Упоредна анализа укупне ванболничке употребе и употребе на рецепт прописаних подгрупа кардиоваскуларних лијекова, у Републици Српској у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	2013		2013		2016		2016		2019		2019	
		Укупна количина		На рецепт		Укупна количина		На рецепт		Укупна количина		На рецепт	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	27.44	9.21	19.95	8.19	26.69	6.31	18.02	5.93	27.04	5.54	19.30	5.79
C02	Антихипертензиви	2.34	0.79	0.11	0.05	1.24	0.29	0.11	0.04	1.15	0.24	0.10	0.03
C03	Диуретици	20.32	6.82	9.60	3.94	27.04	6.39	9.44	3.11	34.41	7.06	9.92	2.98
C04	Периферни вазодилататори	3.70	1.24	0.00	0.00	2.78	0.66	0.00	0.00	2.08	0.43	0.00	0.00
C05	Вазопротективи	8.73	2.93	0.03	0.01	13.33	3.15	0.00	0.00	13.40	2.75	0.00	0.00
C07	Блокатори бета-адренергичких рецептора	22.79	7.65	19.02	7.81	34.03	8.04	20.65	6.80	41.92	8.60	22.55	6.77
C08	Блокатори калцијумских канала	53.83	18.07	52.68	21.64	69.95	16.53	55.33	18.22	72.30	14.82	58.36	17.51
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	148.58	49.88	136.69	56.14	229.27	54.19	193.63	63.75	267.11	54.77	213.78	64.15
C10	Антихиперлипемии (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	10.14	3.40	5.41	2.22	18.75	4.43	6.57	2.16	28.29	5.80	9.24	2.77
C	<b>УКУПНО</b>	<b>297.87</b>	<b>100</b>	<b>243.49</b>	<b>100</b>	<b>423.08</b>	<b>100</b>	<b>303.75</b>	<b>100</b>	<b>487.70</b>	<b>100</b>	<b>333.25</b>	<b>100</b>

C, група кардиоваскуларних лијекова

### 5.3.2. Ванболничка употреба лијекова за кардиоваскуларне болести прописаних на рецепт у апотекама Републике Српске, према старосним групама пацијената

Током све три анализиране године, највећа укупна ванболничка употреба лијекова за КВБ прописаних на рецепт била је код пацијената преко 60 година, изражена у ДДД/1000ст/дан (243.49 у 2013.г., 303.75 у 2016.г., 333.25 у 2019.г.), док најмања код пацијената до 40 година, изражена у ДДД/1000ст/дан (3.07 у 2013.г., 3.74 у 2016.г., 3.25 у 2019.г.) (табела 19 и 19а).

Исти тренд потрошње имамо и код подгрупа за све три године, највећа је код старосне групе преко 60 година, а најмања код пацијената старости испод 40 година. Међутим уколико посматрамо потрошњу према удјелу подгрупа у старосним групама и датом периоду, код лијекова који делују на ренин-ангиотензин систем, блокатора бета-адренергичких рецептора и антихиперлипемика, забиљежен је већи тренд у годинама 41-60. У свим посматраним годинама и старосним групама најдоминантнија је потрошња лијекова који делују на РАС са просјечним удјелом 57.7% у 2013.г., 66.63% у 2016.г. и 68.71% у 2019.г., а

у поређењу са другим подгрупама лијекова. Њих слиједи подгрупе са смањењем просјечног удјела током посматраног периода, блокатори калцијумских канала (21.07% у 2013.г., 16.09% у 2016.г., 15.75% у 2019.г.), затим бета-адренергички блокатори (9.96% у 2013.г., 8.31% у 2016.г., 7.57% у 2019.г.), те лијекови за терапију болести срца (5.45% у 2013.г., 3.65% у 2016.г., 3.74% у 2019.г.). На крају најмањи просјечни удио који се такође смањивао, имали су диуретици (3.40% у 2009.г., 2.47% у 2016.г., 2.22% у 2019.г.) и антихиперлипемиси (2.37% у 2009.г., 2.02% у 2016.г., 2.49% у 2019.г.), којима је удио у 2019.г. порастао. Потрошња антихипертензивних лијекова је занемарљива у свим годинама и старосним групама (табела 19, 19а и 19б).

Табела 19. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт код пацијената старосних група 0-40, 41-60 и преко 60 година, у Републици Српској у периоду 2013.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	Старосна категорија							
		0-40		41-60		Преко 60		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>C01</b>	Терапија болести срца	0.08	2.60	2.49	4.02	17.38	9.74	19.95	8.19
<b>C02</b>	Антихипертензиви	0.00	0.00	0.02	0.03	0.09	0.05	0.11	0.05
<b>C03</b>	Диуретици	0.09	2.93	1.85	2.99	7.66	4.29	9.6	3.94
<b>C04</b>	Периферни вазодилататори	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>C05</b>	Вазопротективи	0.00	0.00	0.01	0.02	0.02	0.01	0.03	0.01
<b>C07</b>	Блокатори бета-адренергичких рецептора	0.41	13.36	5.79	9.35	12.82	7.18	19.02	7.81
<b>C08</b>	Блокатори калцијумских канала	0.61	19.87	13.43	21.69	38.64	21.65	52.68	21.64
<b>C09</b>	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	1.81	58.96	36.57	59.06	98.31	55.08	136.69	56.14
<b>C10</b>	Антихиперлипемиси (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	0.07	2.28	1.76	2.84	3.58	2.00	5.41	2.22
<b>C</b>	<b>УКУПНО</b>	<b>3.07</b>	<b>100</b>	<b>61.92</b>	<b>100</b>	<b>178.5</b>	<b>100</b>	<b>243.49</b>	<b>100</b>

Табела 19а. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт код пацијената старосних група 0-40, 41-60 и преко 60 година, у Републици Српској у периоду 2016.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	Старосна категорија							
		0-40		41-60		Преко 60		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	0.05	1.34	1.82	2.58	16.15	7.04	18.02	5.93
C02	Антихипертензивни	0.00	0.00	0.02	0.03	0.09	0.04	0.11	0.04
C03	Диуретици	0.07	1.87	1.50	2.12	7.86	3.43	9.44	3.11
C04	Периферни вазодилататори	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C05	Вазопротективи	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C07	Блокатори бета-адренергичких рецептора	0.40	10.70	5.50	7.79	14.75	6.43	20.65	6.80
C08	Блокатори калцијумских канала	0.55	14.70	12.36	17.51	42.42	18.49	55.33	18.21
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	2.61	69.79	47.74	67.63	143.28	62.46	193.63	63.75
C10	Антихиперлипемички (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	0.06	1.60	1.65	2.34	4.85	2.11	6.57	2.16
<b>C</b>	<b>УКУПНО</b>	<b>3.74</b>	<b>100</b>	<b>70.59</b>	<b>100</b>	<b>229.40</b>	<b>100</b>	<b>303.75</b>	<b>100</b>

Табела 19б. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт код пацијената старосних група 0-40, 41-60 и преко 60 година, у Републици Српској у периоду 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	Старосна категорија							
		0-40		41-60		Преко 60		Укупно	
		N	%	N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	0.06	1.85	1.88	2.68	17.36	6.68	19.30	5.79
C02	Антихипертензивни	0.00	0.00	0.02	0.03	0.08	0.03	0.10	0.03
C03	Диуретици	0.05	1.54	1.28	1.82	8.59	3.31	9.92	2.98
C04	Периферни вазодилататори	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C05	Вазопротективи	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C07	Блокатори бета-адренергичких рецептора	0.29	8.92	5.02	7.15	17.25	6.64	22.55	6.77
C08	Блокатори калцијумских канала	0.43	13.23	11.29	16.08	46.65	17.95	58.36	17.51
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	2.36	72.61	48.71	69.37	162.71	62.63	213.78	64.15
C10	Антихиперлипемички (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	0.06	1.85	2.02	2.87	7.17	2.76	9.24	2.77
<b>C</b>	<b>УКУПНО</b>	<b>3.25</b>	<b>100</b>	<b>70.22</b>	<b>100</b>	<b>259.81</b>	<b>100</b>	<b>333.25</b>	<b>100</b>

### **5.3.3. Ванболничка употреба лијекова за кардиоваскуларне болести прописаних на рецепт у апотекама Републике Српске, према полу пацијената**

За све три године посматрања (2013.г., 2016.г., 2019.г.), најзаступљенији по употреби код оба пола били су лијекови који делују на РАС са удјелом од 20.97% (51.05 ДДД/1000ст/дан), 25.33% (76.95 ДДД/1000ст/дан) до 26.51% (88.34 ДДД/1000ст/дан) за мушкарце, те од 35.17% (85.64 ДДД/1000ст/дан), 38.41% (116.68 ДДД/1000ст/дан), до 37.64% (125.44 ДДД/1000ст/дан) за жене. Док су за све три године блокатори калцијумских канала били на другом мјесту за оба пола са удјелом од 7.99% (19.45 ДДД/1000ст/дан), 7.01% (21.28 ДДД/1000ст/дан) до 6.92% (23.06 ДДД/1000ст/дан) за мушкарце, а за жене од 13.65% (33.24 ДДД/1000ст/дан), 11.21% (34.05 ДДД/1000ст/дан) до 10.59% (35.30 ДДД/1000ст/дан). Бета-адренергички блокатори су били на трећем мјесту по удјелу за оба пола, и то од 7.99% (19.45 ДДД/1000ст/дан), 7.01% (21.28 ДДД/1000ст/дан) до 6.92% (23.06 ДДД/1000ст/дан) за мушкарце, а од 5.25% (12.78 ДДД/1000ст/дан), 4.59% (13.93 ДДД/1000ст/дан) до 4.52% (15.06 ДДД/1000ст/дан) за жене. Затим, по потрошњи за оба пола, слиједе лијекови за терапију болести срца за мушкарце од 3.51% (8.55 ДДД/1000ст/дан), 2.57% (7.82 ДДД/1000ст/дан) до 2.55% (8.50 ДДД/1000ст/дан), а за жене од 4.68% (11.39 ДДД/1000ст/дан), 3.36% (10.20 ДДД/1000ст/дан) до 3.24% (10.80 ДДД/1000ст/дан) (табела 20).

Што се тиче укупне ванболничке употребе лијекова за лијечење КВБ током посматране три године, код оба пола биљежи се пораст потрошње. Код мушкараца је забиљежен раст удјела од 37.62% (91.59 ДДД/1000ст/дан), 39.44% (119.80 ДДД/1000ст/дан) до 40.90% (136.30 ДДД/1000ст/дан), док је код жена забиљежен благи пад удјела од 62.38% (151.9 ДДД/1000ст/дан), 60.56% (183.95 ДДД/1000ст/дан) до 59.10% (196.95 ДДД/1000ст/дан). Укупна употреба била је већа код жена у односу на мушкарце за све три године (за 24.76%, за 21.12%, за 18.20%). Такође потрошња код жена је износила више код свих подгрупа лијекова за КВБ који су се прописивали на рецепт, са изузетком антихиперлипемика и антихипертензива, који су били чешћи код мушкараца (табела 20).

Табела 20. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт према полу пацијената, у Републици Српској у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТС	Подгрупа лијекова	Пол	2013		2016		2019	
			N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	М	8.55	3.51	7.82	2.57	8.50	2.55
		Ж	11.39	4.68	10.20	3.36	10.80	3.24
C02	Антихипертензивни	М	0.09	0.04	0.08	0.03	0.08	0.02
		Ж	0.02	0.01	0.04	0.01	0.03	0.01
C03	Диуретици	М	3.38	1.39	3.36	1.11	3.66	1.10
		Ж	6.22	2.55	6.08	2.00	6.26	1.88
C04	Периферни вазодилататори	М	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Ж	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C05	Вазопротективи	М	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Ж	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
C07	Блокатори бета-адренергичких рецептора	М	6.24	2.56	6.72	2.21	7.49	2.25
		Ж	12.78	5.25	13.93	4.59	15.06	4.52
C08	Блокатори калцијумских канала	М	19.45	7.99	21.28	7.01	23.06	6.92
		Ж	33.24	13.65	34.05	11.21	35.30	10.59
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	М	51.05	20.97	76.95	25.33	88.34	26.51
		Ж	85.64	35.17	116.68	38.41	125.44	37.64
C10	Антихиперлипемии (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	М	2.82	1.16	3.59	1.18	5.18	1.55
		Ж	2.60	1.07	2.98	0.98	4.06	1.22
	Укупна употреба по полу	М	<b>91.59</b>	<b>37.62</b>	<b>119.80</b>	<b>39.44</b>	<b>136.30</b>	<b>40.90</b>
	УКУПНО	Ж	<b>151.9</b>	<b>62.38</b>	<b>183.95</b>	<b>60.56</b>	<b>196.95</b>	<b>59.10</b>
			<b>243.49</b>	<b>100</b>	<b>303.75</b>	<b>100</b>	<b>333.25</b>	<b>100</b>

#### 5.3.4. Ванболничка употреба лијекова за кардиоваскуларне болести прописаних на рецепт у апотекама Републике Српске, према најчесталијим дијагнозама

Укупна ванболничка употреба лијекова за лијечење болести кардиоваскуларног система (I00-I99), прописаних на рецепт за све три анализиране године (2013.г., 2016.г., 2019.г.), износила је од 243.49 ДДД/1000ст/дан, 303.75 ДДД/1000ст/дан до 333.25 ДДД/1000ст/дан. Највише лијекова за све три године је прописано за дијагнозу артеријске хипертензије (I10-I15), и то од 30.07 ДДД/1000ст/дан (32.86%), 106.39 ДДД/1000ст/дан (35.02%) до 120.09 ДДД/1000ст/дан (36.04%) за мушкарце, а за жене од 85.72 ДДД/1000ст/дан (56.40%), 168.93 ДДД/1000ст/дан (55.61%) до 179.54 ДДД/1000ст/дан (53.88%). На другом мјесту у наведеном периоду највише је прописано лијекова за исхемијску болест срца, од чега за

мушкарце од 9.76 ДДД/1000ст/дан (3.61%), 9.62 ДДД/1000ст/дан (3.17%) до 11.66 ДДД/1000ст/дан (3.50%), те за жене од 10.87 ДДД/1000ст/дан (4.02%), 10.1 ДДД/1000ст/дан (3.32%) до 11.49 ДДД/1000ст/дан (3.45%). Што се тиче исхемијских болести за све три анализиране године, а у случају инфаркта миокарда (I20, I24, I25) већи удио прописивања је био код жена (3.74%, 3.08%, 3.21%) у односу на мушкарце (3.09%, 2.66%, 2.97%), док је код ангине пекторис (I21, I22, I23) већи удио забиљежен за мушкарце (0.52%, 0.51%, 0.52%), а мањи за жене (0.28%, 0.25%, 0.24%). Аритмије срца (I44-I49) су на трећем мјесту по количини прописаних лијекова у посматраном периоду, са 2.71 ДДД/1000ст/дан (1.00%), 3.60 ДДД/1000ст/дан (1.19%) до 4.41 ДДД/1000ст/дан (1.32%) за мушкарце, и са 3.85 ДДД/1000ст/дан (1.42%), 4.79 ДДД/1000ст/дан (1.58%) до 5.83 ДДД/1000ст/дан (1.75%) за жене. На четвртм мјесту су цереброваскуларне болести (I60-I69), са 0.22 ДДД/1000ст/дан (0.08%), 0.2 ДДД/1000ст/дан (0.07%) до 0.15 ДДД/1000ст/дан (0.05%) за мушкарце, те од 0.19 ДДД/1000ст/дан (0.07%), 0.12 ДДД/1000ст/дан (0.04%) до 0.09 ДДД/1000ст/дан (0.03%) за жене (табела 21).

За све дијагнозе током анализираних година потрошња прописаних лијекова била је већа код жена у односу на мушкарце, осим код цереброваскуларних болести и ангине пекторис за све три године, те код исхемијских болести у 2019.г., које су код мушкараца биле веће.



Табела 21. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт према дијагнозама, у Републици Српској у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

Дијагноза	Пол	2013		2016		2019	
		N	%	N	%	N	%
Артеријска хипертензија (I10-I15)	М	30.07	32.86	106.39	35.02	120.09	36.04
	Ж	85.72	56.40	168.93	55.61	179.54	53.88
Исхемијске болести срца (I20-I25)	М	9.76	3.61	9.61	3.17	11.68	3.50
	Ж	10.87	4.02	10.08	3.32	11.51	3.45
Инфаркт миокарда (I20, I24, I25)	М	8.36	3.09	8.09	2.66	9.93	2.97
	Ж	10.11	3.74	9.32	3.08	10.72	3.21
Ангина пекторис (I21, I22, I23)	М	1.41	0.52	1.52	0.51	1.75	0.52
	Ж	0.76	0.28	0.76	0.25	0.79	0.24
Аритмија I44-I49	М	2.71	1.00	3.60	1.19	4.41	1.32
	Ж	3.85	1.42	4.79	1.58	5.83	1.75
Цереброваскуларне болести (I60-I69)	М	0.22	0.08	0.2	0.07	0.15	0.05
	Ж	0.19	0.07	0.12	0.04	0.09	0.03
Укупна употреба по полу	М	91.50	37.58	119.80	39.44	136.30	40.90
	Ж	151.99	62.42	183.95	60.56	196.95	59.10
<b>УКУПНО</b>		<b>243.49</b>	<b>100</b>	<b>303.75</b>	<b>100</b>	<b>333.25</b>	<b>100</b>

### 5.3.4.1. Артеријска хипертензија

Укупна ванболничка потрошња лијекова прописаних на рецепт за дијагнозу артеријске хипертензије по анализираним годинама (2013.г., 2016.г., 2019.г.), износила је од 214.95 ДДД/1000ст/дан, 275.32 ДДД/1000ст/дан до 299.63 ДДД/1000ст/дан. Посматрано према полу за све три године била је већа код жена, и то за 26.38%, 22.72% и 19.84%. Од тог износа употреба антихипертензивних лијекова била је од 208.66 ДДД/1000ст/дан (97.39%), 270.67 ДДД/1000ст/дан (98.31%) до 296.25 ДДД/1000ст/дан (98.87%), а поред ових лијекова прописаних за дијагнозу артеријске хипертензије су и лијекови за терапију болести срца.

Најчешће прописивана подгрупа лијекова за дијагнозу артеријске хипертензије у посматраном периоду била је она која делује на РАС са потрошњом за мушкарце од 52.81 ДДД/1000ст/дан (24.57%), 75.37 ДДД/1000ст/дан (27.38%) до 86.95 ДДД/1000ст/дан (29.02%), а за жене од 89.65 ДДД/1000ст/дан (41.71%), 115.17 ДДД/1000ст/дан (41.83%) до 124.13 ДДД/1000ст/дан (41.43%). На другом мјесту су блокатори калцијумских канала са потрошњом од 18.56 ДДД/1000ст/дан (7.69%), 20.47 ДДД/1000ст/дан (7.43%) до 22.34 ДДД/1000ст/дан (7.46%) за мушкарце, те од 31.86 ДДД/1000ст/дан (13.20%), 32.85 ДДД/1000ст/дан (11.93%) до 34.26 ДДД/1000ст/дан (11.43%) за жене. Блокатори бета-

адренергичких рецептора били су на трећем мјесту са потрошњом у овом периоду за мушкарце од 5.36 ДДД/1000ст/дан (2.22%), 5.60 ДДД/1000ст/дан (2.03%) до 6.09 ДДД/1000ст/дан (2.03%), а од 11.44 ДДД/1000ст/дан (4.74%), 12.21 ДДД/1000ст/дан (4.43%) до 13.00 ДДД/1000ст/дан (4.34%) за жене. Затим слиједи диуретици са потрошњом за све три године од 3.10 ДДД/1000ст/дан (1.28%), 3.09 ДДД/1000ст/дан (1.12%) до 3.39 ДДД/1000ст/дан (1.13%) за мушкарце, и од 4.67 ДДД/1000ст/дан (1.93%), 5.79 ДДД/1000ст/дан (2.10%) до 5.98 ДДД/1000ст/дан (2.00%) за жене. Након употребе диуретика налази се терапија болести срца са потрошњом за мушкарце од 2.43 ДДД/1000ст/дан (1.01%), 1.79 ДДД/1000ст/дан (0.65%) до 1.25 ДДД/1000ст/дан (0.42%), те од 3.86 ДДД/1000ст/дан (1.60%), 2.86 ДДД/1000ст/дан (1.04%) до 2.13 ДДД/1000ст/дан (0.71%) за жене. Потрошња антихипертензива у посматраном периоду била је занемарљива. Најпрописиванији лијекови из подгрупе који дјелују на РАС били су еналаприл са потрошњом од 24.63 ДДД/1000ст/дан (11.46%), 33.61 ДДД/1000ст/дан (12.21%) до 33.65 ДДД/1000ст/дан (11.23%) за мушкарце, и од 39.57 ДДД/1000ст/дан (18.41%), 49.92 ДДД/1000ст/дан (18.13%) до 46.93 ДДД/1000ст/дан (15.66%) за жене. Затим слиједи еналаприл хидрохлоротиазид са употребом од 11.43 ДДД/1000ст/дан (5.32%), 15.60 ДДД/1000ст/дан (5.67%) до 15.28 ДДД/1000ст/дан (5.10%) за мушкарце, а од 21.00 ДДД/1000ст/дан (5.67%), 26.50 ДДД/1000ст/дан (9.63%) до 25.00 ДДД/1000ст/дан (8.34%) за жене. Након тога слиједи рамиприл са потрошњом код мушкараца од 4.40 ДДД/1000ст/дан (2.05%), 9.33 ДДД/1000ст/дан (3.39%) до 15.70 ДДД/1000ст/дан (5.24%), те од 5.70 ДДД/1000ст/дан (2.65%), 10.79 ДДД/1000ст/дан (3.92%) до 17.30 ДДД/1000ст/дан (5.77%) за жене (табела 22).

Лизиноприл, лизиноприл хидрохлоротиазид, квинаприл хидрохлоротиазид и остали лијекови су били са потрошњом испод 5% за оба пола, али са већом употребом код жена. Од блокатора калцијумских канала највише је прописиван амлодипин са потрошњом од 16.96 ДДД/1000ст/дан (7.02%), 17.55 ДДД/1000ст/дан (6.37%) до 17.86 ДДД/1000ст/дан (5.96%) за мушкарце, и од 29.02 ДДД/1000ст/дан (12.02%), 27.74 ДДД/1000ст/дан (10.08%) до 26.29 ДДД/1000ст/дан (8.77%) за жене. У овире ове групе нифедипин је 2013.г. био на другом мјесту по потрошњи изражено у ДДД/1000ст/дан (1.19 М, 1.92 Ж) у односу на лерканидипин без забиљежене употребе, док 2016.г. и 2019.г. лерканидипин заузима његово мјесто. Што се тиче блокатора бета адренергичких рецептора, највећа потрошња била је забиљежена код

метопролола од 5.36 ДДД/1000ст/дан (2.22%), 5.60 ДДД/1000ст/дан (2.03%) до 6.09 ДДД/1000ст/дан (2.03%) за мушкарце, те од 6.34 ДДД/1000/дан (2.63%), 6.62 ДДД/1000/дан (2.40%) до 6.26 ДДД/1000/дан (2.09%) за жене. Потрошња бисопролола износила је код мушкараца од 1.05 ДДД/1000ст/дан (0.43%), 2.20 ДДД/1000ст/дан (0.80%) до 3.04 ДДД/1000ст/дан (1.01%), а од 2.11 ДДД/1000ст/дан (0.01%), 4.18 ДДД/1000ст/дан (1.52%) до 5.61 ДДД/1000ст/дан (1.87%) за жене, те се приближно изједначила у 2019.г. са нифедипином.

Код диуретика у посматраном периоду, највећу потрошњу имао је фуросемид као сулфонамидни диуретик, и то од 1.28 ДДД/1000ст/дан (0.53%), 1.45 ДДД/1000ст/дан (0.53%) до 1.84 ДДД/1000ст/дан (0.61%) за мушкарце, те од 2.17 ДДД/1000/дан (0.90%), 2.47 ДДД/1000/дан (0.90%) до 3.00 ДДД/1000/дан (1.00%) за жене. Смањење је забиљежено код представника тиазидних диуретика, и то код хидрохлоротиазида од 1.06 ДДД/1000ст/дан (0.44%), 0.91 ДДД/1000ст/дан (0.33%) до 0.70 ДДД/1000ст/дан (0.23%) за мушкарце, а од 2.12 ДДД/1000ст/дан (0.88%), 1.75 ДДД/1000ст/дан (0.64%) до 1.42 ДДД/1000ст/дан (0.47%) за жене (табела 22).

#### **ПРИЛОГ 1.**

##### **5.3.4.2.Исхемијска болест срца (инфаркт миокарда и ангина пекторис)**

Укупна ванболничка потрошња лијекова прописаних на рецепт за дијагнозу исхемијске болести срца (инфаркт миокарда и ангина пекторис) током анализираних година (2013.г., 2016.г., 2019.г.), износила је од 22.34 ДДД/1000ст/дан, 20.41 ДДД/1000ст/дан до 23.72 ДДД/1000ст/дан. Од тога за све три године, удио прописаних лијекова је био далеко већи код инфаркта миокарда (87.42%, 86.67%, 87.90%), у односу за ангину пекторис (2.81%, 2.72%, 2.87%). Употреба лијекова за дијагнозу исхемијске болести срца биљежи константан раст удјела, од 93.95% (20.99 ДДД/1000ст/дан), 95.39% (19.47 ДДД/1000ст/дан) до 97.43% (23.11 ДДД/1000ст/дан). Поред ових лијекова, прописивани су и они који нису индиковани за ову дијагнозу, са забиљеженим смањењем удјела током посматраног периода, а то су гликозиди дигиталиса и као представник дигоксин (2.29%, 1.52%, 0.67%), антиаритмици групе I и III (1.71%, 1.23%, 0.76%), и диуретици (2.05%, 1.86%, 1.14%). За дијагнозу исхемијске болести срца за све три године најпрописиванији је био изосорбид мононитрат, са истовременим падом потрошње и удјела од 3.75 ДДД/1000ст/дан (16.79%), 3.33 ДДД/1000ст/дан (16.32%) до 2.60 ДДД/1000ст/дан (10.96%) за мушкарце, те од 4.57

ДДД/1000ст/дан (20.46%), 4.23 ДДД/1000ст/дан (20.73%) до 3.34 ДДД/1000ст/дан (14.08%) за жене. У овом периоду прописиван је више код жена у случају инфаркта миокарда, док у случају ангине пекторис код мушкараца. Као други лијек ове подгрупе лијекова, биљежи се потрошња у 2019.г. триметазида од 1.82 ДДД/1000ст/дан (7.67%) за мушкарце, а од 2.04 ДДД/1000ст/дан (8.60%) за жене, са већом примјеном у случају инфаркта миокарда код жена, а подједнако код оба пола у случају ангине пекторис (табела 23, 23а, 23б).

Затим слиједи антихиперлипемии, а као први представник аторвастатин са потрошњом током посматраног периода од 1.44 ДДД/1000ст/дан (6.45%), 2.11 ДДД/1000ст/дан (10.34%) до 2.79 ДДД/1000ст/дан (11.76%) за мушкарце, те за жене од 1.40 ДДД/1000ст/дан (6.27%), 1.72 ДДД/1000ст/дан (8.43%) до 2.02 ДДД/1000ст/дан (8.52%). Росувастатин је био на другом мјесту по потрошњи у овој подгрупи, са 0.88 ДДД/1000ст/дан (3.94%), 1.18 ДДД/1000ст/дан (5.78%) до 2.21 ДДД/1000ст/дан (9.32 %) за мушкарце, а за жене од 0.68 ДДД/1000ст/дан (3.04%), 0.98 ДДД/1000ст/дан (4.80%) до 1.86 ДДД/1000ст/дан (7.84%). Код обе дијагнозе и за све године ова два лијека су више прописивана код мушкараца, и то дупло код ангине пекторис у односу на жене. Међутим у случају инфаркта миокарда у 2013.г. прописивање росувастатина је било нешто веће код жена. Код подгрупе лијекова који дјелују на РАС, најпрописиванији су били еналаприл са 0.61 ДДД/1000ст/дан (2.73%), 0.43 ДДД/1000ст/дан (2.11%) до 0.24 ДДД/1000ст/дан (1.01%) за мушкарце, те за жене од 0.66 ДДД/1000ст/дан (2.95%), 0.43 ДДД/1000ст/дан (2.11%) до 0.21 ДДД/1000ст/дан (0.89%). Затим слиједи рамиприл са потрошњом од 0.31 ДДД/1000ст/дан (1.39%), 0.32 ДДД/1000ст/дан (1.57%) до 0.35 ДДД/1000ст/дан(1.48%) за мушкарце, те за жене од 0.15 ДДД/1000ст/дан (0.67%), 0.20 ДДД/1000ст/дан (0.98%) до 0.21 ДДД/1000ст/дан (0.89%). Еналаприл је у 2013.г. и у 2016.г. имао већу потрошњу, осим у 2019.г. када се код мушкараца више прописује рамиприл, док је код жена исте године употреба оба лијека подједнака. Различитост у тренду потрошње између полова такође се јавља у случају инфаркта миокарда, гдје је употреба еналаприла била већа код жена изузев у 2019.г. када је подједнака код оба пола, док је код рамиприла употреба констатнтно већа код мушкараца. Што се тиче употребе ових лијекова код ангине пекторис, код мушкараца је дупло већа него код жена (табела 23, 23а, 23б).

Што се тиче ванболничке употребе блокатора бета-адренергичких рецептора прописаних на рецепт током датог периода, на почетку предњачи метопролол са потрошњом од 0.38

ДДД/1000ст/дан (1.70%), 0.29 ДДД/1000ст/дан (1.42%) до 0.19 ДДД/1000ст/дан (0.80%) за мушкарце, те за жене од 0.49 ДДД/1000ст/дан (2.19%), 0.35 ДДД/1000ст/дан (1.71%) до 0.24 ДДД/1000ст/дан (1.01%). Затим слиједи бисопролол са потрошњом за мушкарце од 0.17 ДДД/1000ст/дан (0.76%), 0.27 ДДД/1000ст/дан (1.32%) до 0.31 ДДД/1000ст/дан (1.31%), а за жене од 0.21 ДДД/1000ст/дан (0.94%), 0.30 ДДД/1000ст/дан (1.47%) до 0.35 ДДД/1000ст/дан (1.48%). Бисопролол је у 2019.г. био употребом испред метопролола, за разлику од 2013.г. и 2016.г. када је ситуација била обрнута. Потрошња је константно била у случају инфаркта миокарда већа код жена, док у случају ангине пекторис већа код мушкараца, осим у 2013.г. када је за ту дијагнозу код бисопролола била подједнака код оба пола. Од представника блокатора калцијумских канала највише је прописиван амлодипин са 0.34 ДДД/1000ст/дан (1.52%), 0.26 ДДД/1000ст/дан (1.27%) до 0.18 ДДД/1000ст/дан (0.76%) за мушкарце, те за жене од 0.44 ДДД/1000ст/дан (1.97%), 0.30 ДДД/1000ст/дан (1.47%) до 0.17 ДДД/1000ст/дан (0.72%). У случају инфаркта миокарда забиљежена је већа потрошња код жена, осим у 2019.г. када је за оба пола била иста, док је у случају ангине пекторис била већа код мушкараца. Као други лијек ове подгрупе лерканидипин је у 2019.г. остварио значајнију потрошњу од 0.09 ДДД/1000ст/дан (0.38%) код мушкараца, а код жена од 0.13 ДДД/1000ст/дан (0.55%). Остварена је већа употреба код жена у случају инфаркта миокарда, док код ангине пекторис оба пола су га подједнако користила. Остали селективни блокатори калцијумских канала са васкуларним дјеловањем нису забиљежили значајнију потрошњу. Укупни удио потрошње антиромботских лијекова прописаних на рецепт током посматраног периода смањено се од 7.65% (1.71 ДДД/1000ст/дан), 3.53% (0.72 ДДД/1000ст/дан) до 2.23% (0.53 ДДД/1000ст/дан). Од антиромботских лијекова више су кориштени антиагрегациони лијекови са падом удјела у потрошњи од 6.54% (1.44 ДДД/1000ст/дан), 2.35% (0.48 ДДД/1000ст/дан) до 1.52% (0.36 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи антикоагуланси са мањим удјелом потрошње од 1.12%, 1.18% до 0.71%. Ови лијекови су перманентно билежили већу употребу код мушкараца (табела 23, 23а, 23б).

**ПРИЛОГ 2.**

**ПРИЛОГ 3.**

**ПРИЛОГ 4.**

### 5.3.4.3. Срчане аритмије (атријална фибрилација)

За дијагнозу поремећаја срчаног ритма укупна ванболничка потрошња лијекова прописаних на рецепт, а током све три године (2013.г., 2016.г., 2019.г.), била је од 7.11 ДДД/1000ст/дан, 9.67 ДДД/1000ст/дан до 12.47 ДДД/1000ст/дан. Од укупне количине ових лијекова, потрошња антиаритмика износила је од 7.11 ДДД/1000ст/дан, 9.67 ДДД/1000ст/дан до 12.47 ДДД/1000ст/дан, са просјечним удјелом од 89.5%. Поред антиаритмика је забиљежено прописивање и лијекова који се не налазе у препорукама за ову дијагнозу, као што су вазодилататори у терапији болести срца (2.85%), диуретици (1.93%) и лијекови који дјелују на РАС (5.72%). Група лијекова за болести кардиоваскуларног система (АТС С) биљежи током датог периода пад удјела (92.26%, 86.76%, 82.12) са већом употребом код жена, док су антикоагуланси (В01) имали раст удјела (7.74%, 13.24%, 17.88%) са већом употребом код мушкараца (табела 24).

За ову дијагнозу најчешће су прописивани антиаритмици IС и III групе, са повећањем потрошње према анализираним годинама и истовременим смањењем удјела. Први представник ове групе лијекова био је пропafenон са удјелом потрошње од 23.49% (1.67 ДДД/1000ст/дан), 21.40% (2.07 ДДД/1000ст/дан) до 20.85% (2.60 ДДД/1000ст/дан). Други са нешто мањом потрошњом био је амиодарон са удјелом од 23.49% (1.67 ДДД/1000ст/дан), 19.96% (1.93 ДДД/1000ст/дан) до 17.56% (2.19 ДДД/дан). Амиодарон као и антикоагуланси су више употребљавани код мушкараца, у односу на друге лијекове прописиване за ову дијагнозу који су употребљавани бише код жена. Затим код групе лијекова за терапију болести срца, дигоксин је забиљежио значајнију потрошњу током посматраног периода од 0.61 ДДД/1000ст/дан (8.58%), 0.74 ДДД/1000ст/дан (7.65%) до 0.71 ДДД/1000ст/дан (5.70%). Што се тиче употребе на рецепт блокатора бета-адренергичких рецептора, метопролол је током све три године имао потрошњу од 0.50 ДДД/1000ст/дан (7.03%), 0.69 (7.14%) до 0.84 ДДД/1000ст/дан (6.74%). Затим је ту бисопролол са потрошњом од 0.22 ДДД/1000ст/дан (3.10%), 0.69 ДДД /1000ст/дан (7.14%) до 1.28 ДДД/1000ст/дан (10.26%). Бисопролол је по потрошњи и удјелу у 2013.г. био иза метопролола, након чега остварује највећи раст, те се у 2016.г. изједначава по употреби са метопрололом, а у 2019.г. преузима његово мјесто. Као представници ове групе пропранолол и атенолол су прописивани занемарљивије (табела 24).

Табела 24. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт према полу за дијагнозу срчане аритмије, у Републици Српској током 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТЦ	Група лијекова	Пол	2013		2016		2019	
			N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	М	1.86	26.16	2.34	24.20	2.67	21.41
		Ž	2.34	32.91	2.68	27.71	3.11	24.94
C01AA05	дигоксин	М	0.24	3.38	0.30	3.10	0.30	2.41
		Ž	0.37	5.20	0.44	4.55	0.41	3.29
C01BC03	пропафенон	М	0.64	9.00	0.86	8.89	1.06	8.50
		Ž	1.03	14.49	1.21	12.51	1.54	12.35
C01BD01	амиодарон	М	0.87	12.24	1.06	10.96	1.20	9.62
		Ž	0.80	11.25	0.87	9.00	0.99	7.94
C01D	Вазодилатори у терапији болести срца	М	0.11	1.55	0.12	1.24	0.11	0.88
		Ž	0.13	1.83	0.17	1.76	0.16	1.28
C03	Диуретици	М	0.05	0.70	0.08	0.83	0.13	1.04
		Ž	0.07	0.98	0.10	1.03	0.15	1.20
C07	Блокатори бета адренергичких рецептора	М	0.28	3.94	0.54	5.58	0.88	7.06
		Ž	0.57	8.02	1.01	10.44	1.44	11.55
C07AA05	пропранолол	М	0.02	0.28	0.02	0.21	0.03	0.24
		Ž	0.06	0.84	0.09	0.93	0.10	0.80
C07AB02	метопролол	М	0.17	2.39	0.24	2.49	0.30	2.41
		Ž	0.33	4.64	0.45	4.65	0.54	4.33
C07AB03	атенолол	М	0.02	0.28	0.01	0.10	0.01	0.08
		Ž	0.03	0.42	0.04	0.41	0.04	0.32
C07AB07	бисопролол	М	0.08	1.13	0.26	2.69	0.53	4.25
		Ž	0.14	1.97	0.43	4.45	0.75	6.01
C08	Блокатори калцијумских канала	М	0.38	5.34	0.39	4.03	0.37	2.97
		Ž	0.68	9.56	0.68	7.03	0.65	5.21
C08CA01	амлодипин	М	0.03	0.42	0.04	0.41	0.06	0.48
		Ž	0.04	0.56	0.05	0.52	0.08	0.64
C08CA05	нифедипин	М	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Ž	0.01	0.14	0.01	0.10	0.00	0.00
C08CA13	лерканидипин	М	0.00	0.00	0.01	0.10	0.03	0.24
		Ž	0.00	0.00	0.02	0.21	0.06	0.48
C08DA01	верапамил	М	0.34	4.78	0.34	3.52	0.27	2.17
		Ž	0.63	8.86	0.59	6.10	0.50	4.01
C08DB01	дилтиазем	М	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Ž	0.03	0.42	0.01	0.10	0.01	0.08
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	М	0.14	1.97	0.24	2.48	0.36	2.89
		Ž	0.19	2.67	0.32	3.31	0.48	3.85
C	Укупна употреба по полу	М	2.71	38.12	3.60	37.23	4.41	35.36
		Ž	3.85	54.15	4.79	49.53	5.83	46.75
	Укупно		6.56	92.26	8.39	86.76	10.24	82.12
B01A	Антикоагуланси по полу	М	0.28	3.94	0.66	6.82	1.15	9.22
		Ž	0.27	3.80	0.62	6.41	1.08	8.66
	Укупно		0.55	7.74	1.28	13.23	2.23	17.88
	УКУПНО		7.11	100	9.67	100	12.47	100

C, група кардиоваскуларних лијекова

Од блокатора калцијумских канала највише је прописиван верапамил са потрошњом од 0.97 ДДД/1000ст/дан (13.64%), 0.93 ДДД/1000ст/дан (9.62%) до 0.77 ДДД/1000ст/дан (6.18%). Амлодипин и други лијекови из ове подгрупе имали су занемарљиву потрошњу (табела 24).

#### **5.4. Укупна ванболничка употреба лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести у апотекама Републике Српске, према финансијској потрошњи**

##### **5.4.1. Финансијска ванболничка потрошња кардиоваскуларних лијекова**

У посматраном периоду (2013.г., 2016.г., 2019.г.) на територији Републике Српске, укупан ванболнички трошак за КВ лијекове био је од 36 043 924.70 КМ, 35 100 282.80 КМ до 36 629 098.90 КМ. Највећа издвајања у КМ за све три године била су за лијекове који делују на РАС, са тенденцијом смањења удјела од 49.97% (18 012 320.90 КМ), 46.12% (16 187 309.80 КМ) до 47.73% (17 482 973.70 КМ). На другом мјесту по потрошњи у КМ били су блокатори бета адренергичких рецептора, чији су трошкови током датог периода (4 548 437.25 КМ, 5 398 739.76 КМ, 4 939 107.39 КМ) били 3-4 пута нижи у односу на лијекове који дјелују на РАС. Затим слиједе антихиперлипемиси са трошком у анализираном периоду од 3 028 907.57 КМ, 3 656 967.51 КМ до 4 142 541.21 КМ. На четвртом мјесту налазе се блокатори калцијумских канала са потрошњом у КМ за све три године од 3 627 567.50 КМ, 3 646 862.52 КМ до 3 705 057.03 КМ. Након њих су лијекови терапије болести срца са опадајућим удјелом од 8.61% (3 101 829.30 КМ), 7.42% (2 604 671.22 КМ) до 6.35% (2 325 390.79 КМ). Слиједећи по потрошњи у КМ су диуретици са благо растућим удјелом од 4.24% (1 529 216.99 КМ), 3.56% (1 250 043.93 КМ) до 4.56% (1 668 959.44 КМ). Затим су ту вазопротективи са растом удјела потрошње у КМ од 3.53% (1 270 800.27 КМ), 4.17% (1 462 271.80 КМ) до 4.48% (1 640 981.99 КМ). На зачељу се налазе периферни вазодилатори са удјелом потрошње у КМ мањим од 2% (604 788.31 КМ, 579 014.28 КМ, 446 068.40 КМ), те антихипертензиви са удјелом потрошње испод 1% (320 055.87 КМ, 314 401.90 КМ, 278 018.95 КМ) (табела 25).



Табела 25. Укупна ванболничка потрошња подгрупа кардиоваскуларних лијекова, у Републици Српској у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражена у КМ и удјелу (%).

АТС	Терапијска група	2013		2016		2019	
		КМ	%	КМ	%	КМ	%
C01	Терапија болести срца	3 101 829.30	8.61	2 604 671.22	7.42	2 325 390.79	6.35
C02	Антихипертензивни	320 055.87	0.89	314 401.90	0.90	278 018.95	0.76
C03	Диуретици	1 529 216.99	4.24	1 250 043.93	3.56	1 668 959.44	4.56
C04	Периферни вазодилататори	604 788.31	1.68	579 014.28	1.65	446 068.40	1.22
C05	Вазопротективи	1 270 800.27	3.53	1 462 271.80	4.17	1 640 981.99	4.48
C07	Блокатори бета-адренергичких рецептора	4 548 437.25	12.62	5 398 739.76	15.38	4 939 107.39	13.48
C08	Блокатори калцијумских канала	3 627 567.50	10.06	3 646 862.52	10.39	3 705 057.03	10.12
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	18 012 320.90	49.97	16 187 309.80	46.12	17 482 973.70	47.73
C10	Антихиперлипемички (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	3 028 907.57	8.40	3 656 967.51	10.42	4 142 541.21	11.31
	<b>УКУПНО</b>	<b>36 043 924.70</b>	<b>100</b>	<b>35 100 282.80</b>	<b>100</b>	<b>36 629 098.90</b>	<b>100</b>

#### 5.4.2. Финансијска ванболничка потрошња лијекова за крв и крвотворне органе

Укупни ванболнички трошак лијекова за крв и крвотворне органе током анализираниог периода (2013.г., 2016.г., 2019.г.) у Републици Српској (6 801 421.16 КМ, 6 856 478.31 КМ, 9 726 217.80 КМ) био је преко 4.5 пута мањи од трошка КВ лијекова. Највећи удио потрошње у КМ ове групе за све три године имали су укупно антикоагуланси и антихеморагици (В01, В02), са растом од 80.36% (5 465 862.63 КМ), 88.42% (6 062 581.18 КМ) до 89.45% (8 700 758.29 КМ). Од тога, антикоагуланси су имали далеко већи удио потрошње у КМ са растом од 71.41%, 81.11% до 82.74%, док су антихеморагици са мањим удјелом имали пад од 8.95%, 7.31% до 6.71%. Код подгрупе лијекова антикоагуланси, највећи удио током датог периода, који је био у паду, имали су инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин (од 83.49%, 77.36% до 54.43%). Први представник ове подгрупе била је ацетилсалицилна киселина, са потрошњом у КМ од 1 997 092.61 КМ (38.91%), 3 189 524.05 КМ (52.95%) до 3

429 659.70 KM (39.90%). На другом мјесту био је клопидогрел са падом потрошње у КМ током три анализиране године, од 1 270 885.58 KM (24.76%), 736 028.08 KM (12.22%) до 748 238.77 KM (8.70%). Са друге стране, највећи раст имали су лијекови из остали антикоагуланси (B01A), са повећањем удјела потрошње у КМ од 5.86% (300 657.40 KM), 11.86% (714 230.43 KM) до 30.23% (2 598 968.73 KM). У истом периоду, хепаринска група (B01AB) је такође имала раст удјела потрошње у КМ од 4.96% (254 624.56 KM), 4.83% (290 796.95 KM) до 8.40% (721 787.48 KM). Истовремено антагонисти витамина К (B01AA) су имали раст потрошње у КМ са благим падом удјела од 3.85% (197 576.40 KM), 4.09% (245 926.87 KM) до 3.53% (302 827.57 KM) (табела 27).

Табела 26. Укупна ванболничка потрошња подгрупа B01 и B02 у групи лијекова за крв и крвотворне органе (B), у Републици Српској у периоду 2013г., 2016г., 2019.г., изражена у КМ и удјелу (%).

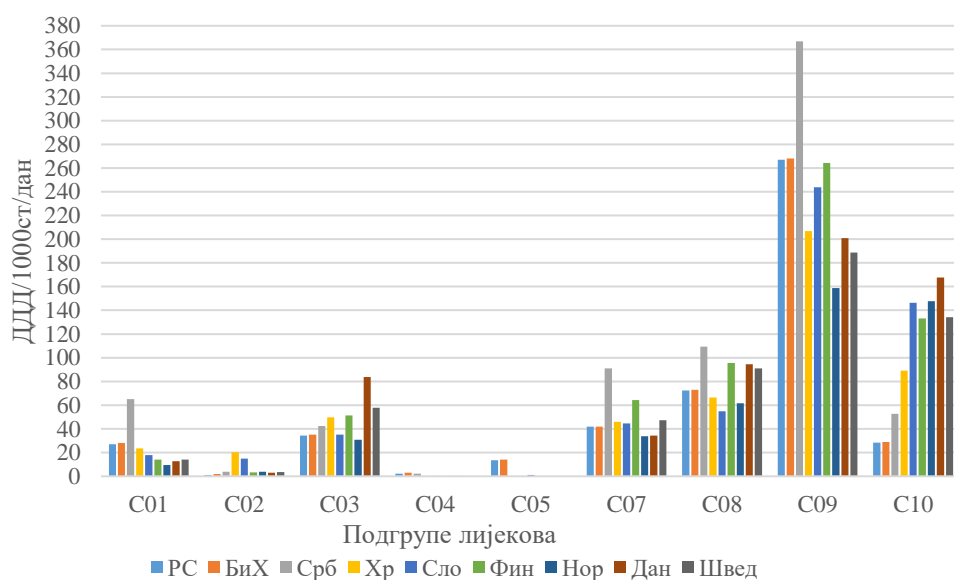
АТС	Подгрупа лијекова	2013		2016		2019	
		КМ	%	КМ	%	КМ	%
<b>B01</b>	<b>Укупно антикоагуланси</b>	<b>4 857 040.41</b>	<b>71.41</b>	<b>5 560 984.80</b>	<b>81.11</b>	<b>8 047 697.96</b>	<b>82.74</b>
B02	Укупно антихеморагици	608 822.22	8.95	501 596.38	7.31	653 060.33	6.71
B01, B02	Укупно	5 465 862.63	80.36	6 062 581.18	88.42	8 700 758.29	89.45
	Остали лијекови	1 335 558.53	19.64	793 897.13	11.58	1 013 154.01	10.55
<b>B</b>	<b>УКУПНО</b>	<b>6 801 421.16</b>	<b>100</b>	<b>6 856 478.31</b>	<b>100</b>	<b>9 726 217.80</b>	<b>100</b>

Табела 27. Укупна ванболничка потрошња антикоагулантних лијекова (B01) у Републици Српској, у периоду 2013г., 2016г., 2019.г., изражена у КМ и удјелу (%).

АТС	Група лијекова	2013		2016		2019	
		КМ	%	КМ	%	КМ	%
B01AA03	варфарин	40 867.39	0.84	40 329.27	0.73	52 809.50	0.66
B01AA07	аценокумарол	169 521.70	3.49	207 206.55	3.73	253 696.13	3.15
<b>B01AA</b>	<b>Укупно антагонисти витамина К</b>	<b>210 389.10</b>	<b>4.33</b>	<b>247 535.85</b>	<b>4.45</b>	<b>306 505.64</b>	<b>3.81</b>
<b>B01AB</b>	<b>Хепаринска група</b>	<b>271 136.79</b>	<b>5.58</b>	<b>292 699.50</b>	<b>5.26</b>	<b>730 554.13</b>	<b>9.08</b>
B01AC04	клопидогрел	1 353 301.65	27.86	740 843.56	13.32	757 326.69	9.41
B01AC06	ацетилсалицилна киселина	2 126 602.72	43.78	3 210 391.60	57.73	3 471 315.49	43.13
B01AC	Остали лијекови	575 455.34	11.85	350 610.98	6.30	151 460.84	1.88
<b>B01AC</b>	<b>Укупно инхибитори агрегације тромбоцита, искључујући хепарин</b>	<b>4 055 359.71</b>	<b>83.49</b>	<b>4 301 846.11</b>	<b>77.36</b>	<b>4 380 103.02</b>	<b>54.43</b>
<b>B01A</b>	<b>Остали антикоагуланси</b>	<b>320 154.81</b>	<b>6.59</b>	<b>718 903.34</b>	<b>12.93</b>	<b>2 630 535.17</b>	<b>32.69</b>
<b>B01</b>	<b>УКУПНО</b>	<b>4 857 040.41</b>	<b>100</b>	<b>5 560 984.80</b>	<b>100</b>	<b>8 047 697.96</b>	<b>100</b>

## 5.5. Индикатори рационалности прописивања и тренд најпрописиванијих кардиоваскуларних лијекова и лијекова за крв и крвотворне органе у Републици Српској

Лијекови за КВ болести водећа су група лијекова по потрошњи, са забиљеженом највећом употребом код лијекова који делују на ренин-ангиотензин систем, код нас и у цијелом свијету. Поређење са земљама у окружењу и свијету биће приказано у дискусији (слика 3).



Слика 3. Укупна употреба подгрупа КВ лијекова (ДДД/1000ст/дан) у РС, БиХ, Срб, Хр, Сло и скандинавским земљама, у 2019.г.

У посматраном периоду унутар сегмента DU90% смјењивало се укупно 35 КВ лијекова. Све промјене представљене су у табели 28. Број лијекова унутар сегмента током посматране три године (2013.г., 2016.г., 2019.г.), повећао се са 27 на 29. У истом периоду укупан број КВ лијекова смањио се са 80 на 77, док се од тога број лијекова на листи ФЗОРС повећао са 42 на 45.

Према употреби у ДДД/1000ст/дан, више од 90% лијекова за КВ болести чинили су лијекови који се налазе на основној листи ФЗОРС. Бројчано то значи да унутар DU90% сегмента два лијека нису била на листи у 2013.г. (хепарин и пентаеритрил тетранитрат), три лијека нису

била на листи у 2016.г. (хепарин, лосартан и лосартана-хцтз), те пет лијекова нису се налазила на листи у 2019.г. (хепарин, лосартан, лосартан-хцтз, небиволол и индапамид). Три лијека из 2013.г. нису се налазили унутар DU90% сегмента у 2016.г. (пентаеритрил тетранитрат, ателолол и хцтз-амилорид), док у сегмент улазе три нова лијека (лерканидипин, рамиприл-хцтз и пропафенон).

Потом 2019.г. унутар DU90% сегмента улази пет нових лијека (небиволол, триметазидин, ирбесартан, ирбесартан-хцтз и индапамид), док се у односу на 2016.г. три више нису налазила унутар сегмента (каптоприл, нифедипин и верапамил). У оквиру DU90% сегмента укључене су све најзначајније подгрупе лијекова са својим представницима, осим антихипертензива и периферних вазодилататора за све године.

Што се тиче структуралних и бројчаних промјена унутар сегмента, лијекови који дјелују на РАС су током посматраног периода са просјечних 51% удјела били напреднији по употреби у ДДД/1000ст/дан и броју. Број лијекова повећава се са 11 на 13. Код исте подгрупе двије трећине употребе унутар сегмента чине монокомпонентни лијекови, а једну трећину комбинације. Најпрописиванији еналаприл и еналаприл-хцтз за све три године заузимају прво и треће мјесто по употреби, са блажим падом удјела (од 22.55% до 18.53% еналаприл; од 10.74% до 8.86% еналаприл-хцтз).

Затим рамиприл, са растом удјела употребе скоро 2 пута (од 4.36% до 8.86%), са петог мјеста долази на четврто. Каптоприл у 2019.г. излази из сегмента, док ирбесартан и ирбесартан-хцтз исте године улазе у сегмент. Већи раст удјела употребе од скоро дупло имали су антихиперлипемии. Док аторвастатин прелази са десетог мјеста у 2013.г. на девето мјесто у 2019.г., у истом периоду росувастатин има највећи скок унутар сегмента са двадесет петог на једанаесто мјесто и раст удјела употребе од 0.86% до 2.36%.

Са друге стране лијекови за терапију болести срца имају пад удјела употребе (од 7.36% до 4.44%), уз раст броја лијекова унутар сегмента са 3 на 4. У тој подгрупи дигоксин је забиљежио највећи пад унутар сегмента са 11 на 25 мјесто. Затим изосорбид мононитрат биљежи такође експоненцијално смањење удјела скоро 3 пута (од 4.68% до 1.64%), те пад са 4 на 14 мјесто.

Што се тиче промјена блокатора калцијумских канала унутар сегмента током три дате године, уз истовремени пад удјела (од 17.02% до 13.83%), број лијекова се прво повећао са 3 на 4, а затим смањено на 2. Као најбитнији представник, амлодипин је током периода био и остао на другом мјесту. Лерканидипин који није био унутар сегмента у 2013.г., пење се са 13 на 7 мјесто, уз раст удјела употребе скоро дупло.

Друге подгрупе према удјелу употребе и броју лијекова унутар DU90% сегмента током датог периода су прилично константни (3-4 представника C07; 1 представник C05; 2-3 представника C03). Метопролол са падом удјела (од 3.76% до 2.72%) силази са 7 на 10 мјесто, док бисопролол са растом удјела (од 1.27% до 3.23%) пење се са 15 на 6 мјесто. Карведилол силази за 10 мјеста, и остаје унутар сегмента на претпоследњем мјесту у 2019.г.

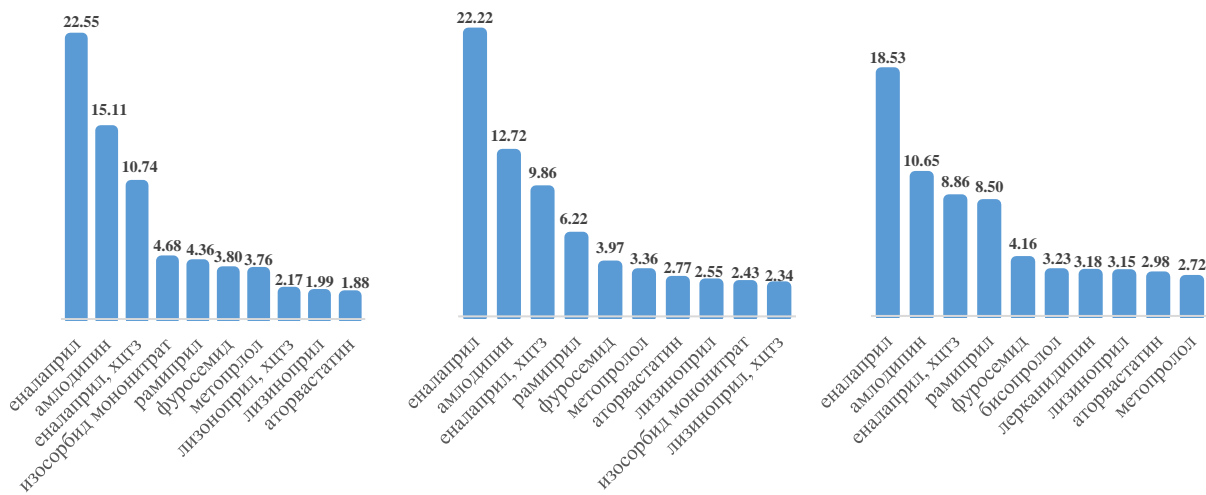
Диуретик фуросемид заузима високо 6 мјесто у 2013.г., те 5 мјесто у 2016.г. и 2019.г., са просјечним удјелом употребе од 4%. Истовремено хидрохлоротиазид са скоро дупло смањењем удјела, пада унутар сегмента са 19 на 29 мјесто. Као нови диуретик унутар DU90% сегмента појављује се индапамид са 0.70% удјела употребе.

Табела 28. Укупна ванболничка употреба кардиоваскуларних лијекова издвојених унутар DU90%, у Републици Српској у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражена удјелом (%), бројем ДДД/1000ст/дан (N) и трошком у КМ по ДДД.

РБ	2013				2016				2019			
	Генерички назив	%	N	КМ/ДДД	Генерички назив	%	N	КМ/ДДД	Генерички назив	%	N	КМ/ДДД
1	еналаприл	22.55	67.16	0.12	еналаприл	22.22	94.00	0.09	еналаприл	18.53	90.37	0.09
2	амлодипин	15.11	45.01	0.14	амлодипин	12.72	53.80	0.10	амлодипин	10.65	51.92	0.08
3	еналаприл, хцтз	10.74	32.00	0.47	еналаприл, хцтз	9.86	41.70	0.20	еналаприл, хцтз	8.86	43.20	0.18
4	изосорбид мононитрат	4.68	13.95	0.23	рамиприл	6.22	26.30	0.12	рамиприл	8.50	41.44	0.08
5	рамиприл	4.36	12.98	0.21	фуросемид	3.97	16.80	0.08	фуросемид	4.16	20.30	0.08
6	фуросемид	3.80	11.31	0.10	метопролол	3.36	14.20	0.24	бисопролол	3.23	15.74	0.30
7	метопролол	3.76	11.19	0.35	аторвастатин	2.77	11.70	0.38	лерканидипин	3.18	15.50	0.21
8	лизиноприл, хцтз	2.17	6.46	0.40	лизиноприл	2.55	10.80	0.14	лизиноприл	3.15	15.34	0.10
9	лизиноприл	1.99	5.93	0.21	изосорбид мононитрат	2.43	10.30	0.22	аторвастатин	2.98	14.53	0.29
10	аторвастатин	1.88	5.61	0.60	лизиноприл, хцтз	2.34	9.90	0.29	метопролол	2.72	13.26	0.24
11	дигоксин	1.70	5.06	0.07	бисопролол	2.32	9.80	0.55	росувастатин	2.36	11.53	0.43
12	квинаприл, хцтз	1.60	4.78	0.72	хепарин	1.99	8.40	0.14	лизиноприл, хцтз	2.25	10.98	0.22
13	хепарин	1.58	4.70	0.18	лерканидипин	1.68	7.10	0.23	хепарин	1.79	8.71	0.18
14	капроприл	1.51	4.51	0.21	квинаприл, хцтз	1.66	7.04	0.36	изосорбид мононитрат	1.64	8.00	0.22
15	бисопролол	1.27	3.77	0.69	лосартан, хцтз	1.60	6.79	0.22	квинаприл	1.44	7.04	0.25
16	лосартан	1.11	3.31	0.41	лосартан	1.49	6.29	0.15	лосартан	1.44	7.03	0.17
17	лосартан, хцтз	1.10	3.29	0.57	квинаприл	1.47	6.20	0.25	лосартан, хцтз	1.43	6.98	0.27
18	карведилол	1.08	3.22	0.92	дигоксин	1.30	5.48	0.05	квинаприл, хцтз	1.42	6.91	0.37
19	хцтз	1.07	3.19	0.14	росувастатин	1.16	4.91	0.67	рамиприл, хцтз	1.36	6.61	0.22
20	нифедипин	1.07	3.18	0.11	рамиприл, хцтз	1.14	4.81	0.28	небиволол	1.15	5.63	0.24
21	квинаприл	1.05	3.12	0.58	фосиноприл	1.07	4.54	0.44	триметазидин	1.22	6.02	0.20
22	пентаеритрил тетраитрат	0.98	2.92	0.45	каптоприл	1.03	4.35	0.18	ирбесартан	1.06	5.19	0.29
23	атенолол	0.92	2.74	0.10	нифедипин	1.02	4.30	0.09	фосиноприл	1.01	4.95	0.26
24	фосиноприл	0.89	2.64	0.55	хцтз	0.89	3.77	0.10	ирбесартан, хцтз	0.88	4.30	0.35
25	росувастатин	0.86	2.56	0.91	карведилол	0.86	3.64	0.71	дигоксин	0.86	4.19	0.05
26	хцтз, амилорид	0.85	2.52	0.15	пропафенон	0.72	3.03	0.33	пропафенон	0.72	3.49	0.28
27	верапамил	0.84	2.50	0.27	верапамил	0.66	2.78	0.19	индапамид	0.70	3.40	0.17
28	-	-	-	-	-	-	-	-	карведилол	0.66	3.22	0.60
29	-	-	-	-	-	-	-	-	хцтз	0.63	3.09	0.10
<b>DU90%</b>	<b>0-27</b>	<b>90.52</b>	<b>269.61</b>	<b>9.86</b>	<b>0-27</b>	<b>90.46</b>	<b>382.73</b>	<b>6.80</b>	<b>0-29</b>	<b>89.97</b>	<b>437.87</b>	<b>6.52</b>
<b>Остали</b>	<b>28-80</b>	<b>9.48</b>	<b>28.26</b>	<b>27.08</b>	<b>28-79</b>	<b>9.54</b>	<b>40.35</b>	<b>19.50</b>	<b>30-77</b>	<b>10.03</b>	<b>49.83</b>	<b>17.76</b>
<b>Укупно</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>297.87</b>	<b>36.94</b>	<b>79</b>	<b>100</b>	<b>423.08</b>	<b>25.96</b>	<b>77</b>	<b>100</b>	<b>487.70</b>	<b>24.28</b>

Хцтз, хидрохлоротиазид

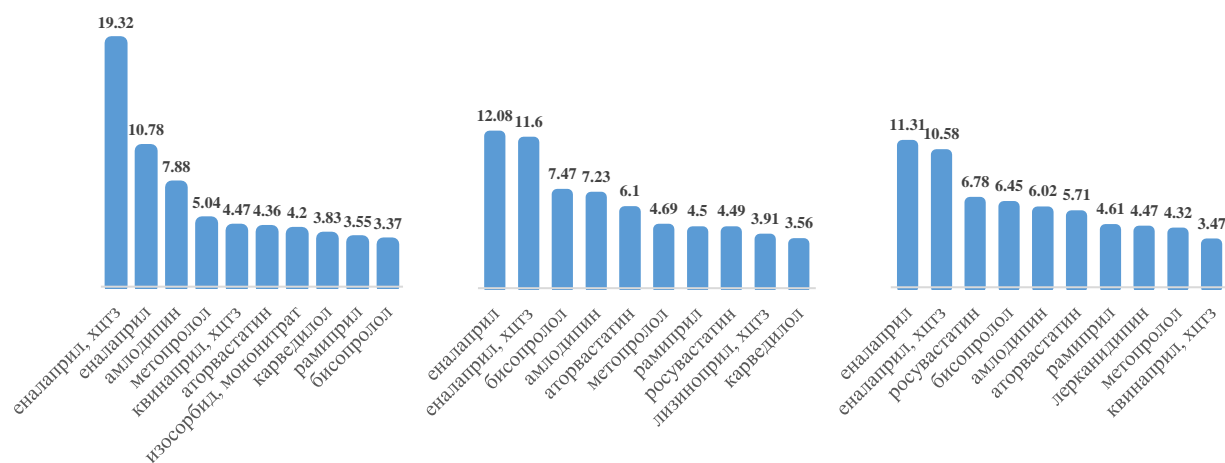
Тренд измјена 10 најпрописиванијих КВ лијекова према удјелу у употреби (ДДД/1000ст/дан) током анализираниог периода, представљен је на слици 4. Еналаприл, амлодипин и еналаприл-хцтз као лијекови са највећом употребом у ДДД/1000ст/дан, у континуитету заузимају прва три мјеста. Рамиприл прелази са петог мјеста у 2013.г. на четврто мјесто у 2016.г. и 2019.г. Потом у 2013.г. и 2016.г. биљежи се прелазак изосорбид мононитрата са 4 на 9 мјесто, и замјене мјеста лизиноприл-хцтз и аторвастатина. Веће промјене биле су у 2019.г., када метопролол прелази на 10 мјесто, а бисопролол заузима његово 6 мејсто. Затим иза бисопролола улази лерканидипин, а аторвастатин и лизиноприл мијењају мјеста. Изосорбид мононитрат и лизиноприл хцтз у 2019.г. излазе из сегмента 10 најпрописиванијих.



Слика 4. Тренд потрошње 10 најпрописиванијих КВ лијекова издвојених у DU90% сегмента, у Републици Српској у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражен удјелом (%) у ДДД/1000ст/дан.

Што се тиче тренда 10 најпрописиванијих КВ лијекова према удјелу у потрошњи (КМ) током три анализирание године, представљен је на слици 5. Забињежена су поклапања у 7 од 10 лијекова са трендом 10 најпрописиванијих лијекова према удјелу у употреби (ДДД/1000ст/дан). Разлику представљају квинаприл хцтз, карведилол и росувастатин, који се током посматраног периода налазе само у сегменту 10 најпрописиванијих лијекова по потрошњи у КМ, те фуросемид и лизиноприл који се налазе само у сегменту 10 најпрописиванијих лијекова према употреби у ДДД/1000ст/дан. У датом периоду еналаприл и еналаприл-хцтз као лијекови са највећом потрошњом у КМ, заузимају прва два мјеста.

Амлодипин према потрошњи у КМ у истом периоду помјера се од трећег према петом мјесту. Затим метопролол са четвртог мјеста у 2013.г. пада на шесто у 2016.г., те на девето у 2019.г. Квинаприл-хцтз који се по удјелу потрошње (КМ) у 2013.г. налази на петом мјесту, пада у наредним годинама, те у 2016.г. излази из сегмента 10 најупотребљенијих, а у 2019.г. се налази на 10 мјесту. Затим аторвастатин на мјесту 6 (пето у 2016.г.), остварује раст удјела потрошње (КМ) од 4.36% до 5.73%. На седмом мјесту у 2013.г. по удјелу потрошње (4.2%) налази се изосорбид мононитрат, који се у 2016.г. и 2019.г. не налази у сегменту. Након њега по позицији у 2013.г. био је карведилол, који у 2016.г. пада на десето мјесто, док се у 2019.г. не налази у сегменту. Затим слиједи рамиприл са растом удјела до 3.55% до 4.61%, те помјерањем са деветог мјеста у 2013.г. на 7 мјесто у 2016.г. и у 2019.г. Највећи скок забиљежен је код бисопролола (10 мјесто у 2019.г.; 3 мјесто у 2016.г.), уз раст удјела потрошње у КМ од 3.37% до 7.47%, након чега слиједи благи пад у 2019.г. на четврто мјесто са удјелом од 6.45%. Експоненцијални раст удјела такође је забиљежен код росувастатина (од 4.49% до 6.78%). Тај лијек од уласка у сегмент 2016.г. на осмо мјесто, расте на високо треће мјесто у 2019.г. Лизиноприл-хцтз се појављује у сегменту једино у 2016.г. са удјелом потрошње у КМ од 3.91% (девето мјесто), док се лерканидипин налази у сегменту 2019.г. са удјелом од 4.47% (осмо мјесто).



Слика 5. Тренд потрошње 10 најпрописиванијих КВ лијекова издвојених у DU90% сегмента, у Републици Српској у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражен удјелом (%) у КМ.

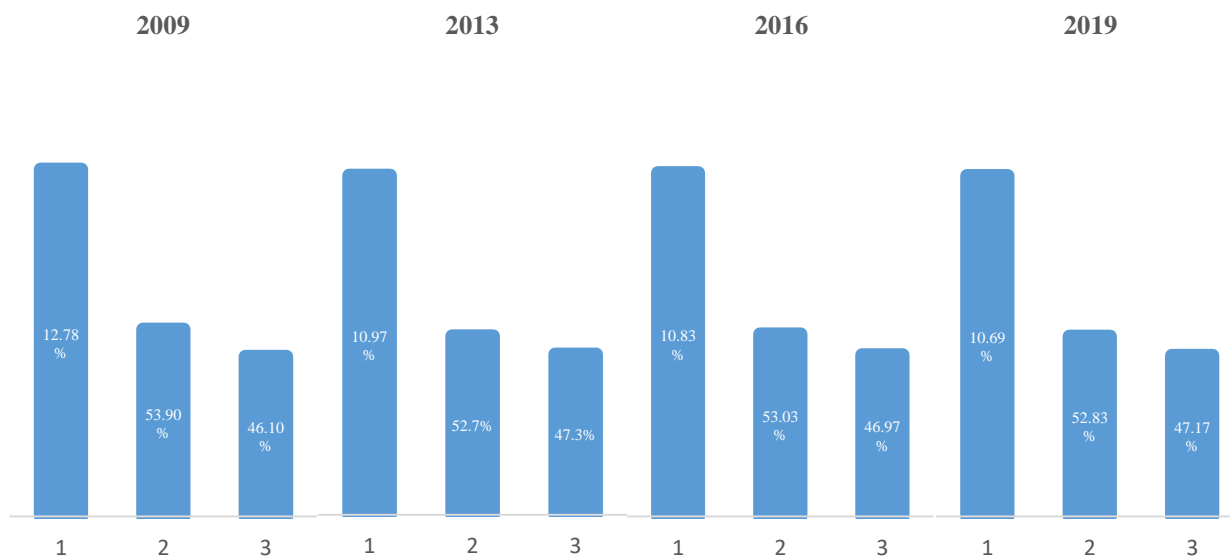


Са друге стране код групе крв и крвотворни органи, најпрописиванији лијекови током анализираног периода били из подгрупе антикоагуланси. Најдоминантнији представник била је ацетилсалицилна киселина, те клопидогрел као други. Остали антикоагуланси као највише растући од 2013.г. до 2019.г., имали су раст употребе према ДДД/1000ст/дан 10 пута, док потрошње у КМ 5 пута (табела 17, 17а и 27).

Табела 28., слика 4. и слика 5. такође приказују индикаторе рационалности прописивања КБ лијекова током анализираног периода. Трошак по ДДД за лијекове унутар DU90% сегмента био је за све три године до 3 пута мањи у односу на трошак по ДДД за лијекове ван DU90% сегмента. Затим укупни трошак по ДДД изражен у КМ као и трошак по ДДД унутар DU90% сегмента се смањују. Код најпрописиванијих десет лијекова према ДДД/1000ст/дан и по КМ, који унутар сегмента чине двије трећине потрошње, употребљавају се јефтинији лијекови. Новије и скупље АСЕI комбинације (индапамид-периндоприл, амлодипин-рамиприл, амлодипин-индапамид-периндоприл, периндоприл-амлодипин) нису обухваћене потрошњом унутар сегмента. Такође остали антикоагуланси током датог периода постају јефтинији, те повећавају свој удио употребе (ДДД/1000ст/дан) и потрошње (КМ). Ти лијекови су највећи удио имали у 2019.г., када се налазили у сегменту најпрописиванијих.

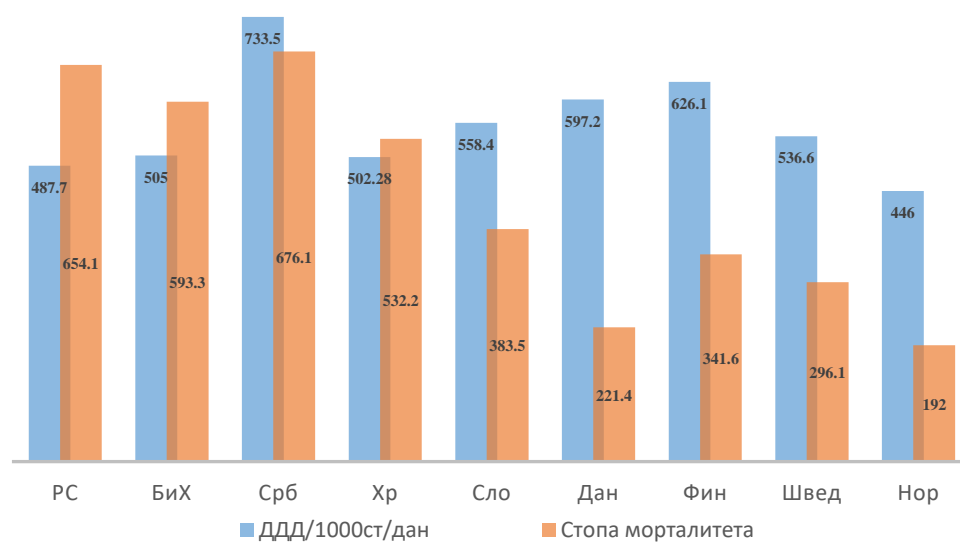
## **5.6. Морбидитетна и морталитетна статистика кардиоваскуларних болести у Републици Српској**

Број хоспитализација обољелих од кардиоваскуларних болести у Републици Српској у периоду од 2009.г. до 2019.г. показује континуирани опадајући тренд са блажим осцилацијама у неким од посматраних година. Највећи удио хоспитализација КВ болести био је на почетку истраживања, 2009.г. Најмањи број хоспитализација остварен је исте године са мање од 17.229 хоспитализованих. Укупан број свих група болести током датог периода расте, са истовременим смањењем удјела лијечених од КВ болести од 2.09%. У просјеку удио хоспитализација мушкараца је већи (53%) у односу на жене (47%), за неких 6% (слика 6).



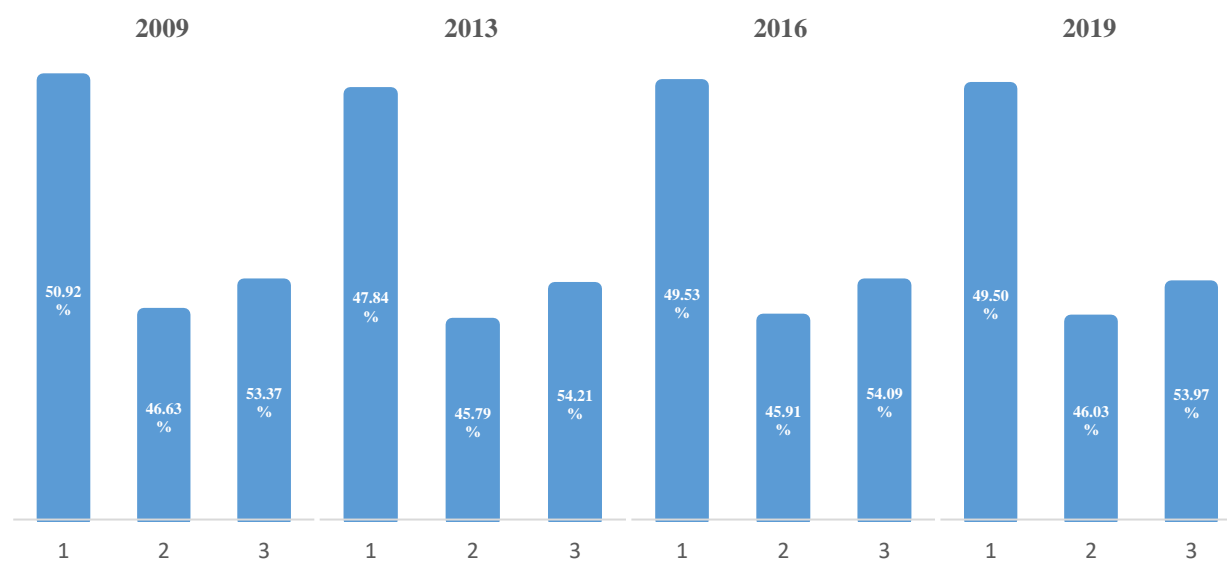
Слика 6. Број хоспитализација обољелих од КВ болести укупно и према полу, у Републици Српској у периоду 2009.г., 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражен у удјелу (%) од укупног броја лијечених.

Поред тога што КВ болести доводе до највећег броја оболијевања и хоспитализација, оне су и водећи узрок морталитета, како код нас, тако и у цијелом свијету. Поређење морбидитетне и морталитетне статистике са потрошњом КВ лијекова указује као значајан индикатор на квалитет прописивања КВ лијекова, о чему ће више бити ријечи у дискусији (слика 7).



Слика 7. Укупна употреба КВ лијекова (ДДД/1000ст/дан) и стопа морталитета КВБ (на 100.000 становника) у РС, БиХ, Срб, Хр, Сло и скандинавским земљама, у 2019.г.

Подаци о хоспитализацијама и морталитету дио су из публикација „Здравствено стање становништва“ Института за јавно здравство Републике Српске, гдје се анализе раде сваке године. У Републици Српској од 2009.г. до 2019.г. број умрлих од кардиоваскуларних болести болести, показује тренд постепеног смањења уз мање осцилације. Највећа стопа броја умрлих била је иста као и удио код хоспитализација на почетку истраживања, 2009.г., а најмања такође симетрично у односу на број хоспитализација према крају истраживања. Укупан број умрлих током датог периода смањен за 1.42%. За разлику од расподеле броја између полова код хоспитализованих особа, стопа морталитета је већа код жена (54%) у односу на мушкарце (46%), за неких 8% (слика 8).



Слика 8. Број умрлих од КВ болести укупно и према полу, у Републици Српској у периоду 2009.г., 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражен у удјелу (%) од укупног броја лијечених.

## **6. ДИСКУСИЈА**

### **6.1. Анализа ванболничке употребе лијекова за кардиоваскуларне болести са земљама у окружењу и свијету**

Ове болести су у 2019.г. са учешћем од 11.45% у укупном обољевању биле један од водећих узрока обољевања, инвалидитета и умирања становништва. На сваких 10 000 становника, годишње од КВБ умире 65-70. Према подацима ФЗОРС о прописаним лијековима на есенцијалној листи према дијагнозама, највећа употреба забиљежена је код хипертензије са удјелом потрошње од 89.92 %. Упоредивање потрошње лијекова за лијечење КВБ са статистиком морбидитета или морталитета на територији на којој се прати употреба лијекова од изузетног је значаја. То омогућава процјену успјешности терапије и даје основу за корекције протокола лијечења, уколико резултати нису задовољавајући. Исто тако поређење и анализа разлика у количини и структури прописаних лијекова у односу на земље са развијенијом фармакотерапијском праксом, могу помоћи да се увиде неправилности и унаприједи фармакотерапија. Оваква истраживања помажу у бољем разумијевању фармакотерапијске праксе једне средине и њених промјена током времена. Такође иста доприносе едукацији љекара, указивањем на пропусте и исправне приступе, те истовремено помажу у креирању нових фармакотерпијских препорука [1, 68, 69].

У нашем истраживању анализирана је ванболничка употреба лијекова за кардиоваскуларне болести у Републици Српској.

#### **6.1.1. Поређење структуре ванболничке употребе кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету са морталитетном статистиком**

Укупна ванболничка употреба кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској током анализираниог периода (од 2009.г. до 2019.г.), повећала се 3 пута (од 163.16 ДДД/1000ст/дан до 487.70 ДДД/1000ст/дан). Укупна употреба у 2019.г. била је мања од употребе у БиХ (505

ДДД/1000ст/дан). У сусједној Републици Србији исте године укупна употреба КВ лијекова била је 1.5 пута већа (733.5 ДДД/1000ст/дан), док је у Хрватској ванболничка потрошња КВ лијекова била изненађујуће нама слична (502.28 ДДД/1000ст/дан). Потом ванболничка употреба КВ лијекова у Словенији (558.4 ДДД/1000ст/дан), била је нешто већа од потрошње у Републици Српској. Потрошња КВ лијекова у 2019.г. на територији Републике Српске била је мања него у скандинавским земљама (Данска 597.2 ДДД/1000ст/дан, Финска 626.1 ДДД/1000ст/дан, Шведска 536.6 ДДД/1000ст/дан), док је била већа у односу на употребу у Норвешкој (446 ДДД/1000ст/дан). Док је укупна употреба КВ лијекова у Републици Српској била мања у односу на БиХ, Србију, Хрватску и Словенију, истовремено је забиљежена већа стопа морталитета у односу на исте земље (РС 654.1, БиХ 593.3, Хр 532.2, Сло 383.5). Једино је у Србији уз већу потрошњу лијекова него у Републици Српској, забиљежена и већа стопа морталитета (676.1). Већа потрошња лијекова у скандинавским земљама, осим Норвешке, праћена је у просјеку 2 пута и више са мањом стопом морталитета (Данска 221.4, Финска 341.6, Норвешка 192, Шведска 296.1) [70-77].

Просјечна потрошња КВ лијекова у појединим европским земљама 2019.г. била је 532.71 ДДД/1000ст/дан, док им је просјечна стопа морталитета била 358.12. Међу њима је било земаља које су у односу на Републику Српску имале већу потрошњу (Њемачка 754.2 ДДД/1000ст/дан, Мађарска 726.9 ДДД/1000ст/дан, Чешка 617.5 ДДД/1000ст/дан, Словачка 597.5 ДДД/1000ст/дан, Италија 493 ДДД/1000ст/дан), као и земаља које су исте године имале мању потрошњу КВ лијекова (Грчка 453.7 ДДД/1000ст/дан, Француска 453.6 ДДД/1000ст/дан, Холандија 453.1 ДДД/1000ст/дан, Шпанија 448.5 ДДД/1000ст/дан, Аустрија 329.1 ДДД/1000ст/дан). Истовремено исте земље биљеже нижу стопу морталитета за 1.5-3 пута од Републике Српске (Њемачка 341.2, Чешка 448.5, Словачка 308.3, Италија 375.5, Грчка 403.6, Француска 228.2, Холандија 213.1, Шпанија 252.3, Аустрија 369.3), сем Мађарске (641.2) која је имала сличну [70-77].

Између укупне употребе КВ лијекова и морталитета не постоји јасна корелација. Међутим постоји могућност да разлике у потрошњи унутар подгрупа лијекова могу утицати на морталитет.

Највећа употреба КВ лијекова у 2019.г. припада лијековима за лијечење хипертензије, како у Републици Српској тако и у Србији. Док надаље од Хрватске, преко Словеније, до скандинавских земаља, високу потрошњу исте године имају хиполипемии. Употреба диуретика је мања у поређењу са сусједним земљама и скандинавским земљама, сем Норвешке, од које је употреба већа. Са земљама у окружењу и скандинавским земљама, постојале су сличности и различитости у прописивању. Тако су се у Словенији највише користили лијекови за РАС и антихиперлипемии, као у Хрватској и скандинавским земљама. Са друге стране у суседној Србији највише су употребљавани лијекови за РАС и блокатори калцијумских канала, као у Републици Српској. Такође забиљежене су разлике у прописивању диуретика, који су се највише користили у Хрватској и Данској, те блокатора бета-адренергичких рецептора са највећим прописивањем у Србији и Финској. Затим највећа употреба блокатора калцијумских канала била је у Србији, Финској и Данској, док лијекова за РАС у Србији и Финској, те антихиперлипемика у Словенији, Данској и Норвешкој.

### **6.1.2. Анализа поређења ванболничке употребе и структуре кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету, прописивачка пракса и препоруке смјерница**

#### **6.1.2.1. Лијекови који делују на ренин ангиотензин систем (C09) - ванболничка терапијска пракса**

У већини земаља најзаступљенија подгрупа од свих КВ лијекова су лијекови који делују на РАС. Многе значајне смјернице за лијечење хипертензије дају предност овој подгрупи лијекова, како европске тако и важеће националне смјернице [4, 43-49]. Укупна ванболничка употреба лијекова који делују на РАС током анализираниог периода у Републици Српској, порасла је скоро 4 пута (70.44 ДДД/1000ст/дан-267.11 ДДД/1000ст/дан)

У земљама из окружења и скандинавским земљама, ванболничка потрошња ове подгрупе такође је била већа, и 2019.г. у односу на Републику Српску нижа (Хрватска 206.72 ДДД/1000ст/дан, Словенија 243.7 ДДД/1000ст/дан, Финска 264.3 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 158.77 ДДД/1000ст/дан, Данска 201 ДДД/1000ст/дан), осим у Србији гдје је била виша (366.85 ДДД/1000ст/дан). На велику потрошњу ових лијекова указује њихов удио

употребе у односу на укупну употребу КВ лијекова, изнад 50% (Република Српска, Србија), затим изнад 40% (Хрватска, Словенија, Финска), те удио до 40% (Норвешка, Данска) [70-77].

Код употребе лијекова који дјелују на РАС најзаступљенији били су АСЕ инхибитори као монотерапија, те у комбинацијама, затим ангиотензин II антагонисти као монотерапија, и на четвртом мјесту као комбинације.

#### Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима-монотерапија (C09A)

Ванболничка употреба монотерапије инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕI-монотерапија) у Републици Српској током анализираниог периода порасла је за 3.5 пута (46.69 ДДД/1000ст/дан-165.07 ДДД/1000ст/дан). Иста је била мања у 2019.г. од укупне потрошње у Србији (243.03 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Затим се исте године биљежи већа потрошња АСЕI као монотерапија у Републици Српској у односу на Хрватску (81.34 ДДД/1000ст/дан), Словенију (113.9 ДДД/1000ст/дан) и скандинавске земље (44.50 ДДД/1000ст/дан Норвешка; 91.8 ДДД/1000ст/дан Данска; 103.84 ДДД/1000ст/дан Финска) [70-77].

Најупотребљенија АСЕI-монотерапија током анализираниог периода у Републици Српској био је еналаприл, са порастом од око 2.5 пута (34.27 ДДД/1000ст/дан-90.37 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједе рамиприл са порастом од око 13 пута (3.11 ДДД/1000ст/дан-41.44 ДДД/1000ст/дан), те лизиноприл са повећањем од око 7 пута (2.15 ДДД/1000ст/дан-15.34 ДДД/1000ст/дан).

Од земаља окружења у Србији је структура АСЕI-монотерапија исте године била слична, уз мало другачији распоред и већу потрошњу (рамиприл 115.21 ДДД/1000ст/дан, еналаприл 58.03 ДДД/1000ст/дан, лизиноприл 23.12 ДДД/1000ст/дан). У Хрватској су најпрописиванији били рамиприл (55.14 ДДД/1000ст/дан), лизиноприл (10.97 ДДД/1000ст/дан) и периндоприл (9.75 ДДД/1000ст/дан), док је у Словенији забиљежен обрнут редослијед потрошње без лизиноприла (периндоприл 54.3 ДДД/1000ст/дан, рамиприл 35 ДДД/1000ст/дан). Што се тиче земаља са развијенијом фармакотерапијском праксом, редослијед најзаступљенијих АСЕ инхибитора у облику монотерапије био је као у Србији, али са мањом потрошњом. Најпрописиванији је био рамиприл (30.22 ДДД/1000ст/дан Норвешка, 73.49 ДДД/1000ст/дан Финска), затим еналаприл (9.87

ДДД/1000ст/дан Норвешка, 22.02 ДДД/1000ст/дан Финска), те лизиноприл (3.63 ДДД/1000ст/дан Финска, 4.19 ДДД/1000ст/дан Норвешка) [70-77].

Ови лијекови су еквивалентни у погледу дјелотворности, једноставности и подношљивости, и представљају први избор за пацијенте са хипертензијом и дијабетесом, јер спријечавају ефекат дијабетичке нефропатије. Међутим избор терапије мора бити прилагођен сваком болеснику понаособ. Исто тако због доказа о ефикасности, сигурности и приступачности, еналаприл је уврштен на листу есенцијалних лијекова СЗО. АСЕI-монотерапија према клиничким водичима јасно је индикована за лијечење хипертензије, редукцију прогресије срчане инсуфицијенције, код секундарне превенције инфаркта миокарда, те превенције ангине пекторис и цереброваскуларног инзулта. Контраиндиковани су у трудноћи, и савјетује се велики опрез употребе код болесника са проблемима реналне функције или периферних васкуларних обољења. Три АСЕ инхибитора-монотерапија (еналаприл, рамиприл, квинаприл) налазе се на А листи лијекова, а који се издају на рецепт ФЗОРС и узимају удобно једном дневно, са изузетком еналаприла (два пута дневно) и каптоприла (2-3 пута дневно), док се четири (лизиноприл, фосиноприл, каптоприл, трандолаприл), уз доплату пацијената налазе на В листи. Сходно сличности према ефикасности и сигурности, најупотребљенији АСЕ инхибитори-монотерапија управо су били са листе А, јер пацијенти не партиципирају у трошковима. Овакав приступ терапији је фармакотерапијски прихватљив [4, 43-46, 78, 79].

#### Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима-комбинације (C09B)

Употреба инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима у комбинацијама (АСЕI-комбинације) са другим лијековима, у оквиру потрошње КВ лијекова из подгрупе C09 на територији Републике Српске, порасла је током анализираних периода нешто више од 3 пута (23.11 ДДД/1000ст/дан-75.40 ДДД/1000ст/дан).

Укупна употреба АСЕ инхибитора-комбинације у 2019.г. била је већа од потрошње у Словенији и скандинавским земљама, а мања у односу на Србију и Хрватску. Комбинације АСЕ инхибитора са диуретицима у Републици Српској чиниле су највећи дио потрошње, са смањењем удјела (100%- 94.32%), у односу на укупну количину тих прописаних лијекова. У 2014.г. први пут се биљежи занемарљива употреба комбинација АСЕ инхибитора и



блокатора калцијумских канала, са растом удјела до 2.88% у 2019.г. Затим АСЕ инхибитори и друге комбинације појављују се 2017.г., и расту са удјелом потрошње до 2.80% у 2019.г.

У Србији је комбинација АСЕ инхибитора са диуретицима исте године такође била најзаступљенија, са удјелом од око 80% (68.65 ДДД/1000ст/дан), у односу на укупну потрошњу АСЕ инхибитора-комбинације (86.83 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједе комбинације АСЕ инхибитора и блокатора калцијумских канала (9.21 ДДД/1000ст/дан), те АСЕ инхибитори и друге комбинације (8.97 ДДД/1000ст/дан). Земље окружења су такође биле највећи удео потрошње комбинација АСЕ инхибитора са диуретицима, од Хрватске 52% (87.23 ДДД/1000ст/дан) до Словеније 60% (67.8 ДДД/1000ст/дан). Потом Хрватска прати исти тренд, од најпрописиванијих комбинација АСЕ инхибитора и диуретика (45.35 ДДД/1000ст/дан), затим АСЕ инхибитори и блокатори калцијумских канала (27.95 ДДД/1000ст/дан), те АСЕ инхибитори и друге комбинације (13.92 ДДД/1000ст/дан). Словенија са мањом потрошњом прати редослијед употребе, са комбинацијама АСЕ инхибитора и диуретика (40.1 ДДД/1000ст/дан), затим АСЕ инхибитора и блокатора калцијумских канала (16.5 ДДД/1000ст/дан), те АСЕ инхибитора и других комбинација (11.1 ДДД/1000ст/дан). Што се тиче скандинавских земаља, Финска је 2019.г. имала већу потрошњу АСЕИ-комбинације (11.55 ДДД/1000ст/дан), у односу на Данску (10.6 ДДД/1000ст/дан) и Норвешку (4.58 ДДД/1000ст/дан). Евидентирана потрошња исте године била је око 6.5 пута мања у односу на потрошњу у Републици Српској [70-77].

Најупотребљенија комбинација АСЕИ са диуретицима била је еналаприл са хидрохлоротиазидом, који се налази на А листи, док су лизиноприл-хцтз, квинаприл-хцтз, рамиприл-хцтз, фосиноприл-хцтз и амлодипин-рамиприл били на В листи (пацијент партиципира пола) [80]. Ниска потрошња скупљих комбинација као што су фосиноприл-хцтз и амлодипин-рамиприл на територији Републике Српске у датом периоду, указује на рационалност прописивања. Такође забиљежена велика употреба АСЕИ-комбинације у Републици Српској, у складу је са морбидитетном статистиком и препорукама клиничких водича. Код пацијената код којих није могуће контролисати артеријску хипертензију са једним лијеком, неопходна је комбинација најмање два лијека [81, 82].

### Антагонисти ангиотензин II рецептора-монотерапија (C09C)

Укупна ванболничка употреба антагониста ангиотензин II рецептора као монотерапија (АТ II антагонисти-монотерапија) повећана је више од 39 пута на територији РС у посматраном периоду (0.36 ДДД/1000ст/дан-14.08 ДДД/1000ст/дан).

У 2019.г. потрошња је била осјетно већа у Србији (22.10 ДДД/1000ст/дан), затим у Хрватској (18.38 ДДД/1000ст/дан), те скоро 3 пута већа у Словенији (38.4 ДДД/1000ст/дан). Исте године биљежи се далеко већа употреба АТ II антагонисти-монотерапија у скандинавским земљама, чак 5-8 пута (Норвешка 68.88 ДДД/1000ст/дан, Данска 81.5 ДДД/1000ст/дан, Финска 115.66 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

За пацијенте који треба да престану са АСЕ инхибиторима због сувог и надражајног кашља, АТ II антагонисти су у већини националних и међународних смјерница за хипертензију препорука другог избора. Учесталост кашља изазваног АСЕ инхибиторима у студијама била је мања од 10%. АСЕ инхибитори или АТ II антагонисти били су пожељна препорука у терапији хипертензије код пацијената млађих од 55 година, због њиховог вишег нивоа ренина у плазми. Са аспекта комплијансе и антихипертензивних лијекова, доказано је да АТ II антагонисти имају предност [83, 84, 85].

Међутим због високе цијене ФЗОРС ограничава њихову употребу само на пацијенте који не подносе АСЕ инхибиторе, а по препоруци интернисте. Јасно произилази да цијене лијекова утичу на љекаре код избора одређених лијекова, што је доказано у појединим земљама средње и источне Европе [86].

Најпрописиванији АТ II антагониста-монотерапија у Републици Српској током анализираног периода био је лосартан (0.35 ДДД/1000ст/дан-7.03 ДДД/1000ст/дан). Као једини представник на листи лијекова ФЗОРС до 2015.г., имао је доминантан удио потрошње од преко 90%. Исте године са доласком ирбесартана на листу лијекова, удио потрошње лосартана пада а ирбесартана расте. У 2019.г. удио употребе потрошње лосартана се смањио на 49.93%, док се ирбесартана повећао на 38.86% (5.19 ДДД/1000ст/дан). Лосартан је најјефтинији лијек из ове подгрупе, који је до 2015.г. био на листи лијекова ФЗОРС. Између појединих лијекова АТ II антагониста-монотерапија нема битнијих терапијских разлика, те се избор може сматрати фармакоекономски оправданим.

У Србији 2019.г. најупотребљенији представник АТ II антагониста-монотерапија такође је био лосартан (10.39 ДДД/1000ст/дан), док је други био телмисартан (5.79 ДДД/1000ст/дан). Истовремено у сусједној Хрватској исте године највише је кориштен валсартан (8.55 ДДД/1000ст/дан), те затим лосартан (7.42 ДДД/1000ст/дан). Што се тиче потрошње у скандинавским земљама, у Финској је 2019.г. прво мјесто заузимао лосартан (47.21 ДДД/1000ст/дан), а друго кандесартан (43.16 ДДД/1000ст/дан), док је у Норвешкој забиљежена обрнута ситуација (кандесартан 37.10 ДДД/1000ст/дан, лосартан 15.52 ДДД/1000ст/дан). У свим поменутиим земљама употреба ирбесартана у односу на укупну потрошњу АТ II антагониста-монотерапија била је ниска или симболична (Србија < 10%, Норвешка < 5%, Хрватска < 1% ), док у Финској није ни забиљежена [70-77].

Као први орално активни и дугоделујући лијек ове класе на тржишту, лосартан се широко користи. У ранијим клиничким испитивањима, лосартан се боље толерише од других антихипертензивних лијекова [87-89].

Значајније присуство кандесартана у земљама са развијенијом фармакотерапијском праксом у односу на Републику Српску, последица је бољих фармакокинетичких карактеристика овог новијег АТ II антагонисте. Веће прописивање скупљег ирбесартана код нас у односу на јефтиније валсартан и телмисартан, није са те стране фармакоекономски оправдано. Међутим, у Републици Српској валсартан и кандесартан нису били на листи лијекова ФЗОРС, што је вјероватно утицало на њихово прописивање, а такође и што су лосартан и валсартан препорука клиничког водича [4].

#### Антагонисти ангиотензин II рецептора-комбинације (C09D)

Потрошња ангиотензин II рецептора у комбинацијама (АТ II антагонисти-комбинације) на територији Републике Српске током посматраног периода повећана је скоро 45 пута (0.28 ДДД/1000ст/дан-12.56 ДДД/1000ст/дан). Према поређењу употребе лијекова АТ II антагонисти комбинације са монотерапијом, у просјеку за све дате године удјели потрошње у односу на укупну потрошњу лијекова који дјелују на РАС био је сличан (монотерапија 2.86%, комбинације 2.73%). Код ове групе лијекова фиксна комбинација са диуретцима је имала доминантну потрошњу за све године. Све до 2018.г. чинили су 100% од укупног удјела употребе. Појављивањем у 2018.г. комбинације са блокаторима калцијум канала остварују мањи удио са само 0.78% (0.10 ДДД/1000ст/дан), те нешто већи у наредној 2019.г.

од 2.71% (0.34 ДДД/1000ст/дан). Од комбинација АТ II антагониста са диуретикима најчешће употребљаван био је лосартан са хидрохлоротиазидом, уз смањење удјела потрошње током посматраног периода са 100% (0.28 ДДД/1000/дан) на 55.57% (6.98 ДДД/1000/дан). Затим слиједи ирбесартан са хидрохлоротиазидом, који од тренутка уврштења на листу лијекова 2015.г. до 2019.г. многоструко расте са потрошњом (0.15 ДДД/1000/дан-4.30 ДДД/1000ст/дан). Најјефтинији у овој групи лијекова био је лосартан-хцтз, који је све до 2015. г. био на листи лијекова ФЗОРС. С обзиром да немамо битне терапијске разлике између појединих АТ II антагониста, избор се може сматрати фармакоекономски оправданим.

Потрошња ове подгрупе лијекова (C09D) у земљама из окружења 2019.г. била је до дупло већа (Србија 14.89 ДДД/1000ст/дан, Хрватска 19.77 ДДД/1000ст/дан, Словенија 23.6 ДДД/1000ст/дан). Надаље у скандинавским земљама биљежи се још већи удео употребе ове подгрупе (12.58%-25.70%) у односу на укупну потрошњу, односно изражено у ДДД/1000ст/дан (Финска 33.26, Норвешка 40.81) [70-77].

У развијенијим земљама много се више користе фиксне комбинације антихипертензивних лијекова, посебно оних који садрже компоненту која дјелује на РАС. Према смјерницама ESH/ESC из 2009.г. које су обновљене 2013.г., медикаментозни третман хипертензије, уз промјену животног стила, можемо започети и одржавати монотерапијом или комбинацијом антихипертензива [4, 44, 45, 89-91].

Према смјерницама преферирани избор терапије два лијека јесу комбинације лијекова који дјелују на РАС (ACEI или ARB) са ССВ или диуретиком. Код потребе за алтернативом (индикација за ВВ код ангине, стања након инфаркта миокарда, срчана инсуфицијенција, контрола срчане фреквенце) препоруке су комбинације бета блокатора са диуретиком или другим преферираним лијеком [92]. Што се тиче најчешће фиксне комбинације три лијека, у употреби од 2017.г. је амлодипин + индапамид + периндоприл.

Као терапија првог избора за пацијенте са хипертензијом 2. и 3. степена, те високим или веома високим КВ ризиком уз благо повишене вриједности артеријског притиска, препоручује се фиксна комбинација антихипертензивних лијекова. За вријеме дуготрајнијег лијечења пацијенти постижу значајно бољу адхеренцију употребом фиксних комбинација антихипертензивних лијекова. Истраживања су показала да се адхеренција (придржавање

љекарских упута и сарадња, а у вези са редовношћу узимања лијекова) креће од око 84% са једном, 59% са две, до само 26% са четири таблете. То недвосмислено указује на предност фиксних комбинација, на шта се посебно ставља акценат у европским смјерницама. Мада треба нагласити да су нежељене реакције лијекова најважнији узрок неприхватања терапије односно несарадње од стране пацијента. Лијекови нису једнаки у погледу нежељених реакција и штетних дјеловања. Према студији спроведеној на 21.723 пацијената, послје годину дана лијечења најбоља сарадња забиљежена је са АТ II антагонистима (64%), затим са АСЕ инхибиторима (58%), те блокаторима калцијумских канала (50%). Лошија сарадња била је са бета-адренергичким блокаторима (43%), те са диуретцима (38%). Надаље уколико се користе ниже дозе лијекова у фиксној комбинацији, претпоставка је да ће нежељени ефекти бити ријеђи. Чињеница је да код свих антихипертензива, осим инхибитора РАС, нежељени ефекти зависе од дозе. Сходно томе, препоручује се употреба ниже дозе комбинације два лијека, која треба еквивалентно да снизи крвни притисак као пуна доза сваког лијека, а без нежељених ефеката проузрокавих било којим од лијекова. Такође предност фиксних комбинација је да дејство једног лијека може у одређеним ситуацијама да смањи број нежељених ефеката другог лијека, са којим је у фиксној комбинацији [44, 45, 90-92].

Као примјер ту је комбинација блокатора калцијумских канала са РАС инхибитором. ASCOT и VALUE студије су показале да је едем скочног зглоба главни нежељени ефекат који умањује употребу дихидропиридин калцијум антагониста. Са друге стране бројна друга истраживања су потврдила да истовремена употреба РАС инхибитора значајно смањује овај нежељени ефекат [93-96].

Све поменуто оправдава далеко већу потрошњу фиксних комбинација антихипертензивних лијекова у развијеним земљама, посебно комбинација које укључују РАС инхибиторе.

### **6.1.2.2. Блокатори калцијумских канала (C08)-ванболничка терапијска пракса**

Блокатори калцијумских канала у складу су са тренутним водичима, као значајна група за лијечење артеријске хипертензије, а посебно код старијих особа. Такође се користе у

лијечењу ангине пекторис (замјена бета-адренергичким блокаторима) и атријалне фибрилације (верапамил, дилтиазем-нехидропиридински блокатори) [5, 97, 98].

Укупна ванболничка употреба подгрупе блокатора калцијумских канала у односу на потрошњу КВ лијекова (АТС С), је 2019.г. била на другом мјесту у Републици Српској и Србији, док на трећем у Хрватској, Словенији, Финској, Данској и Норвешкој. Прописана количина ових лијекова исте године била је нижа у Републици Српској (72.30 ДДД/1000ст/дан) у односу на Србију (109.47 ДДД/1000ст/дан), Финску (95.51 ДДД/1000ст/дан) и Данску (94.6 ДДД/1000ст/дан). Са друге стране ова потрошња у Републици Српској 2019.г. била је већа у односу на Хрватску (66.39 ДДД/1000ст/дан), Словенију (54.7 ДДД/1000ст/дан) и Норвешку (61.57 ДДД/1000ст/дан). Што се тиче удјела потрошње подгрупе С08 у односу на укупну употребу КВ лијекова, тренд је исти у поређењу са земљама из окружења и скандинавским земљама (Република Српска 14.82%, Србија 14.92%, Финска 15.25%, Данска 15.84%, Хрватска 13.22%, Словенија 9.80%, Норвешка 13.80%) [70-77].

Код ове подгрупе лијекова најупотребљенији су били деривати дихидропиридина, затим деривати фенилалкиламина, те деривати бензодиазепина.

#### Блокатори калцијумских канала - дихидропиридини (С08С)

Укупна ванболничка употреба дихидропиридинских блокатора калцијумских канала на територији Републике Српске у посматраном периоду повећана је 2.5 пута (27.84 ДДД/1000ст/дан-69.91 ДДД/1000ст/дан). Од ових лијекова, амлодипин је био доминантно на првом мјесту по потрошњи, са повећањем од 2 пута (25.21 ДДД/1000ст/дан-51.92 ДДД/1000ст/дан). Такође по својој потрошњи у КМ био је током све три анализирани године (2013., 2016., 2019) високо на другом мјесту, у односу на потрошњу свих лијекова за КВ болести у Републици Српској.

Иста ситуација биљежи се код неких сусјета и скандинавских земаља, гдје амлодипин такође заузима друго мјесто у односу на укупну потрошњу (Србија 73.11 ДДД/1000ст/дан, Финска 66.49 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 37.12 ДДД/1000ст/дан). Међутим у односу на укупну потрошњу КВ лијекова исте године амлодипин је био трећи у Хрватској (40.07 ДДД/1000ст/дан), док тек на седмом мјесту у Словенији (21.80 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Велика употреба амлодипина није неоправдана. Дугодјелујући антагонисти калцијумских канала имају добру подношљивост и адхеренцију са пацијентима [92, 99].

Амлодипин као дугодјелујући дихидропиридин са дугим полувременом елиминације (30-50 сати) узима се једном дневно, што засигурно утиче на бољу адхеренцију. Такође је доказано да он равномјерно контролише крвни притисак, чиме превенира настанак великих КВ догађаја и крајње оштећење органа. Амлодипин у клиничким дозама не показује негативан инотропни ефекат, док други лијекови из ове групе имају мање изражено негативно инотропно дејство. Нежељени ефекти су ријетки, са евентуалном појавом едема скочног зглоба [100, 101].

Сходно свему поменутом, амлодипин је најпрописиванији лијек из ове подгрупе у свијету. Налази се на листи лијекова ФЗОРС од 2013.г. (В листа), те је након нифедипин ретард најјефтинији лијек у овој подгрупи. Стога се избор може сматрати оправданим како са аспекта његове доминантне употребе, тако и фармакоекономски.

Затим биљежимо употребу нифедипина, са смањењем потрошње током посматраног периода за скоро 1.8 пута (2.13 ДДД/1000ст/дан-1.19 ДДД/1000ст/дан). Он је до 2014.г. заузимао друго мјесто по потрошњи, да би се наредне године са њим изједначио лерканидипин. Са доласком на листу лијекова у 2016.г. (В листа), лерканидипин преузима друго мјесто, те према крају анализирног периода скаче више од дупло са потрошњом (7.10 ДДД/1000ст/дан у 2016.г.-15.50 ДДД/1000ст/дан у 2019.г.).

У другим земљама са којима се пореди потрошња, лерканидипин је 2019.г. такође био на другом мјесту (Србија 22.64 ДДД/1000ст/дан, Хрватска 10.89 ДДД/1000ст/дан, Финска 18.21 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 12.95 ДДД/1000ст/дан). Нифедипин је као код нас у појединим земљама забиљежио мању употребу (Хрватска 1.57 ДДД/1000ст/дан, Финска 1.02 ДДД/1000ст/дан), док је у другим имао нешто већу потрошњу (Србија 4.94 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 5.77 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

У Републици Српској се из ове подгрупе на листи лијекова такође налази нифедипин ретард (А листа), те лацидипин (В листа). Употреба нифедипина ретард, као дугодјелујућег дихидропиридина и најјефтинијег лијека из ове подгрупе, је оправдана. Даје се предност лијековима дужег дјеловања [5].

### Селективни блокатори калцијумских канала са директним дејством на срце (C08D)

Ванболничка употреба лијекова C08D подгрупе биљежи пад удјела потрошње током анализираниог периода за 2.5 пута (8.81%-3.42%). Истовремено потрошња изражена у ДДД/1000ст/дан симболично се смањила (2.69-2.39).

Потрошња C09D подгрупе у 2019.г. у односу на Републику Српску, била је нешто већа у Србији (3.93 ДДД/1000ст/дан) и Хрватској (3.29 ДДД/1000ст/дан), док је била мања у Словенији (1.1 ДДД/1000ст/дан) и скандинавским земљама (Финска 1.46 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 2.14 ДДД/1000ст/дан, Данска 2.6 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Од лијекова биљежи се потрошња дилтиазема и верапамила. У Републици Српској је по употреби на првом мјесту био верапамил, са благим падом потрошње током датог периода (2.36 ДДД/1000ст/дан-2 ДДД/1000ст/дан). Иза њега слиједи дилтиазем, који уз мање осцилације остварује минималан раст потрошње (0.33 ДДД/1000ст/дан-0.39 ДДД/1000ст/дан).

Исти тренд потрошње ове подгрупе биљежимо у Србији, Хрватској, Словенији и Норвешкој. Употреба ових лијекова у односу на потрошњу Републике Српске 2019.г. била је већа у Србији (верапамил 2.36 ДДД/1000ст/дан, дилтиазем 1.57 ДДД/1000ст/дан), док мања у Хрватској (верапамил 1.43 ДДД/1000ст/дан, дилтиазем 0.14 ДДД/1000ст/дан). У Норвешкој верапамил је имао мању потрошњу (1.56 ДДД/1000ст/дан), а дилтиазем већу потрошњу (0.58 ДДД/1000ст/дан). Код Финске, уз мању употребу оба лијека, биљежи се обрнут редослијед најпрописиванијих уз скоро подједнаку потрошњу (дилтиазем 0.75 ДДД/1000ст/дан, верапамил 0.72 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Дилтиазем је лијек сличан верапамилу, с тим да ријеђе доводи до депресије миокарда. Показује бољу адхеренцију са комфорнијим дозирањем 1-2 пута дневно, за разлику од верапамила који се узима 1-3 пута дневно. Код кориштења дилтиазема у терапији хипертензије треба бити обазрив, због ризика од абнормалне проводљивости импулса и брадикардије, посебно када се комбинује са бета-адренергичким блокатором. Међутим дилтиазем има ниски профил појаве нежељених ефеката, негативно инотропно и вазодилататорно дејство, те успорава синоатријално окидање и спровођење кроз атриовентрикуларни чвор [102].



Верапамил има широк спектар одобрених индикација, укључујући све врсте ангине, суправентрикуларну тахикардију и хипертензију. Такође има добру безбједност, али уз ризик од развоја срчаног блока, брадикардије и срчане инсуфицијенције. Због тога се верапамил не смије комбиновати са бета-адренергичким блокаторима. Верапамил проузрокује мање васкуларних нежељених ефеката, али може изазвати озбиљну опстипацију, посебно код старијих особа гдје је повећан ризик од интеракција лијекова. Предност у погледу нежељених ефеката је на страни дилтиазема, док са фармакокономског аспекта предност има верапамил. У терапијским дозама верапамил има израженије вазодилаторно дејство од дилтиазема, као и боље ефекте на срчану спроводљивост и контрактилност [4, 5, 7].

Уз нижу цијену коштања, верапамил се налази се на А листи ФЗОРС, док се дилтиазем налази на В листи. Због могућих контраиндикација на верапамил и дилтиазем, неопходан је посебан опрез на тој терапији код старијих пацијената са повећаним ризиком од болести синусног чвора, синоатријалног или атриовентрикуларног блока, јер могу изазвати брадикардију. Такође их не треба користити код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом или систолном дисфункцијом [103-105].

Може се констатовати да је доминантна употреба дихидропиридинских калцијум блокатора на територији Републике Српске оправдана.

### **6.1.2.3. Блокатори бета-адренергичких рецептора (C07)-ванболничка терапијска пракса**

Укупна ванболничка употреба бета-адренергичких блокатора (BB) у Републици Српској биљежи раст потрошње 3.5 пута током анализираниог периода (11.91 ДДД/1000ст/дан- 41.92 ДДД/1000ст/дан). Истовремено са растом потрошње са четвртог мјеста прелазе на високо треће.

Употреба ове подгрупе лијекова у Србији 2019.г., са трећим мјестом по удјелу у укупној потрошњи KB лијекова, била је више него дупло већа (91.04 ДДД/1000ст/дан). Потрошња BB у 2019.г. такође је била већа у Словенији (44.6 ДДД/1000ст/дан) и Финској (64.37 ДДД/1000ст/дан), заузимајући четврто мјесто по удјелу. У Хрватској (46.03 ДДД/1000ст/дан) и Данској (94.6 ДДД/1000ст/дан) ова подгрупа лијекова налази се на петом

мјесту по удјелу потрошње, са већом употребом у односу на Републику Српску. Изненађујућа нижа употреба забиљежена је исте године у Норвешкој (33.84 ДДД/1000ст/дан), са четвртим мјестом по удјелу потрошње. Према удјелу у односу на укупну потрошњу КВ лијекова, употреба ове подгрупе лијекова 2019.г. била је у Републици Српској (8.60%) слична употреби у Хрватској (9.16%) и Словенији (7.98%), затим мања него у Србији (12.41%) и Финској (10.28%), те већа него у Данској (5.73%) и Норвешкој (7.59%) [70-77].

Према ESH/ESC смјерницама из 2009.г. које су обновљене 2013.г., ВВ се препоручују као антихипертензивна терапија у монотерапији или комбинацијама. Многа истраживања су доказала да ВВ немају посебну предност као први избор код третмана хипертензије, у поређењу са плацебом или другим антихипертензивима. Са друге стране британске смјернице су ВВ код терапије хипертензије помјерили са првог избора на четврти. Новије NICE смјернице тврде да ВВ не требају бити иницијална антихипертензивна терапија, међутим лијекови су избора код млађих хипертензивних пацијената, као и оних гдје су АСЕ инхибитори и АТ II антагонисти контраиндиковани. Такође ВВ су лијекови избора код пацијената који имају ангину пекторис, или су имали инфаркт миокарда. Они су најдјелотворнији антиангинални лијекови, са око 80% пацијената са добром адхеренцијом. Контраиндиковани су код опструктивне болести плућа, пацијената са атриовентрикуларним блоком или са синдромом синусног чвора. Према нашим смјерницама препоручени су у терапији атријалне фибрилације [44, 45, 47, 49, 106, 107].

У овој подгрупи највише су кориштени селективни бета-адренергички блокатори, затим алфа- и бета-адренергички блокатори, те неселективни бета-адренергички блокатори, а најмање селективни бета-адренергички блокатори у комбинацији са тиазидима. Што се тиче употребе код других земаља са којима се врши поређење, сви су имали највећу потрошњу селективних ВВ, док је само у Норвешкој забиљежен исти тренд као у Републици Српској.

#### Селективни бета-адренергички блокатори (C07AB)

Ванболничка употреба селективних ВВ током анализираног периода на територији Републике Српске повећала се 4 пута (9.19 ДДД/1000ст/дан-36.54 ДДД/1000ст/дан). Најзаступљенији лијек до 2017.г. био је метопролол, са растом током једанаестогодишњег периода више од 2 пута (5.90 ДДД/1000ст/дан-13.26 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи

бисопролол, који у 2013.г. са трећег мјеста прелази на друго и у 2018.г. преузима прво мјесто, и расте многоструко према крају истраживања (0.33 ДДД/1000ст/дан-15.74 ДДД/1000ст/дан).

У већини поређених земаља употреба селективних ВВ у 2019.г. била је до душло већа (Србија 80.53 ДДД/1000ст/дан, Хрватска 40.46 ДДД/1000ст/дан, Финска 54.69 ДДД/1000ст/дан), скоро иста (Словенија 36.8 ДДД/1000ст/дан) или чак мања (Норвешка 29.39 ДДД/1000ст/дан), у односу на потрошњу у Републици Српској. Као први представник ове групе лијекова углавном се код тих земаља биљежио бисопролол, са до 2.5 већом потрошњом (Србија 38.16 ДДД/1000ст/дан, Хрватска 19.01 ДДД/1000ст/дан, Словенија 24.8 ДДД/1000ст/дан, Финска 39.56 ДДД/1000ст/дан). У Норвешкој на првом мјесту са 1.5 већом потрошњом него у Републици Српској био је метопролол (23.42 ДДД/1000ст/дан), док је на другом мјесту са 5 пута мањом потрошњом био бисопролол (3.21 ДДД/1000ст/дан). Метопролол је по потрошњи исте године био на другом мјесту у Финској (10.03 ДДД/1000ст/дан), док на трећем мјесту у Србији (14.73 ДДД/1000ст/дан). У сусједним земљама на другом мјесту по потрошњи био је небиволол (Србија 25.73 ДДД/1000ст/дан, Хрватска 16.22 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Небиволол се по потрошњи у Републици Српској повећао током анализираног периода за више од 22 пута (0.25 ДДД/1000ст/дан-5.63 ДДД/1000ст/дан). Он у 2017.г. са четвртог мјеста прелази на треће, мијењајући дотадашњи атенолол. Пад атенолола са трећег на четврто мјесто праћен је смањењем потрошње током посматраног периода (2.71 ДДД/1000ст/дан-1.91 ДДД/1000ст/дан).

У земљама из окружења и појединим скандинавским земљама атенолол је 2019.г. заузимао треће мјесто по потрошњи (Хрватска 4.29 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 2.74 ДДД/1000ст/дан, Финска 1.83 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Селективни ВВ имају предност са аспекта нежељених ефеката у односу на неселективне ВВ, што је између осталог допринијело њиховој највећој потрошњи у подгрупи бета-адренергичких блокатора. Разлог веће употребе метопролола до 2017.г. (у неким земљама и касније), без обзира на некомфорност дозирања (2-3 пута дневно), налази се у чињеници да је он највише проучавани ВВ. Постоје јасни докази његовог утицаја на смањење морбидитета и морталитета код пацијената са хипертензијом, исхемијском болешћу срца и

конгестивном срчаном инсуфицијенцијом. Атенолол као хидросолублини ВВ, се за разлику од липосолубилних излучује путем бубрега, те има стабилне концентрације у плазми и не пролази хематоенцефалну баријеру. Резултат тога је изостајање нежељених ефеката од стране централног нервног система (несаница, ноћне море). Због комфорог узимања једанпут дневно, има добру адхеренцију са пацијентима [4, 6, 7, 108].

Сходно свим добрим особинама метопролола и атенолола, као и најповољнију цијену коштања, њихова широка употреба је оправдана. На подручју Републике Српске метопролол је био међу првих десет најчешће прописаних лијекова за лијечење КВБ у цијелом анализираном периоду. Што се тиче атенолола и бисопролола, мада показују одређене фармакокинетичке различитости, имају веома сличне ефекте и дозирају се једном дневно [109].

Бисопролол се до 2017.г. налазио унутар 15 најпрописанијих лијекова, док након те године улази у првих 10. На листи лијекова ФЗОРС налазе се метопролол и бисопролол (В листа), док се атенолол налази на А листи (пацијент не партиципира). Стога је у подгрупи селективних бета-адренергичких блокатора прописивање скупљих лијекова (бисопролол, метопролол) упитно оправдано, док са стране праћења тренда потрошње савременијих земаља усклађено.

#### Алфа- и бета-адренергички блокатори (C07AG)

Ванболничка употреба алфа- и бета-адренергичких блокатора представљена је искључиво потрошњом карведилола. Он се на територији Републике Српске током анализираног периода повећао за више од 1.5 пута (1.91 ДДД/1000ст/дан-3.22 ДДД/1000ст/дан).

Употреба карведилола у Републици Српској 2019.г. била је већа од укупне потрошње у Србији (2.32 ДДД/1000ст/дан), Хрватској (1.88 ДДД/1000ст/дан), Финској (2.05 ДДД/1000ст/дан) и Норвешкој (2.38 ДДД/1000 ст/дан), а нижа од потрошње у Словенији (4.9 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Карведилол је вазодилаторни бета-адренергички блокатор треће генерације, који блокира алфа-1 рецепторе. За разлику од неких ограничења традиционалних ВВ, он смањује централни пулсни притисак и крутост аорте боље него атенолол и метопролол, те утиче на инсулинску сензитивност мање него метопролол. Такође карведилол се може користити као кардиопротективни лијек, и има антиоксидативне карактеристике. Према резултатима из

СОМЕТ студије, предност у лијечењу хроничне срчане инсуфицијенције треба дати карведилолу у односу на метопролол [110, 111].

Налази се на В листи ФЗОРС, као дупло скупљи лијек у односу на селективне ВВ (метопролол, бисопролол). Сходно наведеном мања употреба је оправдана.

#### Неселективни бета-адренергички блокатори (C07AA)

Ванболничка потрошња неселективних бета-адренергичких блокатора у Републици Српској током анализираниог периода порасла је скоро 2 пута (0.81 ДДД/1000ст/дан-1.58 ДДД/1000ст/дан).

Употреба у Републици Српској 2019.г. била је већа од потрошње у суседној Хрватској (0.93 ДДД/1000ст/дан), Словенији (1.3 ДДД/1000ст/дан) и Норвешкој (1.36 ДДД/1000ст/дан), а мања од укупне потрошње у Србији (2.94 ДДД/1000ст/дан) и Финској (2.73 ДДД/1000ст/дан) [70-77]. Неселективне бета-адренергичке блокаторе су представљали пропранолол и занемарљиво соталол. Употреба пропранолола у Републици Српској током једанаестогодишњег истраживања повећана је више од 1.5 пута (0.77 ДДД/1000ст/дан-1.32 ДДД/1000ст/дан). Истовремено се биљежи смањење удјела за 2 пута (6.47%-3.15%), у односу на укупну потрошњу подгрупе C07.

Потрошња пропранолола у 2019.г. била је 3 пута већа него у Хрватској (0.45 ДДД/1000ст/дан) и 1.5 пута већа него у Норвешкој (0.84 ДДД/1000ст/дан). Исте године била је 1.5 пута мања од потрошње у Србији (2.39 ДДД/1000ст/дан) и Финској (2.23 ДДД/1000ст/дан). Потрошња соталолола у Републици Српској током посматраног периода била је ниска (0.04 ДДД/1000ст/дан-0.26 ДДД/1000ст/дан), као у другим земљама (Србија 0.55 ДДД/1000ст/дан, Хрватска 0.48 ДДД/1000ст/дан, Финска 0.49 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 0.51 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Пропранолол је неселективан бета-адренергички блокатор прве генерације, који је кратког дејства и треба се дозирати 2-4 пута дневно. Не препоручује се у терапији срчане инсуфицијенције, јер није анализиран код ове индикације. Велики број пацијената добро реагује на пропранолол. Због своје липофилности доводи до веће учесталости нежељених ефеката од стране централног нервног система (несаница, море у сновима) [4, 6, 7]. Јефтин је, лако доступан и налази се на А листи лијекова ФЗОРС.

Соталол има карактеристике антиаритмика III групе, и продужава трајање акционог потенцијала. Индикације су суправентрикуларне и вентрикуларне аритмије. Препоручује се опрез због могућности развоја „torsade de pointes“, код пацијената који имају склоност. Неселективни блокатори имају највише нежељених ефеката и контраиндиковани су код пацијената који пате од астме или дијабетес мелитуса. Сходно наведеном немају велику употребу.

#### Селективни бета-адренергички блокатори у комбинацијама са тиазидима (C07BB)

Као најмања употреба у подгрупи C07, ванболничка потрошња селективних бета-адренергичких блокатора у комбинацијама са тиазидима на територији Републике Српске у посматраном периоду представљена је комбинацијом бисопролола са хидрохлоротиазидом и небиволола са хидрохлотиазидом. Од појављивања на тржишту у 2011.г. односно у 2012.г., примјетљивија потрошња ових лијекова биљежи се од 2016.г. (бисопролол-хцтз 0.1 ДДД/1000ст/дан, небиволол-хцтз 0.18 ДДД/1000ст/дан). Потом бисопролол-хцтз уз мање осцилације потрошње долази до тренутка да је у 2019.г. без употребе. Са друге стране небиволол-хцтз, као најпрописиванији селективни BB у комбинацијама са тиазидима, према крају истраживања (2019.г.) више него утростручава своју потрошњу (0.58 ДДД/1000ст/дан).

Слична потрошња селективних бета-адренергичких блокатора у комбинацијама са тиазидима у 2019.г. забиљежена је у Норвешкој (бисопролол-хцтз 0.53 ДДД/1000ст/дан). Ове комбинације имале су далеко већу потрошњу у суседној Србији (бисопролол-хцтз 4.13 ДДД/1000ст/дан, небиволол-хцтз 0.85 ДДД/1000ст/дан) и Хрватској (бисопролол-хцтз 1.76 ДДД/1000ст/дан, небиволол-хцтз 0.66 ДДД/1000ст/дан). У Финској најпрописиванији је такође био бисопролол-хцтз (2.74 ДДД/1000ст/дан), док је на другом мјесту био метопролол-хцтз (0.32 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Према новијим смјерницама, пацијенте са хипертензијом прво треба лијечити комбинованом антихипертензивном терапијом. Бенефити ових смјерница јесу да око двије трећине пацијената може да достигне циљне вриједности крвног притиска, уз скраћење времена за постизање истог. Затим што је такође веома значајно да компоненте комбинација имају синергистички ефекат са аспекта снижавања крвног притиска и времена трајања за постизање таквог ефекта. Присутна је мања вјероватноћа нежељених ефеката, услед

употребе мањих доза. Такође повећава се адхеренција терапијског приступа. Сходно поменутом, очекивања за већим прописивањем комбинација бисопролола или небиволола са хидрохлоротиазидом су логична. Тако би и било, да релативно скоро није показано да дуготрајна терапија са бета-адренергичким блокаторима, посебно у комбинацији са тиазидним диуретицима, повећава ризик од дијабетеса. Зато су неке националне смјернице искључиле бета-адренергичке блокаторе из антихипертензивних лијекова прве линије [4, 89, 90, 112]. Наведене тврдње указују на разлог ниске употребе ових лијекова.

#### **6.1.2.4. Диуретици (C03)-ванболничка терапијска пракса**

Ванболничка употреба диуретика у Републици Српској током анализираниог периода се уостручила (11.4 ДДД/1000ст/дан-34.41 ДДД/1000ст/дан). Према укупној употреби КВ лијекова (АТС С) до 2015.г. заузимали су пето мјесто, те исте године растом потрошње прелазе на четврто.

Све земље које су поређене, имале су у 2019.г. већу потрошњу, изузев Норвешке (30.8 ДДД/1000ст/дан), гдје су диуретици били на петом мјесту. На четвртом мјесту по употреби исте године, у Хрватској се биљежи скоро 1.5 пута већа потрошња (49.72 ДДД/1000ст/дан), док у Данској готово 2.5 пута (83.8 ДДД/1000ст/дан). Надаље потрошња диуретика је у Словенији била слична (35.2 ДДД/1000ст/дан), те у Финској за 1.5 пута већа (51.42 ДДД/1000ст/дан), заузимајући истовремено по употреби пето мјесто у групи С. У Србији се исте године ова подгрупа лијекова налази на ниском шестом мјесту употребе, са такође већом потрошњом (42.31 ДДД/1000ст/дан), него у Републици Српској. Удио диуретика у укупно прописаној количини КВ лијекова у Републици Српској 2019.г. износио је 7.06%. Нижи удио забиљежен је у Србији (5.77%), затим у Словенији (6.30%) и Норвешкој (6.91%), а виши у Финској (8.21%) и Хрватској (9.90%), те дупло виши у Данској (14.03%) [70-77].

Тиазидни диуретици су током година у бројним истраживањима, доказани као лијекови избора у терапији благе и умјерене хипертензије, те превенцији КВ морталитета и морбидитета. Сходно да су најјефтинији антихипертензивни лијекови, многи водичи указују да су мале дозе диуретика адекватне као прва линија терапије благе до умјерене некомплицоване хипертензије. Клиничке студије су такође показале добру адхеренцију диуретика од стране пацијената, те предност у лијечењу артеријске хипертензије код

старијих, посебно индапамида код веома старије популације. Тиазидни диуретици су контраиндиковани код болесника који имају дијабетес или гихт. Код пацијената са реналном инсуфицијенцијом препоручују се диуретици Хенлеове петље, као ефикаснија терапија [4, 47, 49, 106, 113].

Према свему наведеном и ниже употребе диуретика, констатује се недовољно прихватање смјерница водича у Републици Српској.

У подгрупи диуретика највећу употребу имали су диуретици Хенлеове петље, затим слаби диуретици-тиазиди, те слаби диуретици-искључујући тиазиде, док су на четвртом мјесту били диуретици који штеде калијум, и на петом комбинације диуретика који штеде калијум са осталим диуретичима. Све подгрупе имале су своје представнике на листи лијекова ФЗОРС, осим слаби диуретици-искључујући тиазиде.

#### Тиазидни диуретици (C03A, C03B)

Од тиазидних диуретика на територији Републике Српске у анализираном периоду, а до 2018.г., забиљежена је највећа употреба хидрохлоротиазида. Његова потрошња уз мање осцилације се током времена више него удуплала (1.42 ДДД/1000ст/дан-3.09 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи индапамид са највећим растом потрошње од преко 8 пута (0.42 ДДД/1000ст/дан-3.40 ДДД/1000ст/дан), преузимајући прво мјесто по употреби у 2019.г. Хлорталидон је све вријеме имао занемарљиву потрошњу.

Слична ситуација била је у Србији 2019.г., са појединачно до 2 пута већом потрошњом (хидрохлоротиазид 5.48 ДДД/1000ст/дан, индапамид 6.91 ДДД/1000ст/дан). У Хрватској је исте године тиазидне диуретике највише представљао индапамид, са више него дупло већом потрошњом (7.53 ДДД/1000ст/дан), док су хидрохлоротиазид и хлорталидон били заступљени у траговима. Словенија је такође у односу на Републику Српску имала више од дупло већу потрошњу свог представника ове подгрупе лијекова (индапамид 7.9 ДДД/1000ст/дан), док употреба тиазидних диуретика (C03A) није забиљежена. Са друге стране у Финској је исте године највише употребљаван хидрохлоротиазид (6.68 ДДД/1000ст/дан, а многоструко више од индапамида (0.48 ДДД/1000ст/дан), док се у Норвешкој биљежи само мања потрошња хидрохлоротиазида (1.65 ДДД/1000ст/дан) [70-77].



Што се тиче ванболничке употребе комбинација тиазидних диуретика са калијумом на територији Републике Српске у датом периоду, биљежи се до 2012.г. и у 2015.г. већа потрошња од индапамида, док је у осталим годинама била мања. Уз истовремено троструко смањење удјела, потрошња уз одређене осцилације током времена остаје скоро иста као на почетку истраживања (1.32 ДДД/1000ст/дан у 2009.г., 1.30 ДДД/1000ст/дан у 2019.г.). Као једини представник била је комбинација метиклотиазида са амилоридом.

У 2019.г., од земаља у поређењу (Србија, Хрватска, Словенија, Финска), једино Норвешка биљежи потрошњу тиазидних диуретика са калијумом (2.66 ДДД/1000ст/дан). Исте године Данска је имала највећу потрошњу тиазидних диуретика (C03A-33.4 ДДД/1000ст/дан), која је била многоструко већа у односу на Републику Српску и остале земље поређења [70-77].

Стандардни представник свих тиазидних диуретика је хидрохлортиазид. Индапамид је диуретик сличан тиазидима и стога је класификован у ову подгрупу, а дозира се једном дневно као и хидрохлортиазид. Поједини бенефити налазе се на страни индапамида, међутим он је скупљи и не налази се на листи лијекова ФЗОРС, док се хидрохлортиазид као референтни лијек налази на А листи. Сходно томе рационалност прописивања диуретика у Републици Српској није у потпуности оправдана, јер се на крају периода истраживања биљежи нешто већа употреба индапамида него хидрохлортиазида. Услед могућности да изазову губитак битних електролита (К, Mg), диуретици узрокују озбиљне нуспојаве (хипокалемија), која ствара предуслове појаве срчаних аритмија, нарочито код терапије дигиталисом. Са нижим дозама хидрохлортиазид постиже свој терапијски ефекат, а уз минимална нежељена дејства (хипокалемија, пораст концентрације мокраћне киселине, глукозе и холестерола). Тиазидни диуретици су недјелотворни код пацијената са реналном инсуфицијенцијом [114, 115].

Комбинација метиклотиазида са амилоридом, као јефтинија фиксна комбинација која се налази на В листи лијекова ФЗОРС, сматра се фармакоекономски оправданом.

#### Диуретици Хенлеове петље (C03C)

Ванболничка употреба диуретика Хенлеове петље на територији Републике Српске повећана је током анализираног периода више од 3.5 пута (5.83 ДДД/1000ст/дан-20.99 ДДД/1000ст/дан). Код ове подгрупе лијекова највише је употребљаван фуросемид, са повећањем потрошње током датог периода преко 3.5 пута (5.53 ДДД/1000ст/дан-20.30

ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи торасемид са повећањем потрошње преко 4 пута (0.17 ДДД/1000ст/дан-0.69 ДДД/1000ст/дан).

У Србији је 2019.г. потрошња ових лијекова била нешто мања (19.97 ДДД/1000ст/дан), а нешто већа у Норвешкој (22.44 ДДД/1000ст/дан) и Словенији (23.2 ДДД/1000ст/дан). Исте године биљежи се до дупло већа потрошња у Хрватској (38.92 ДДД/1000ст/дан) и Финској (35.24 ДДД/1000ст/дан), док више од дупло у Данској (44.2 ДДД/1000ст/дан). Буметанид је константно имао ниску потрошњу до 2018.г., док у 2019.г. није употребљаван. У суседној Хрватској у 2019.г. забиљежен је исти тренд до дупло веће потрошње фуросемида (37.42 ДДД/1000ст/дан) и торасемида (1.5 ДДД/1000ст/дан), те без потрошње буметанида. Исте године у Србији је са мањом потрошњом највише употребљаван фуросемид (16.27 ДДД/1000ст/дан), затим буметанид (1.85 ДДД/1000ст/дан), те са већом потрошњом торасемид (1.41 ДДД/1000ст/дан). Са друге стране, највећу потрошњу у Словенији имао је фуросемид (20.9 ДДД/1000ст/дан), који је био унутар сегмента од десет најупотребљенијих лијекова групе С. Што се тиче скандинавских земаља, једини представник у Финској био је фуросемид, са више од 1.5 пута већом потрошњом (34.93 ДДД/1000ст/дан) него у Републици Српској. Норвешка биљежи многоструко већу потрошњу најупотребљенијег буметанида (11.85 ДДД/1000ст/дан), те скоро дупло мању на другом мјесту фуросемида (10.85 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Од свих диуретици Хенлеове петље имају предност код терапије срчане инсуфицијенције, посебно у случају пацијената са реналном инсуфицијенцијом. Нису лијекови избора у терапији благе и умјерене хипертензије, док су корисни код тврдокорне хипертензије. Фуросемид је најјефтинији лијек ове подгрупе, који се налази на В листи лијекова ФЗОРС. На истој листи налази се и торасемид, уз ограничење да се може прописати само за срчану инсуфицијенцију по препоруци кардиолога [4, 80, 116]. Избор већег прописивања фуросемида, може се сматрати фармакоекономски оправданим.

#### Диуретици који штеде калијум (C03D)

Диуретици који штеде калијум увећали су ванболничку употребу преко 3 пута током анализираниог периода (0.90 ДДД/1000ст/дан-3.03 ДДД/1000ст/дан). Једини представник ове групе лијекова у Републици Српској био је спиронолактон, чија се потрошња током датог периода више него утростручила (0.90 ДДД/1000ст/дан-3.00 ДДД/1000ст/дан).

Потрошња ових лијекова била је минимално већа у Хрватској (3.22 ДДД/1000ст/дан), затим већа у Словенији (4.1 ДДД/1000ст/дан), те до дупло већа у Србији (5.91 ДДД/1000ст/дан). Скандинавске земље биљеже мању потрошњу (Финска (2.70 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 1.84 ДДД/1000ст/дан). Од свих земаља у поређењу, гдје је спиронолактон такође био најупотребљенији, једино је у Србији била нешто већа потрошња (3.21 ДДД/1000ст/дан). Остале земље биљеже мању потрошњу (Хрватска 1.92 ДДД/1000ст/дан, Финска 2.60 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 1.60 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Спиронолактон, као антагонист алдостерона, поред тога што штеди калијум, остварује синергизам са тиазидним диуретицима, односно појачава њихово дејство. Својим ефектом може узроковати хиперкалемију и бубрежну инсуфицијенцију, те се препоручује праћење електролита и функције бубрега. Код пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом, комбиновањем спиронолактона (RALES студија) на другу терапију, може продужити живот. Узимањем једном дневно, остварује добру адхеренцију са пацијентима [117]. Налази се на А листи лијекова ФЗОРС, са ограничењем прописивања само код срчане инсуфицијенције по препоруци кардиолога.

#### Диуретици који штеде калијум са осталим диуретицима (C03E)

Што се тиче ове групе лијекова, они су током анализираниог периода у Републици Српској остварили скоро двоструко повећање (1.44 ДДД/1000ст/дан-2.60 ДДД/1000ст/дан). Једини представник била је комбинација хидрохлортиазида са амилоридом.

Све земље у поређењу са такође хидролортиазид-амилоридом на првом мјесту, имале су 2019.г. мању потрошњу (Србија 2.09 ДДД/1000ст/дан, Хрватска 0.02 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 1.99 ДДД/1000ст/дан, Данска 1.30 ДДД/1000ст/дан). Једино се у Финској забиљежила више него дупло већа потрошња (5.57 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Када се узимају комбиновано два диуретика, значајно је смањен ризик од губитка електролита. Међутим примјена комбинације тиазида и диуретика који штеде калијум оправдана је искључиво када постоји тенденција појаве хипокалемије [118]. Хидрохлортиазид-амилорид налази се на В листи лијекова ФЗОРС.

### **6.1.2.5. Подгрупа C10 – антихиперлипемии-ванболничка терапијска пракса**

Антихиперлипемии су према ванболничкој употреби на територији Републике Српске у анализираном периоду растом потрошње преко 3.5 пута (7.83 ДДД/1000ст/дан-28.29 ДДД/1000ст/дан), скочили са шестог на пето мјесто.

У 2019.г. ова подгрупа лијекова се само у Србији као код нас налази на нижем петом мјесту, са до дупло већом потрошњом (52.68 ДДД/1000ст/дан). Остале земље у поређењу су исте године имале многоструко већу потрошњу (Хрватска 89.19 ДДД/1000ст/дан, Словенија 146.30 ДДД/1000ст/дан, Финска 133.20 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 147.66 ДДД/1000ст/дан, Данска 167.60 ДДД/1000ст/дан), гдје су ови лијекови заузимали високо друго мјесто у укупној потрошњи групе С. Потрошња антихиперлипемика на територији Републике Српске у 2019.г. била је 3 пута мања него у Хрватској, а 5-6 пута мања од потрошње у Словенији и скандинавским земљама. Удио употребе подгрупе C10 у укупној потрошњи КВ лијекова (АТС С) био је у 2019.г. највећи у Норвешкој (33.11%). Затим у Данској (28.06%), Словенији (26.19%), Финској (21.27%), до значајно мањег удјела потрошње у Србији (7.18%), те најнижег у Републици Српској (5.80%) [70-77].

Антихиперлипемии су према водичима лијекови избора у терапији и превенцији КВБ. Недовољна употреба ових лијекова представља велики ризик од повећаног КВ морбидитета, компликација самих КВБ и посљедично веће стопе морталитета. Бројне студије су показале да се антихиперлипемии доминантно користе у многим европским земљама, те да су статини најупотребљенији [48, 58, 59, 119, 120]. У Републици Српској је употреба ових лијекова ниска у поређењу са подацима из других земаља свијета. Иако је од 2009.г.-2019.г. потрошња ових лијекова у Републици Српској у порасту, употреба је мања у односу на земље са развијеном фармакотерапијском праксом (Словенија, скандинавске земље), а такође од земаља у окружењу као што су Србија и Хрватска.

Најзначајније дејство ове подгрупе лијекова јесте снижавање вриједности LDL-Н у крви. Повећане вриједности LDL-Н представљају једне од најбитнијих фактора ризика за настанак, прогресију и генерално клиничку манифестацију атеросклеротских КВ болести. Настанак КВ болести, као што су инфаркт миокарда, ангина пекторис, коронарна болест срца, исхемијски мождани удар, може довести до преурањене смрти. Недавна истраживања

су јасно доказала да свако снижење нивоа LDL-H смањује ризик од КВ догађаја, односно што су вриједности ниже ризик је мањи. Према једном истраживању доказана је комплементарна веза стопе морталитета од КВБ и употребе антихиперлипемика [121, 122]. Све поменуто оправдава потребу за много већу потрошњу антихиперлипемика, тј. статина као најбитнијих представника.

Један од разлога за значајно мање прописивање ових лијекова, а самим тим и статина у Републици Српској у односу на сусједне и друге европске земље, налази се у политици прописивања. ФЗО Републике Српске има веома строге критеријуме за прописивање и рефундацију статина. Индикације за које се статини могу прописати и надокнадити су засноване на процјени ризика за примарну и секундарну превенцију срчаних обољења, дијабетес мелитуса, познате хиперлипопротеинемije, хроничне бубрежне инсуфицијенције и стања трансплантираних органа са хиперлипопротеинемijом и присуством имплантата и графтова на срцу и крвним судовима [80, 116]. У скандинавским земљама трошкове употребе статина покривају системи здравственог осигурања [123, 124, 125].

У овој групи лијекова највише су употребљавани статини (C10AA), а затим фибрати (C10AB). Употреба подгрупе лијекови који снижавају ниво холестерола и триглицерида (C10AX), те средства за модификацију липида у комбинацији са другим лијековима (C10BX), била је занемарљива.

#### Инхибитори HMG CoA редуктазе - статини (C10AA)

Ванболничка употреба статина на територији Републике Српске током анализираниог периода порасла је за око 3.5 пута (7.70 ДДД/1000ст/дан-27.33 ДДД/1000ст/дан). Истовремено се удио потрошње у укупној употреби антихиперлипемика смањио за око 2% (98.84%-96.61%).

У већини земаља доминирају статини. Скандинавске земље у 2019.г. заједно биљеже приближан удио потрошње, који се кретао од 92.09% (135.98 ДДД/1000ст/дан) у Норвешкој, 94.56% (125.96 ДДД/1000ст/дан) у Финској до 96.96% (162.5 ДДД/1000ст/дан) у Данској. Сличан удио био је у Словенији (95.82%, 137.6 ДДД/1000ст/дан), док је у Хрватској (91.29%, 81.42 ДДД/1000ст/дан) и Србији (90.60%, 47.73 ДДД/1000ст/дан) био мањи од удјела у Републици Српској [70-77].

Највише употребљавани статин у Републици Српској током датог периода био је аторвастатин, чија се потрошња уз мање осцилације више него утростручила (4.49 ДДД/1000ст/дан-14.53 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи росувастатин, који биљежи значајнију потрошњу од 2012.г., када долази на листу лијекова ФЗОРС. Након тога имао је највећи раст у овој подгрупи, чија се потрошња према крају истраживања више него упетостручила (2.22 ДДД/1000ст/дан у 2012.г.-11.53 ДДД/1000ст/дан у 2019.г.). Најзад ту је симвастатин, који уз осцилације употребе током анализираниог периода снижава потрошњу око 2.5 пута (3.21 ДДД/1000ст/дан-1.27 ДДД/1000ст/дан). У посматраном периоду симвастатин и росувастатин мијењају мјеста, односно док симвастатин пада са другог на треће, росувастатин са трећег прелази на друго мјесто.

Исти редослијед 2019.г. забиљежен је у Хрватској, са већом потрошњом више него 3 пута аторвастатина (47.10 ДДД/1000ст/дан), више него 2 пута росувастатина (26.66 ДДД/1000ст/дан), те више него 5 пута симвастатина (6.43 ДДД/1000ст/дан). У скандинавским земљама аторвастатин је такође био најупотребљенији статин, док је симвастатин више употребљаван од росувастатина. Потрошња је била укупно и појединачно многоструко већа у односу на Републику Српску, како у Финској (аторвастатин 56.15 ДДД/1000ст/дан, симвастатин 35.62 ДДД/1000ст/дан, росувастатин 29.86 ДДД/1000ст/дан), тако и у Норвешкој (аторвастатин 94.98 ДДД/1000ст/дан, симвастатин 28.11 ДДД/1000ст/дан, росувастатин 8.90 ДДД/1000ст/дан). У Србији исте године највећу употребу биљеже росувастатин (24.34 ДДД/1000ст/дан), затим аторвастатин (19.83 ДДД/1000ст/дан), те симвастатин (2.47 ДДД/1000ст/дан), са око до дупло већом потрошњом. Затим у Словенији највећу потрошњу до 8 пута већом имао је росувастатин (88.6 ДДД/1000ст/дан) и аторвастатин (36 ДДД/1000ст/дан), као лијекови унутар 10 најпрописиванијих у оквиру потрошње групе кардиоваскуларних лијекова (АТС С) [70-77].

Статини као најефикаснији антихиперлипемци, представљају први избор у терапији стања са повишеним вриједностима холестерола, без обзира да ли се ради о примарној или секундарној превенцији. Такође на основу бројних клиничких истраживања, они би требало да буду прва линија у терапији атеросклеротских промјена на крвним судовима. Имају повољан ефекат на смањење оболијевања и смртности од кардиоваскуларних компликација, а и добру адхеренцију са пацијентима (једнодневно дозирање). Од објављивања

скандинавске студије о симвастатину (4D) 1994.г., употреба статина је порасла је у свим западним срединама. Надаље у периоду од 2000.г. до 2005.г., аторвастатин и симвастатин су били међу три најпродаванија лијека на свијету. Са клиничког аспекта најважније дејство статина је снижење LDL-Н, али су потврдили и друге, плеотропне ефекте (антиинфламаторни, модулација пролиферације глатких мишићних ћелија артеријског зида, смањење агрегабилности тромбоцита, подстицај фибринолизе). Што се тиче нежељених ефеката, ријетко може доћи до појаве рабдомиолозе, повећања концентрације хепатичних ензима или креатин киназе. Аторвастатин и симвастатин се налазе на В листи лијекова ФЗОРС од 2008.г., због своје ефикасности, безбједности и прихватљиве цијене, али само за примјену код пацијената са високим ризиком код секундарних стања [78, 123, 126-128].

Сходно да нема већих разлика између ових лијекова, и да имају нижу цијену коштања од росувастатина, већа употреба росувастатина, који се такође налази на В листи, у поређењу са јефтинијим симвастатином није фармакоекономски оправдана.

#### Фибрати (С10АВ)

Ванболничка употреба фибрата на територији Републике Српске у посматраном периоду повећана је вишеструко (0.11 ДДД/1000ст/дан-0.93 ДДД/1000ст/дан). Истовремено је забиљежен раст удјела у односу на укупну потрошњу антихиперлипемика, више него двоструко (1.40%-3.29%). Највише се употребљавао фенофибрат, који је од појављивања у 2011.г. имао раст потрошње скоро 8.5 пута (0.11 ДДД/1000ст/дан-0.93 ДДД/1000ст/дан). Мања употреба гемфиброзила биљежи се до 2011.г., док ципрофибрата занемарљиво до 2018.г.

Потрошња у Србији 2019.г. (4.26 ДДД/1000ст/дан), Хрватској (3.18 ДДД/1000ст/дан) и Словенији (4.60 ДДД/1000ст/дан), била је многоструко већа. Са друге стране потрошња исте године у Финској (0.52 ДДД/1000ст/дан) и Норвешкој (0.05 ДДД/1000ст/дан), била је мања него у Републици Српској. Код свих земаља у поређењу фенофибрат је био најупотребљенији фибрат, са нешто већом потрошњом у Србији (3.80 ДДД/1000ст/дан), а нешто мањом у Хрватској (3.15 ДДД/1000ст/дан). Са друге стране овај лијек је минимално кориштен у скандинавским земљама (Норвешка 0.03 ДДД/1000ст/дан, Финска 0.39 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Према ESC/EAS и NICE смјерницама из 2012.г., фибрати нису препоручени да се рутински укључују код примарне превенције КВБ. Требају се узети у обзир само када се статини не толеришу. Фенофибрат је у мањим дозама снажнији од гемфиброзила, те боље снижава LDL холестерол [48, 58, 59]. Сходно да нису познате значајније разлике између појединих фибрата, већа употреба јефтинијег фенофибрата у односу на ципрофибрат фармакоекономски је оправдана.

#### **6.1.2.6. Лијекови за терапију болести срца (C01)-ванболничка терапијска пракса**

Ванболничка употреба у Републици Српској лијекова за терапију болести срца у посматраном периоду повећана је за скоро трећину (20.85 ДДД/1000ст/дан-27.04 ДДД/1000ст/дан). Према удјелу употребе у укупној потрошњи КВ лијекова, до 2014.г. заузимали су 3 мјесто (иза подгрупа C09 и C08), затим од 2015.г. до 2018.г. падају на 5 мјесто (испред су и подгрупе C07, C03), те у 2019.г. силазе на 6 мјесто (испред је и подгрупа АТС C10).

У 2019.г. према укупној потрошњи КВ лијекова (АТС C), са мањом потрошњом такође су били на шестом мјесту у Хрватској (23.6 ДДД/1000ст/дан), Словенији (17.80 ДДД/1000ст/дан) и скандинавским земљама (Норвешка 9.46 ДДД/1000ст/дан, Данска 12.8 ДДД/1000ст/дан, Финска 13.97 ДДД/1000ст/дан). Са друге стране у Србији са више од дуго већом потрошњом исте године били су на четвртном мјесту (65.15 ДДД/1000ст/дан). Према удјелу употребе у 2019.г. ови лијекови у Републици Српској (5.54%) су такође били испред Хрватске (4.70%), Словеније (3.19%) и скандинавских земаља (Финска 2.23%, Норвешка 2.12%, Данска 2.14). Србија је исте године имала већи удио (8.88%) [70-77].

У овој подгрупи највише су употребљавани вазодилатори у терапији болести срца, затим до 2016.г. кардиотонични гликозиди, те се од 2017.г. смјењују антиаритмици I и III групе са остали лијекови у терапији болести срца (C01EB). Стимуланси рада срца-искључујући кардиотоничне гликозиде, имали су током периода спорадичну и занемарљиву потрошњу.

#### **Вазодилатори у терапији болести срца (C01D)**

Ванболничка употреба вазодилатора у терапији болести срца на територији Републике Српске у анализираном периоду прати тренд пада ове подгрупе лијекова, уз осцилације



потрошње. У периоду од 2009.г. до 2014.г. потрошњу прво прати раст (12.86 ДДД/1000ст/дан-18.69 ДДД/1000ст/дан), затим пад у 2015.г. (12.55 ДДД/1000ст/дан), поновни раст до 2018.г. (13.16 ДДД/1000ст/дан), те финално пад у 2019.г. (11.10 ДДД/1000ст/дан). Од тога су највећу употребу имали органски нитрати, уз такође осцилације потрошње током датог периода. У периоду до 2014.г., употребу подгрупе C01D представљали су и остали вазодилататори у терапији болести срца са највећом употребом у 2011.г. (5.63 ДДД/1000ст/дан), док од 2015.г. потрошњу чине само органски нитрати. Једини представник из остали вазодилататори у терапији болести срца био је молсидомин.

Као ненитратни вазодилататор, молсидомин је са појединим дозама ефикасан против исхемије и ангине. Развија мању толеранцију у односу на органске нитрате. Он је уједно био најјефтинији лијек из подгрупе C01D. Имао је добру подношљивост и ефикасност код терапије стабилне ангине пекторис. Све поменуто оправдава употребу молсидомина, до периода када га истискују органски нитрати [129-131].

Употреба органских нитрата, као доминантних лијекова ове подгрупе, била је у Републици Српској 2019.г. дупло мања од потрошње у Србији (22.38 ДДД/1000ст/дан). Исте године била је до 3 пута већа од потрошње земаља у поређењу (Хрватска 6.70 ДДД/1000ст/дан, Словенија 4.10 ДДД/1000ст/дан, Финска 9.23 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 5.55 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Нитрати се не препоручују као монотерапија, због немогућности трајања ефекта 24 сата. Морају се узимати на начин да не доводе до толеранције лијека, што им и јесте најизраженија ограничавајућа околност. Толеранција се јавља у периоду 24-48 сати након њихове примјене, а прати само нитрате дугог дејства. Управо због толеранције они нису лијекови првог избора код терапије стабилне ангине пекторис [6, 132, 133].

Изосорбид мононитрат је генерално био најупотребљенији органски нитрат. Употреба изосорбид мононитрата у Републици Српској у периоду од 2009.г. до 2014.г. биљежила је тренд раста (9.20 ДДД/1000ст/дан-15.48 ДДД/1000ст/дан), након чега је уз осцилације потрошња имала тенденцију пада према 2019.г. (8.00 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи пентаеритрил тетранитрат, који у посматраном периоду биљежи осцилације потрошње са тенденцијом раста (1.37 ДДД/1000ст/дан-2.44 ДДД/1000ст/дан). На трећем мјесту налази се глицерил тринитрат са израженијим осцилацијама потрошње и мањим растом током

времена (0.54 ДДД/1000ст/дан-0.64 ДДД/1000ст/дан), са највећом употребом у 2012.г. (1.01 ДДД/1000ст/дан). Изосорбид динитрат је забиљежио занемарљивију употребу, са тенденцијом смањења потрошње (0.19 ДДД/1000ст/дан-0.03 ДДД/1000ст/дан).

Сличан редослијед значајно веће потрошње забиљежен је 2019.г. у Србији (изосорбид мононитрат 14.60 ДДД/1000ст/дан, пентаеритрил тетранитрат 4.79 ДДД/1000ст/дан, изосорбид динитрат 2.03 ДДД/1000ст/дан, глицерил тринитрат 0.94 ДДД/1000ст/дан). У Хрватској је потрошња исте године била нижа за изосорбид мононитрат (6.07 ДДД/1000ст/дан) и глицерил тринитрат (0.50 ДДД/1000ст/дан), затим већа за изосорбид динитрат (0.13 ДДД/1000ст/дан), а без забиљежене употребе пентаеритрил тетранитрата. Финска такође биљежи мању потрошњу изосорбид мононитрата (6.71 ДДД/1000ст/дан), затим већу изосорбид динитрата (1.49 ДДД/1000ст/дан), а сличну глицерил тринитрата (0.65 ДДД/1000ст/дан). Што се тиче Норвешке потрошња је исте године била мања него у Републици Српској, за изосорбид мононитрат (4.50 ДДД/1000ст/дан), те већа за глицерил тринитрат (1.05 ДДД/1000ст/дан), а без употребе пентаеритрил тетранитрата и изосорбид динитрата [70-77].

Изосорбид мононитрат има много предвидљивије фармакокинетичке особине у односу на изосорбид динитрат (боља биорасположивост, дуже полувријеме елиминације, толеранција се спорије развија). Истовремено је и јефтинији органски нитрат, који се налази на А листи лијекова ФЗОРС. Показује бољу адхеренцију са пацијентима, а с обзиром на дозирање 2 пута дневно, у односу на изосорбид динитрат (2-3 пута дневно). Посебна формулација је ретард облик изосорбид мононитрата са постепеним ослобађањем активне супстанце. Према препорукама Америчког удружења кардиолога, овај облик има повољан фармакокинетички профил и предност у односу на друге облике у лијечењу ангине пекторис. Постиге се боља клиничка ефикасност, а истовремено спријечава ризик од развоја толеранције. Избор се може сматрати фармакоекономски оправданим. Са друге стране пентаеритрил тетранитрат је један од најстаријих органских нитрата, који се није налазио на листи лијекова ФЗОРС. Сходно дозирању два пута дневно и повољнијој цијени коштања, утиче да се пацијенти одлучују купити овај лијек. Међутим он се треба користити само у профилакси ангине пекторис, јер му након узимања ефекат почиње тек за 20-60 минута. Толеранција лако наступа усљед дуготрајне употребе овог лијека, због чега се треба

избјежавати [6, 134]. Сходно наведеном већа потрошња на подручју Републике Српске није оправдана. Није било података о употреби овог лијека ни у једној скандинавској земљи. Оправданом се може сматрати и потрошња глицерил тринитрата, поготово у облику спреја (боље се ресорбује, стабилан током 2 године). Према смјерницама препоручује се код терапије или профилаксе акутних напада ангине [6]. Налази се на А листи лијекова ФЗОРС.

#### Антиаритмици групе I и III (C01B)

Ванболничка употреба ове подгрупе лијекова на територији Републике Српске, уз осцилације потрошње током анализираниог периода, повећана је за више од 1.5 пута (3.31 ДДД/1000ст/дан-5.70 ДДД/1000ст/дан).

У 2019.г. била је мања за скоро 2.5 пута од потрошње у Србији (13.82 ДДД/1000ст/дан), а нешто мања од потрошње у Хрватској (6.65 ДДД/1000ст/дан). Употреба антиаритмика I и III групе исте године била је мања у Словенији (4.0 ДДД/1000ст/дан), и скандинавским земљама (Данска 1.6 ДДД/1000ст/дан, Финска 2.01 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 2.51 ДДД/1000ст/дан) [70-77]. Посматрајући потрошњу до 2012.г. у Републици Српској, она се смјењивала између амиодарона и пропафенона, док је од 2013.г. пропафенон најупотребљенији антиаритмик, са више него двоструким растом (1.56 ДДД/1000ст/дан-3.49 ДДД/1000ст/дан). Затим потрошња амиодарона повећана је током посматраног периода за око четвртину (1.75 ДДД/1000ст/дан-2.21 ДДД/1000ст/дан).

Исти тренд употребе 2019.г. био је у Србији са више него удвострученом потрошњом (пропафенон 7.79 ДДД/1000ст/дан пропафенона, амиодарон 5.56 ДДД/1000ст/дан). У Хрватској се исте године биљежи минимално нижа потрошња пропафенона (3.37 ДДД/1000ст/дан пропафенона), а скоро за половину већа амиодарона (3.27 ДДД/1000ст/дан). Употреба у скандинавским земљама је била генерално нижа, са потрошњом новије генерације пропафенона, односно флекаинида (Финска 1.42 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 1.19 ДДД/1000ст/дан), те надаље у истом тренду амиодарона (Финска 0.46 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 0.87 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Антиаритмици групе I и III могу изазвати озбиљне нежељене ефекте, од којих неки могу довести до значајног морбидитета и морталитета. Због тога ови лијекови захтјевају пажљиво праћење. Велика препрека у терапији јесте свакако та што могу узроковати аритмије у различитим терапијским концентрацијама. Пропафенон је широко индикован, од вентрикуларних аритмија, пароксизмалне суправентрикуларне тахиаритмије укључујући

пароксизмално треперење до атријалне фибрилације типа „reentry“. Антиаритмици групе I укључујући пропафенон се не препоручују за дуготрајну употребу, нарочито код пацијената са коронарном болешћу. Антиаритмици групе III, који укључују амиодарон, сматрају се сигурним за срчане болеснике [7, 135, 136].

Према ФЗОРС ови лијекови се уводе у терапију искључиво на основу мишљења интернисте или кардиолога (пропафенон листа лијекова А, амиодарон листа лијекова В). Међутим, с обзиром на релативно високу употребу ових лијекова, питање је у којој мјери се љекари у Републици Српској придржавају овог правилника. Знатно већа потрошња ове групе лијекова у односу на потрошњу у земљама са развијенијом фармакоекономском праксом, није оправдана.

#### Кардиотонични гликозиди (C01A)

Употреба кардиотоничних гликозида у Републици Српској током анализираног периода биљежи велике осцилације потрошње са крајњим падом (4.66 ДДД/1000ст/дан-4.22 ДДД/1000ст/дан). Потрошњу ових лијекова представљао је углавном дигоксин, који уз периодични раст у посматраном периоду биљежи кумулативни пад за око 10% (4.66 ДДД/1000ст/дан-4.19 ДДД/1000ст/дан). Затим метилдигоксин са занемарљивом потрошњом од 2012.г. Потрошња у 2019.г. била је мања у Србији (4.37 ДДД/1000ст/дан), гдје је дигоксин био једини представник кардиотоничних гликозида. У Хрватској исте године углавном је употребљаван метилдигоксин (2.38 ДДД/1000ст/дан), док у скандинавским земљама са мањом потрошњом дигоксин (Финска 2.08 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 0.94 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Не постоје докази да дигоксин смањује смртност, док са друге стране доказано смањује број хоспитализација код срчане инсуфицијенције. Сходно томе препоручује се као алтернатива или додатна терапија код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. Дигоксин има малу терапијску ширину, што утиче на интеракције са другим лијековима. Најважнија и потенцијално смртоносна је интеракција са диуретицима и њихово својство да изазивају хипокалемију. Кинидин и антагонисти калцијума успоравају елиминацију дигоксина путем бубрега, чиме повећавају његову концентрацију у плазми, што даље упућује да дозу дигоксина треба смањити до 50%. Дигоксин представља добар избор за дуготрајну контролу срчане фреквенције, нарочито код пацијената са затајењем срца [136, 137, 7]. Налази се на

А листи лијекова ФЗОРС. Већа потрошња у односу на развијеније фармакоекономске земље није оправдана.

#### Остали лијекови у терапији болести срца (C01EB)

Употреба ове подгрупе лијекова у Републици Српској је започела од 2014.г., са највећим растом потрошње у групи C01. У анализираном периоду потрошња је порасла више од 12 пута (0.49 ДДД/1000ст/дан-6.02 ДДД/1000ст/дан).

Потрошња је у 2019.г. била четири пута мања од употребе у Србији (24.51 ДДД/1000ст/дан), а до трећине мања од употребе у Хрватској (7.64 ДДД/1000ст/дан) и Словенији (8.10 ДДД/1000ст/дан). Неупоредиво мања употреба забиљежена је исте године у скандинавским земљама (Финска 0.03 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 0.05 ДДД/1000ст/дан). На територији Републике Српске једини представник био је триметазидин, док је у Србији био доминантан, а у Хрватској такође једини као у Републици Српској. Сходно томе поређење потрошње прати тренд поређења подгрупе генерално [70-77].

Триметазидин као анти-исхемични метаболички модулатор, показује антиангиналну ефикасност сличну као пропранолол у дози од 20 мг три пута дневно. Према ESC смјерницама из 2013.г., препоручује се као лијек другог избора код терапије ангине. Са друге стране његов ефекат није анализиран у великим истраживањима исхода код пацијената са стабилном коронарном болешћу [52, 138]. У Републици Српској је овај релативно скуп лијек био доступан само у слободној продаји до 2018.г., од када се налази на В листи лијекова ФЗОРС и прописује према препоруци кардиолога. Већа потрошња у Републици Српској у односу на развијеније земље нема упориште, док је према земљама окружења оправдана.

#### **6.1.2.7. Вазопротективи (C05)-ванболничка терапијска пракса**

На седмом мјесту по ванболничкој употреби на територији Републике Српске током анализираног периода нашли су се вазопротективи. Уз мање осцилације забиљежен је раст потрошње од око 2.5 пута (5.16 ДДД/1000ст/дан-13.40 ДДД/1000ст/дан). Најупотребљенија антиварикозна терапија имала је раст више од три пута (3.25 ДДД/1000ст/дан-10.37 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједе лијекови за стабилизацију капилара са сличним растом потрошње више од три пута (0.45 ДДД/1000ст/дан-1.72 ДДД/1000ст/дан). Након тога

слиједи потрошња антихемороидних лијекова за лијечење хемороида и аналних фисура за локалну примјену, гдје се уз осцилације употребе биљежи тенденција блажег пада (1.46 ДДД/1000ст/дан-1.31 ДДД/1000ст/дан). Од антиварикозне терапије најчешће су кориштени хепариноиди за локалну примјену, односно хепарин са повећањем потрошње више од три пута (2.71 ДДД/1000ст/дан-8.71 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи декспантенол-хепарин са повећањем потрошње од скоро четири пута (0.42 ДДД/1000ст/дан-1.66 ДДД/1000ст/дан). Остали склерозирајући лијекови, односно калцијум-добесилат имали су занемарљиву потрошњу током посматраног периода. Што се тиче средстава за стабилизацију капилара, најчешће је употребљаван диосмин, са повећањем потрошње скоро три пута (0.45 ДДД/1000ст/дан-1.20 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи комбинација диосмина и хесперидина, која је од појављивања у 2015.г. занемарљиво кориштена. Од антихемороидних лијекова, углавном је забиљежена употреба цинхокаин-поликрезулена уз осцилације раста потрошње (0.77 ДДД/1000ст/дан-1.15 ДДД/1000ст/дан). Нема података о укупној употреби ових лијекова 2019.г. у Србији и Хрватској. У Словенији су исте године вазопротективи заузели осмо мјесто по потрошњи (1.20 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Диосмин је био на листи лијекова ФЗОРС све до 2018.г. Ријеч је углавном о препаратима за системску примјену, који се користе у терапији посттромботског и постфлебитичког синдрома, односно хроничне венске инсуфицијенције. Препарати на бази флавоноида који повећавају тонус вена (диосмин и хесперидин, троксерутин, процијанодол и др.), налазе се на граници између лијекова и помоћних љековитих супстанци, сходно њиховој ограниченој ефикасности. Сви лијекови из ове подгрупе, осим троксерутина, такође се користе код терапије хемороида.

#### **6.1.2.8. Периферни вазодилатори (С04)-ванболничка терапијска пракса**

На осмом мјесту по потрошњи на територији Републике Српске у анализираном периоду били су периферни вазодилатори, са растом потрошње до 2011.г., те надаље тендецијом пада (3.34 ДДД/1000/дан-2.08 ДДД/1000/дан). Од периферних вазодилатора на територији Републике Српске најупотребљенији је био ерголоид-месилат, са истим трендом осцилације потрошње и тенденцијом двоструког смањења (2.17 ДДД/1000ст/дан-1.06 ДДД/1000ст/дан).

Затим слиједи пентоксифилин, који прати тренд раста и крајњег смањења потрошње (1.17 ДДД/1000ст/дан-0.73 ДДД/1000ст/дан). Ницерголин који се појавио на тржишту 2011.г., биљежи просјечну потрошњу од 0.30 ДДД/1000ст/дан, током посматраног периода.

У 2019.г. ова потрошња је била нешто већа у Србији (2.20 ДДД/1000ст/дан), гдје су ови лијекови заузели последње осмо место. Потрошња је била знатно мања у Хрватској, Словенији и скандинавским земљама (Хрватска 0.26 ДДД/1000ст/дан, Словенија 0.20 ДДД/1000ст/дан, Финска 0.10 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 0.06 ДДД/1000ст/дан, Данска 0.18 ДДД/1000ст/дан), са заступљеношћу такође на последњем мјесту. Потрошња ове подгрупе лијекова исте године у Србији, Хрватској и скандинавским земљама представљена је само употребом пентоксифилина. Потрошња је три пута била већа у Србији (2.20 ДДД/1000ст/дан), а три пута мања у Хрватској (0.25 ДДД/1000ст/дан), док многоструко мања у Финској (0.10 ДДД/1000ст/дан) и Норвешкој (0.06 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Ерголоид-месилат, пентоксифилин и ницерголин представљају лијекове недоказане клиничке дјелотворности. Према наводима произвођача, индиковани су за лијечење церебралне и периферне инсуфицијенције [139]. Иако је примјена ових лијекова смањена током посматраног периода, они се и даље доста употребљавају.

Неоправдана употреба је највероватније посљедица недовољне едукација и информисаности љекара, као и да лијекови недоказане клиничке дјелотворности имају традицију употребе у нашем окружењу. Складно наведеном неопходна је континуирана едукација здравствених радника, као и информисање шире популације о ризицима неадекватне употребе ових лијекова. Све то у циљу унапријеђења како праксе прописивања, тако и профила употребе лијекова у Републици Српској. Земље са развијенијом фармакотерапијском праксом употребљавају ове лијекова веома симболично.

#### **6.1.2.9. Антихипертензиви (C02)-ванболничка терапијска пракса**

Антихипертензиви су према ванболничкој потрошњи у анализираном периоду заузимали девето посљедње мјесто на територији Републике Српске. Употреба антихипертензива најприје биљежи раст до 2011.г. са највећом потрошњом (2.63 ДДД/1000ст/дан), након чега је имала тенденцију пада уз смањење за око трећину током читавог периода (1.70

ДДД/1000ст/дан-1.15 ДДД/1000ст/дан). У 2019.г. потрошња је била више него три пута већа у Србији (3.79 ДДД/1000ст/дан), гдје су антихипертензивни заузимали седмо мјесто.

Исте године биљежи се многоструко већа употреба у Хрватској и Словенији (Хрватска 20.38 ДДД/1000ст/дан, Словенија 14.9 ДДД/1000ст/дан). Потрошња ове групе лијекова у скандинавским земљама била је приближна потрошњи Србије (Финска 3.23 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 3.75 ДДД/1000ст/дан, Данска 3.20 ДДД/1000ст/дан), гдје су антихипертензивни такође били на седмом мјесту. У овој подгрупи током посматраног периода највише су кориштени антиадренергици периферног дјеловања и антиадренергици централног дјеловања. Антихипертензивни у комбинацији са диуретицима били су најупотребљенији до 2013.г., са драстичним падом у 2014.г., те без потрошње од 2015.г. [70-77].

Ови лијекови налазе се у препорукама за терапију артеријске хипертензије. Велика истраживања нису доказала да лијекови из ове подгрупе смањују кардиоваскуларни морбидитет и морталитет. Са друге стране они доприносе постизању циљних вриједности крвног притиска у случају када се лијекови из других група лоше толеришу, или усљед лоше регулације упркос истовременој употреби тројне терапије [4, 140].

#### Антиадренергици централног дјеловања (C02A)

Од антиадренергика централног дејства на територији Републике Српске употребљиванија је само метилдопа, чија се потрошња утростручила (0.14 ДДД/1000ст/дан-0.43 ДДД/1000ст/дан) током анализираног периода.

Ова потрошња у 2019.г. била је мања него у Србији (0.69 ДДД/1000ст/дан), гдје је моксонидин био најупотребљенији (2.90 ДДД/1000ст/дан). У Хрватској исте године метилдопа биљежи занемарљиву потрошњу (0.05 ДДД/1000ст/дан), уз неупоредиву употребу моксонидина (17.26 ДДД/1000ст/дан). Са друге стране у Словенији, Финској и Норвешкој једино је употребљаван моксонидин (Словенија 1.70 ДДД/1000ст/дан, Финска 2.59 ДДД/1000/дан, Норвешка 1.29 ДДД/1000/дан) [70-77].

Метилдопа је ефикасан антихипертензивни лијек у трудноћи, јер се код дуготрајне употребе показао безбједним за мајку и фетус, без обзира да ли пацијент има астму или срчану инсуфицијенцију [4]. Његова употреба је далеко мања или занемарљива у земљама окружења, те није ни забиљежена у скандинавским земљама. Разлог може бити тај да још



увијек није утемељен јасан став о примјени антихипертензивних лијекова у лијечењу благе до умјерене хипертензије у трудноћи [141]. Метилдопа се у Републици Српској налази на А листи лијекова са препоруком прописивања код хипертензије у трудноћи.

#### Блокатори алфа адренергичких рецептора (C02CA)

Од алфа-блокатора на територији Републике Српске током анализираниог периода доксазосин је доминантно употребљаван, са тендецијом раста до 2014.г., а затим тенденцијом пада према крају истраживања. Потрошња током датог периода биљежи раст за нешто више од трећину (0.52 ДДД/1000ст/дан-0.67 ДДД/1000ст/дан). Празосин је имао занемарљиву потрошњу (0.02 ДДД/1000ст/дан-0.05 ДДД/1000ст/дан).

Исти редослијед у 2019.г. био је у Норвешкој са до четири пута већом потрошњом доксазосина (2.24 ДДД/1000ст/дан), а дупло мањом празосина (0.02 ДДД/1000ст/дан). У Србији се исте године на првом мјесту налазио доксазосин са три пута мањом потрошњом (0.15 ДДД/1000ст/дан), а на другом урапидил (0.02 ДДД/1000ст/дан). Што се тиче потрошње ових лијекова у Хрватској, највише се употребљавао урапидил (1.52 ДДД/1000ст/дан), а затим скоро три пута више доксазосин (1.49 ДДД/1000ст/дан). Финска као земља са развијеном фармакотерапијском праксом, биљежи потрошњу једино доксазосина (0.48 ДДД/1000ст/дан), сличну као у Републици Српској. Са друге стране у Словенији је исте године забиљежена највећа употреба блокатора алфа адренергичких рецептора (13.10 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Употреба доксазосина код терапије хипертензије значајно је смањена због истраживања гдје се доказало да пацијенти који га чешће узимају склонији су срчаној инсуфицијенцији, у односу на оне који узимају друге лијекове. Сходно поменутом и што се слабије подносе од других лијекова, препоручују се само код комбиноване артеријске хипертензије и пацијената са хиперплазијом простате [142, 143]. Доксазосин се налази на В листи лијекова ФЗОРС. Употреба ових лијекова у Републици Српској није већа од употребе у Норвешкој, земљи са развијеном фармакотерапијском праксом. Сходно наведеном потрошња ових лијекова може се сматрати фармакоекономски оправданим.

### **6.1.3. Анализа поређења ванболничке употребе и структуре лијекова за крв и крвотворне органе у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету, прописивачка пракса и препоруке смјерница**

Употреба лијекова за крв и крвотворне органе у Републици Српској током анализираниог периода највише је била представљена са потрошњом антикоагуланаса. У датом периоду биљежи се њихов раст скоро 3 пута (30.32 ДДД/1000ст/дан-86.86 ДДД/1000ст/дан), уз остварен удио потрошње преко 65% у 2019.г. Употреба антихеморагика била је занемарљива (0.06 ДДД/1000ст/дан-0.27 ДДД/1000ст/дан). Потрошња у 2019.г. била је већа у Србији (96.71 ДДД/1000ст/дан), Словенији (98.90 ДДД/1000ст/дан) и скандинавским земљама (Финска 115.37 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 101.42 ДДД/1000ст/дан, Данска 94.50 ДДД/1000ст/дан). Исте године биљежи се мања потрошња у Хрватској (72.17 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

У подгрупи антикоагуланаса највећу употребу биљеже инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин (В01АС) и антагонисти витамина К (В01АА). Са друге стране хепаринска група (В01АВ) је имала занемарљивију потрошњу, док остали антикоагуланси (В01А) од 2016.г. биљеже значајнију потрошњу. Инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин су током посматраног периода више него удвостручили потрошњу (29.79 ДДД/1000ст/дан-80.82 ДДД/1000ст/дан). Од представника доминантну употребу имала је ацетилсалицилна киселина, са мањим осцилацијама потрошње током датог периода и више него удвострученим растом (28.69 ДДД/1000ст/дан-77.7 ДДД/1000ст/дан). Затим слиједи клопидогрел са троструким растом потрошње (0.95 ДДД/1000ст/дан-2.91 ДДД/1000ст/дан). Слична ситуација са највећим удјелом антикоагуланаса у укупној употреби групе (АТС В), забиљежен је 2019.г. у Србији са нешто мањом потрошњом ацетилсалицилне киселине (74.45 ДДД/1000ст/дан), те више него 2 пута већом клопидогрела (7.23 ДДД/1000ст/дан). Потрошња исте године у Хрватској била је код ацетилсалицилне киселине нешто више за трећину мања (49.46 ДДД/1000ст/дан), а код клопидогрела мало мања (2.47 ДДД/1000ст/дан). Што се тиче скандинавских земаља, ацетилсалицилна киселина биљежи мању потрошњу (Финска 63.89 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 60.09 ДДД/1000ст/дан), док клопидогрел већу (Финска 9.49 ДДД/1000ст/дан, Норвешка 6.05 ДДД/1000ст/дан/дан), у односу на Републику Српску. Високи удјели потрошње

антикоагуланаса у групи В 2019.г. забиљежени су такође у Словенији од 74.7% (73.9 DDD/1000st/dan) и Данској од 71.53 % (67.6 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Друго мјесто по употреби заузимали су антагонисти витамина К, са растом потрошње током посматраног периода за скоро 8 пута (0.51 ДДД/1000ст/дан-4.01 ДДД/1000ст/дан). Од представника највише је употребљаван аценокумарол, са повећањем потрошње за више од 9 пута (0.32 ДДД/1000ст/дан-2.98 ДДД/1000ст/дан), те варфарин са повећањем више од 5 пута (0.19 ДДД/1000ст/дан-1.03 ДДД/1000ст/дан). У 2019.г. забиљежен је обрнути редослијед са укупно већом потрошњом у Србији (варфарин 6.25 ДДД/1000/дан, аценокумарол 0.91 ДДД/1000/дан), и Хрватској (варфарин 8.52 ДДД/1000/дан, аценокумарол 0.07 ДДД/1000ст/дан). У Финској су антагонисти витамина К исте године заузимали треће мјесто са многоструко већом потрошњом једино варфарина (10.09 ДДД/1000ст/дан), док су у Норвешкој били на четвртом мјесту са такође већом потрошњом једино кориштеног варфарина (4.20 ДДД/1000ст/дан) [70-77].

Према препорукама наших водича ацетилсалицилна киселина и клопидогрел дају се код терапије акутног инфаркта миокарда. Значајно смањење ризика од цереброваскуларног инzulта постиже се употребом ацетилсалицилне киселине, која се такође препоручује и код других васкуларних обољења (стабилна или нестабилна ангина пекторис, периферна васкуларна обољења, атријална фибрилација, валвуларна обољења срца). Ацетилсалицилна киселина има клинички важан антиагрегациони ефекат код пацијената са коронарном болешћу, те се препоручује превентивно узимање у дневној дози од 100 - 150 mg. Оптимална доза ацетилсалицилне киселине још увијек је велика дилема, али се доказало да у дози од 75 mg дневно смањује ризик од изненадне смрти или инфаркта миокарда за 34% [5-7, 144].

Код атријалне фибрилације препоручују се такође и антагонисти витамина К (аценокумарол, варфарин). Што се тиче употребе антикоагулантне терапије код ове индикације, зависи од самог степена ризика и уз обавезну консултацију интернисте или кардиолога. Узимање оралне антикоагулантне терапије препоручује се ноћу прије одласка у кревет, због могуће интеракције са храном и другим лијековима, те постизања адекватне биорасположивости лијека. Аценокумарол и варфарин налазе се на А листи лијекова ФЗОРС. Већа употреба скупљег аценокумарола него варфарина, код нас у односу на земље са развијенијом фармакоекономском праксом, није оправдана. На А листи налази се и

клопидогрел, који се може прописати после акутног коронарног синдрома (I21-I24), после дилатације балона и уградње стента (Z95) са ограничењем примјене до 6 мјесеци, а по препоруци кардиолога. Употреба клопидогрела је мања у односу на развијеније земље, док истовремено већа ацетилсалицилне киселине, која се не налази на листи лијекова. Орални антикоагулантни лијекови налазе се на Б листи од 2016.г., те се оправдано потрошња повећава. Прописују се по препоруци неуролога за секундарну превенцију možданог удара и по препоруци кардиолога код пацијената са невалвуларном атријалном фибрилацијом, а уз ограничење примјене до 6 мјесеци [7, 80, 116, 145].

## **6.2. Анализа употребе и структуре лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести прописаних на рецепт у Републици Српској**

У посматраном периоду (2013.г., 2016.г. и 2019.г.) у Републици Српској је праћена употреба прописаних лијекова за кардиоваскуларне болести на рецепт према узрасту пацијената, полу, дијагнози због којих су лијекови прописани и цијени коштања.

### **6.2.1. Упоредна анализа укупне ванболничке употребе лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести и употребе лијекова на рецепт у Републици Српској**

Укупна ванболничка употреба лијекова за КВ болести у анализираном периоду (2013.г., 2016.г., 2019.г.) на територији Републике Српске била је већа је у односу на употребу лијекова прописаних на рецепт (за 22.33% у 2013.г., за 39.29% у 2016.г., за 46.35% у 2019.г.). Константно повећање разлике током периода јасно упућује на раст потребе за лијекове у слободној продаји (без рецепта). Постојале су разлике како у заступљености, тако и у апсолутној потрошњи подгрупа лијекова. Разлози због којих се пацијенти опредјељују за куповину лијека, лежи у чињеници да ФЗОРС за већину лијекова партиципира у дијелу цијене, док преостали трошак пада на терет пацијента [116, 146]. Са друге стране, такође могући разлози зашто пацијенти купују лијекове јесте смањење цијена коштања током посматраног периода услед истека патента оригиналног лијека и појаве већег броја

генеричких паралела на тржишту [38]. Податке за употребу периферних вазодилататора и вазопротектива у датом периоду имамо само за њихову укупну потрошњу из ИЈЗРС, с обзиром да се они нису прописивали на рецепт или је оно било занемарљиво. Сличност између укупне употребе лијекова за КВ болести и употребе лијекова прописаних на рецепт је та да је потрошња лијекова који дјелују на РАС (С09) била највећа у оба случаја. Такође се сличност огледала у најмањој употреби антихипертензива (С02), како у укупној потрошњи тако и у потрошњи прописаних лијекова на рецепт. Са друге стране забиљежене су разлике код удјела потрошње између укупне употребе и употребе прописаних лијекова на рецепт. Највећа разлика је забиљежена код антихипертензива, са многоструко већим удјелом укупне употребе (0.44%), у односу на употребу прописаних лијекова на рецепт (0.04%). Затим код диуретика, са два пута већим просјечним удјелом укупне потрошње (6.76%), у односу на употребу на рецепт (3.34%). Потом код антихиперлипемика са нешто мање од дуго већим просјечним удјелом укупне употребе (4.54%), него на рецепт (2.38%). Код терапије за болест срца просјечни удио био је нешто већи код укупне употребе (7.02%), у односу на рецепт (6.64%). Бета блокатори биљеже такође у датом периоду већи просјечни удио укупне употребе (8.10%), у односу на рецепт (7.13%). Што се тиче лијекова који дјелују на РАС, већи просјечни удио потрошње забиљежен је код лијекова прописаних на рецепт (61.35%), у односу на укупну ванболничку употребу (52.95%). Затим код блокатора калцијумских канала, такође је забиљежен већи просјечни удио потрошње код лијекова прописаних на рецепт (19.12%), у односу на укупну употребу (16.47%). Све наведено, а нарочито већи удјели употребе прописаних лијекова С09 и С08, указује на утицај љекарске праксе на основу смјерница водича.

### **6.2.2. Анализа употребе лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести према узрасту пацијената**

Најмања укупна употреба прописаних КВ лијекова на рецепт, као и подгрупа, током посматране три године (2013.г., 2016.г., 2019.г.) била је код пацијената узраста 0-40 година (3.07 ДДД/1000ст/дан, 3.74 ДДД/1000ст/дан, 3.25 ДДД/1000ст/дан), што је очекивано с обзиром да се ради о незаразним болестима, а највећа у групи преко 60 година (243.49 ДДД/1000ст/дан, 303.75 ДДД/1000ст/дан, 333.25 ДДД/1000ст/дан). Ово се може објаснити

чињеницом да преваленца хипертензије (као и других КВБ) значајно расте са годинама, а самим тим и проценат пацијената који се лијече. Употреба свих подгрупа лијекова за КВБ расте са годинама [147]. Највећа потрошња, а према удјелу подгрупа у старосним групама и датом периоду, лијекова који дјелују на РАС и антихиперлипемика се постизала у старосној групи 41-60 и 0-40 година, док блокатора бета адренергичких рецептора само у групи 0-40 година. Са друге стране блокатори калцијумских канала остваривали су највећу потрошњу у групи 41-60 и преко 60. Остале подгрупе оствариле су највећу потрошњу у групи преко 60 година.

Већа употреба диуретика код старијих пацијената последица је њихове доказане предности у лијечењу артеријске хипертензије код ове старосне групе. Велика клиничка испитивања су показала да већина пацијената са хипертензијом може постићи и одржати адекватну контролу крвног притиска само уз употребу више антихипертензивних лијекова. Старији пацијенти (50-90 година) чешће примају дуалну терапију од млађих пацијената. Водичи за КВ болести у Републици Српској не садрже старосна ограничења у својим препорукама. У нашој анализи утврдили смо да се старијим пацијентима мање прописују статини и бета-адренергички блокатори. Ранија истраживања већином су била фокусирана на популацију испод 70 година, што је у одређеном дијелу вјероватно довело до нижег прописивања код људи изнад 70 година. Међутим, скорија испитивања проведена у Великој Британији и другим земљама потврдила су нижа прописивања статина (за 40-90%) код појединаца изнад 75 година, без обзира на доказе о корисним ефектима статина код тих пацијената [89, 90, 112, 113, 148, 149].

Разлоге у разликама прописивања према узрасту можемо тражити у већој вјероватноћи настанка контраиндикација изнад 65 година. Претходно наведено не објашњава у потпуности степен недовољног прописивања изнад 85 година. Према резултатима истраживања којим су били обухваћени пацијенти старости 65-82 године, доказано је да антихиперлипемични лијекови смањују смртност код старијих особа. Честа појава нежељених ефеката била је слична код пацијената испод и старијих од 65 година, док је исплативост била већа код старијих особа, због већег ризика од оболијевања и смртности. Мање прописивање код старијих пацијената такође може бити због довољне неусаглашености кориштења већег броја лијекова у старијој доби. Глобални проблем је у не придржавању прописане терапије, који доводи до лошијих терапијских ефеката. Даље је

доказано да омјер учешћа пацијента у доплати лијека на рецепт, има значајан утицај на придржавање правилног узимања терапије. Смањено прописивање бета-адренергичких блокатора код старијих особа може се објаснити већом преваленцом хроничне опструктивне болести дисајних путева. Лијечење хипертензије индапамидом (продужено ослобађање) са или без периндоприла код веома старијих је корисно и повезано је са смањеним ризиком од смрти од можданог удара, смрти од било ког узрока и срчане инсуфицијенције, према студији HУVET. Није доказано да диуретици повећавају морталитет код млађих људи, док старија популација може бити склонија метаболичким поремећајима изазваним лијековима, посебно хипокалемији, што може довести до аритмија и могуће изненадне смрти [58, 98, 113 150-152].

### **6.2.3. Анализа употреба прописаних лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести према полу пацијената**

Иако наши водичи препоручују једнаке мјере лијечења за мушкарце и жене обољеле од КВБ, у истраживању су уочене одређене разлике. Употреба прописаних лијекова на рецепт током све три анализирание године била је значајно мања за мушкарце (91.59 ДДД/1000ст/дан, 119.81 ДДД/1000ст/дан, 136.31 ДДД/1000ст/дан) него за жене (151.9 ДДД/1000ст/дан, 183.95 ДДД/1000ст/дан, 196.95 ДДД/1000ст/дан).

Изузетак је забиљежен код антихиперлипемика и антихипертензива, што се дјелимично могло очекивати јер се жене редовније јављају љекару, брину о свом здрављу и придржавају терапије. Ако посматрамо период до менопаузе, учесталост оболијевања од КВБ (артеријска хипертензија, срчана инсуфицијенција, коронарна артеријска болест) већа је код мушкараца док након 60 година жене више оболијевају од хипертензије и других КВБ [38, 153, 154]. ACE инхибитори су најупотребљенија подгрупа лијекова за мушкарце (51.05 ДДД/1000ст/дан, 76.95 ДДД/1000ст/дан, 88.34 ДДД/1000ст/дан), и за жене (85.64 ДДД/1000ст/дан, 116.68 ДДД/1000ст/дан, 125.44 ДДД/1000ст/дан).

Разлика у потрошњи између полова се дјелимично може објаснити потенцијално већом учесталости појаве дијабетес мелитуса и бубрежне дисфункције код жена, с обзиром да код пацијената са дијабетесом или бубрежном дисфункцијом антихипертензивна терапија треба да укључује ACE инхибиторе или АТ II антагонисте [79, 155]. Прописивање

антихиперлипемичких лијекова на рецепт било је веће код мушкараца (2.82 ДДД/1000ст/дан, 3.59 ДДД/1000ст/дан, 5.18 ДДД/1000ст/дан), него код жена (2.60 ДДД/1000ст/дан, 2.98 ДДД/1000ст/дан, 4.06 ДДД/1000ст/дан).

Статини чине највећи удио антихиперлипемика код оба пола. Прописивање статина је различито у различитим популацијама, те постоје истраживања која говоре у прилог веће употребе статина и код мушкараца и код жена. Веће прописивање тиазида код жена последица је позитивног ефекта на густину костију у постменопаузи. Према подацима наше студије, висок проценат пацијената користи комбинацију АСЕ инхибитора и диуретика препоручену смјерницама. АСЕ инхибитори у комбинацији са дихидропиридин блокаторима калцијумских канала могу бити посебно ефикасни код старијих жена са систолном хипертензијом [156-160].

#### **6.2.4. Анализа употребе и структуре лијекова за кардиоваскуларне болести у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету према најучесталијим дијагнозама, прописивачка пракса, терапијске смјернице и морбидитетна статистика**

Хроничне незаразне болести, укључујући болести срца и крвних судова, годинама превладавају у нашој патологији. Артеријска хипертензија се сматра болешћу са уопште највећом распрострањеношћу у свијету, те су лијекови за лијечење хипертензије најупотребљенији. Према подацима бројних истраживања, контролом крвног притиска антихипертензивни лијекови смањују ризик од цереброваскуларних болести (за 34-42%), коронарних болести (за 25-30%) и срчане инсуфицијенције (за 50-54%). Овим смањењем постиже се много већи значај у старијој него млађој популацији, а сходно већем ризику код старијих особа. Нетретирана или недовољно лијечена хипертензија, за шта постоје јасни докази, може повећати ризик од настанка кардиоваскуларних болести, цереброваскуларних болести, болести бубрега, као и последичне смртности. Адекватан третман повишеног крвног притиска битан је, како за смањење морбидитета и морталитета, тако и за општу контролу трошкова здравствене заштите. С обзиром на присутност великог броја лијекова за терапију хипертензије на тржишту, успјешност лијечења највећим дијелом зависи од избора адекватног лијека и дозе од стране љекара. Са друге стране, иста успјешност зависи много од правилног узимања прописане антихипертензивне терапије и придржавања од



стране пацијената. Међутим због непридржавања, које је широко распрострањено у свијету, долази до појаве лоших терапијских исхода и огромних трошкова у здравству. Подаци СЗО указује да је придржавање пацијената са хроничним незаразним болестима у просјеку веома ниско, од око 50% у високо и средње развијеним земљама, до још више код земаља у развоју због недовољне доступности лијекова и здравствених услуга. Додатни проблем непридржавања антихипертензивне терапије ствара ток оболијевања који протиче без симптома. Многе смјернице, утемељене на бројним клиничким истраживањима у протеклом периоду, јасно препоручују антихипертензиве и антихиперлипемике за смањење КВ морбидитета и морталитета. Међутим, третман хипертензије и дислипидемије је и даље недовољан, због мање употребе индикованих лијекова ових група. Подизањем свијести о бољем придржавању препорука терапијских водича, могуће је истовремено повећати ефикасност лијечења, чиме се смањује оболијевање и смртност од КВБ [161-164]. У Републици Српској као и у свијету, најчешћа индикација за коју су прописивани лијекови за КВ болести била је артеријска хипертензија.

#### **6.2.4.1. Артеријска хипертензија**

Глобална преваленца хипертензије код одраслих је 30-45%, с тим да је код популације изнад 60 година иста забиљежена 60% и више. Према томе, у 2015.г. она обухвата преко 1.13 милијарди људи, односно преко 150 милиона у источној и централној Европи. У цијелом свијету забиљежена је овако висока преваленца, без обзира на статус и ниво развоја појединих земаља. Процјена је да ће глобални пораст достићи 1.5 милијарди обољелих до 2025.г. Разлике преваленце хипертензије између појединих земаља узроковане су другачијим методологијама, мјерењима крвног притиска, старости популације и дефиниције самог обољења [22, 165, 166]. Укупна употреба прописаних лијекова за хипертензију на рецепт у Републици Српској током анализираних периода (2013.г., 2016.г., 2019.г.) кретала се од 241.40 ДДД/1000ст/дан, 275.32 ДДД/1000ст/дан до 299.63 ДДД/1000ст/дан.

Употреба у Републици Српској 2013.г. наставила је тренд раста у односу на раније периоде, док је потрошња у приближном раздобљу била већа у Новом Саду (284.64 ДДД/1000ст/дан), Белгији (270.50 ДДД/1000ст/дан), Шведској (302.10 ДДД/1000ст/дан), Великој Британији (321.90 ДДД/1000ст/дан) и Њемачкој (407.50 ДДД/1000ст/дан), а мања у Мароку (23.14 ДДД/1000ст/дан) и Тајван (129.2 ДДД/1000ст/дан). У другим европским земљама потрошња антихипертензива варијала је по годинама, од 111.79 ДДД/1000ст/дан у Кантону Сарајево-

БиХ, 202.20 ДДД/1000ст/дан у Норвешкој до 235.80 ДДД/1000ст/дан у регији Мурсија-Шпанија. Поред наведене разлике у укупној употреби, постојала је и разлика у структури најчешће прописиваних антихипертензивних лијекова. У већини земаља смањује се прописивање старијих група антихипертензивних лијекова (диуретици, блокатори бета-адренергичких рецептора), док се преферира употреба новијих група (АСЕ инхибитори) [167-173]. Током посматраног периода у Републици Српској највише прописивани на рецепт били су лијекови који делују на РАС (160.05 ДДД/1000ст/дан, 190.54 ДДД/1000ст/дан, 211.08 ДДД/1000ст/дан). Преко 85% удјела употребе у укупној потрошњи (на рецепт и без) чинили су АСЕ инхибитори (233.85 ДДД/1000ст/дан, 272.17 ДДД/1000ст/дан, 291.70 ДДД/1000ст/дан), и блокатори калцијумских канала (50.42 ДДД/1000ст/дан, 53.32 ДДД/1000ст/дан, 56.60 ДДД/1000ст/дан).

Сличан тренд прописивања забиљежен је Новом Саду (РАС лијекови 177.50 ДДД/1000ст/дан (АСЕИ 133.36 ДДД/1000ст/дан), ССВс 61.56 ДДД/1000ст/дан), затим у Кантону Сарајево (РАС лијекови 100.38 ДДД/1000ст/дан, СВВс 5.66 ДДД/1000ст/дан), те у Мароку (РАС лијекови 9.51 ДДД/1000ст/дан (АСЕИ 6.20 ДДД/1000ст/дан), ССВс 4.97 ДДД/1000ст/дан). У Норвешкој исте године биљежи се слична структура највеће потрошње (РАС лијекови 112.71 ДДД/1000ст/дан, ССВс 48.89 ДДД/1000ст/дан), међутим са далеко већом употребом АТ II антагониста (78.58 ДДД/1000ст/дан). Подједнако прописивање АСЕ инхибитора и АТ II антагониста биљежи се на Тајвану (РАС лијекови 43.60 ДДД/1000ст/дан), али са нешто већом употребом блокатора калцијумских канала (44.70 ДДД/1000ст/дан). Међутим, у Шведској и Великој Британији највише су прописивани РАС лијекови (Шведска 106.60 ДДД/1000ст/дан, Велика Британија 135.70 ДДД/1000ст/дан) и диуретици (Шведска 90.20 ДДД/1000ст/дан, Велика Британија 73.10 ДДД /1000ст/дан). Затим у Њемачкој највише су прописивани РАС лијекови (187.70 ДДД/1000ст/дан) и бета-адренергички блокатори (77.30 ДДД/1000ст/дан) [168-172].

Истраживање које је укључивало земље Источне Европе и Централне Европе (Словенија, Мађарска, Бугарска, Словачка, Чешка, Естонија, Летонија и Пољска), показало је да су АСЕ инхибитори најчешће прописивани лијекови код терапије хипертензије (преко 90% испитаника). Са друге стране уочене су разлике код примјене блокатора калцијумских канала, бета-адренергичких рецептора, диуретика и других подгрупа лијекова, те код

фиксних комбинација. У Ирској и Њемачкој, као у нашој анализи такође, најчешће прописани антихипертензивни су АСЕ инхибитори, док су то у Пољској били и антагонисти калцијума. Такође, АСЕ инхибитори су најпрописиванији лијекови за хипертензију на другим континентима (Аустралија), САД код бијеле популације и Канада. Међутим, на Исланду то су били бета-адренергички блокатори и диуретици, док у Финској бета-адренергички блокатори и антагонисти рецептора ангиотензина II. У Данској са друге стране највише су прописивани диуретици и АСЕ инхибитори, гдје је већина хипертензивних пацијената користила моно или комбиновану терапију. Истраживања проведена у Аустралији и САД-у указују на повећано прописивање комбиноване терапије. Бројне анализе су показале да комбинована терапија, обухватајући комбиновану терапију са фиксном дозом, може битно смањити хипертензију и нежељене догађаје у поређењу са монотерапијом. Предност фиксних комбинација је једноставније дозирање, боља усклађеност и у већини случајева нижа цијена имајући у виду збир појединачних цијена лијекова који чине ту комбинацију [81, 86, 89, 174-181].

Националне и европске смјернице истичу да је пет главних група антихипертензивних лијекова погодно за увођење и одржавање фармакотерапије, сами или у комбинацијама (тиазидни диуретици, блокатори калцијумских канала, АСЕI, антагонисти ангиотензинских рецептора и блокатори бета-адренергичких рецептора). Еквивалентност ових група антихипертензива (лијекова првог избора) и даље је тема дебате. Тако на примјер комбинована примјена бета блокатора и диуретика у великим дозама може довести до негативног утицаја дијабетогеног и дислипидног ефекта. Ризик од настанка дијабетеса већи је код терапије бета блокаторима у односу на новије антихипертензивне лијекове. Новија истраживања доводе у питање ефикасност бета блокатора код превенције цереброваскуларног инzulта, коронарне болести и КВ смрти. Из претходно поменутих разлога, бета блокатори представљају лијекове четвртог избора у британским смјерницама за терапију артеријске хипертензије. С обзиром да су дијабетес и артеријска хипертензија уско повезани, вјероватно је у неким земљама на избор терапије утицала преваленца дијабетеса, те су предност у препорукама добијали АСЕ инхибитори или АТ II антагонисти. На избор терапије јасно утиче цијена лијекова, као и вјероватно активна промоција фармацеутске индустрије. Имајући у виду да су двије најчешће прописиване групе антихипертензива (АСЕ инхибитори и блокатори калцијумских канала) у складу са већином

преорука клиничких водича, пракса ипак дјелимично одступа од преорука које јасно подржавају већу примјену комбиноване терапије. Такође комбинована терапија се препоручује када монотерапија није успјешна, или као иницијална терапија код пацијената са одређеним нивоима крвног притиска и високим кардиоваскуларним ризиком [4, 45, 49, 58, 93, 107, 182-185]. Артеријска хипертензија се код већине пацијената не може регулисати само једним лијеком, већ је потребно комбиновати минимум два лијека [186]. Што се тиче заступљености појединих група лијекова за терапију хипертензије, није уочена разлика између полова, него само у потрошњи прописаних лијекова. Сви антихипертензивни су више прописивани женама (Република Српска око 60%), што потврђује да се жене чешће лијече од хипертензије, и код њих се постиже боља адхеренција.

Према истраживању проведеном у Данској, код жена су више прописивани диуретици, док су АСЕ инхибитори и блокатори калцијумских канала мушкарцима. Коморбидитет, старост и нежељени ефекти су могући разлози за наведено. Тако рецимо веће прописивање блокатора калцијумских канала код мушкараца последица је веће инциденце коронарне болести срца, док за веће прописивање АСЕ инхибитора код истог пола разлог је чешћа појава дијабетеса. У истраживању које је укључивало 26 земаља Европе, Америке, Аустралије, Азије и Африке, женама су више прописивани бета блокатори и тиазиди, а мање АСЕ инхибитори и АТ II антагонисти као монотерапија. Разлог тога је вјероватно троструко већи ризик код жена за развоја кашља узрокованог АСЕ инхибиторима, сигурност примјене у репродуктивном периоду или могућим предностима ефекта тиазида на густину костију у постменопаузи [181, 187]. С обзиром да су лијекови који дјелују на РАС у Републици Српској током периода били најзаступљенија група лијекова код свих узраста, те имајући у виду да АСЕ инхибитори чине највећи удио у њима, претпоставља се да су и они пратили исти тренд потрошње по старости. Употреба у старосној групи до 40 година била је нешто већа, док је најмања забиљежена у групи преко 60 година.

Британске смјернице препоручују употребу АСЕ инхибитора као почетну терапију код популације млађе од 55 година (услед неподношења неких АТ II антагониста). Према клиничком водичу када је артеријска хипертензија у вези са повећаним тонусом симпатикуса, који се најчешће јавља код млађих пацијената (до 40 година старости), предност се даје бета блокаторима [4, 49]. Употреба бета блокатора у Републици Српској за

посматрни период у складу је са поменутиим смјерницама, јер је највећа потрошња забиљежена управо код млађе популације. Мања употреба ових лијекова код старије популације сматра се оправданом имајући у виду честу појаву коморбидитета који су контраиндикација за употребу бета блокатора (дијабетес мелитус, хронична опструктивна болест плућа). У складу са клиничким смјерницама мања употреба блокатора калцијумских канала код млађих пацијената сматра се оправданом, јер су они лијекови избора у лијечењу хипертензије код старијих особа. NICE смјернице их чак препоручују као први избор у лијечењу хипертензије код пацијената старијих од 55 година [4, 49] У Републици Српској су диуретици генерално прописивани далеко мање од других лијекова, а највећа употреба је забиљежена код старијих пацијената, што је у складу са смјерницама које их фаворизују као и блокаторе калцијумских канала код терапије хипертензије старије популације.

#### **6.2.4.2. Ишемијска болест срца (инфаркт миокарда и ангина пекторис)**

Смртност од коронарне болести срца је три пута већа код мушкараца него жена у популацији испод 65 година, док је међу старијима једнака, а код старијих изнад 65 година двоструко већа код жена. Иако је укупна смртност остала непромијењена, у последње двије деценије код млађих од 65 година смањена је за преко 50%. Глобална истраживања са фокусом на коронарну болест, показују да су 50-75% смањења смртности од срчаних узрока последица регулисања главних фактора ризика код становништва (пушење, алкохол, физичка активност, стрес, гојазност, хипертензија, хиперлипидемија), док се преосталих 25-50% смањења приписује медицинској интервенцији. За пад смртности око 11% од коронарних болести у САД-у за период 1980.г.-2000.г. заслужно је унапређење секундарне превенције након инфаркта миокарда. Међутим, и поред тога европска истраживања указују на промјенљив квалитет секундарне превенције коронарне болести срца у примарној здравственој заштити [150, 188-190]. У Републици Српској су током посматраног периода за терапију ишемијске болести највише прописивани антихиперлипемии и нитратни вазодилататори (изосорбид мононитрат), а затим и бета-адренергички блокатори, калцијум антагонисти, АСЕ инхибитори и антитромботски лијекови.

У Великој Британији најупотребљенији били су антихиперлипемии, ацетилсалицилна киселина и бета блокатори, а приближан тренд прописивања забиљежен је у Италији (антихиперлипемии, инхибитори агрегације тромбоцита и блокатори ренин-ангиотензин

система), и Шпанији (инхибитори агрегације тромбоцита, статини и бета блокатори). У Ирској су се највише прописивали ацетилсалицилна киселина, нитрати и статини, а слично и у Кини (ацетилсалицилна киселина, статини и бета-адренергички блокатори). Према ранијем истраживању које је обухватало 27 европских земаља, највише је прописивана комбинација инхибитора агрегације тромбоцита, антихиперлипемика и бета-адренергичких блокатора. Ово истраживање наишло је на велику различитост у примјени терапије засноване на доказима у клиничкој пракси, како у болници тако и у примарној здравственој заштити. Употреба комбинације статина, ацетилсалицилне киселине и бета-адренергичких блокатора доводи до највећег смањења смртности код пацијената са исхемијском болести срца, и ова терапија је била заступљена у већини земаља [191-193]. Код коронарне болести у Републици Српској није било нерационалног прописивања у погледу избора терапије. Већа употреба антиагрегационих лијекова последица је придржавања препорука клиничких водича код секундарне превенције. Потрошња једног дијела ових лијекова и антихиперлипемика, те мањег дијела оралних антикоагуланаса, антихипертензива и према потреби других лијекова, последица је употребе за цереброваскуларне болести. С обзиром да се та употреба лијекова према тој индикацији у ФЗОРС занемарљивим дијелом води засебно, те немамо смјернице кроз недостајући клинички водич, иста потрошња није забиљежена индивидуално него у укупној употреби за исхемијске болести. Сви пацијенти са коронарном болести узимају превентивно ацетилсалицилну киселину, која има важан антиагрегациони ефекат, без обзира што се на налази на листи лијекова ФЗОРС.

Међутим, без обзира на јасне доказе о ефикасности секундарне превенције, ранија истраживања указују на недовољно лијечење пацијената са коронарном болести срца у примарној заштити, као и да се примјена лијекова значајно смањује по отпусту из болнице и са годинама. Свим пацијентима са коронарном болести препоручују се ниске дозе ацетилсалицилне киселине, бета блокатори, калцијумски антагонисти, нитратни вазодилататори, антихиперлипемички, те АСЕ инхибитори или блокатори ангиотензинских рецептора код хипертензије као фактора ризика. Без обзира на препоруке забиљежена је неједнакост прописивања ових лијекова према полу, како у Републици Српској тако и у Великој Британији, САД-у, Финској и Ирској. Недовољно прописивање код жена са коронарном болести и даље је остало, а да нема разлике међу половима у погледу подношљивости статина, ацетилсалицилне киселине и бета-адренергичких блокатора.

Резултати истраживања у Великој Британији дјелимично објашњавају разлике прописивања код полова у секундарној превенцији на начин да мушкарци оболијевају од тежих обољења [5, 6, 18, 59, 153, 154, 191, 194-196].

#### **6.2.4.3. Поремећаји срчаног ритма (атријална фибрилација)**

Атријална фибрилација (АФ) је најчешћа трајна аритмија, чија се распрострањеност у општој популацији у свијету креће од 1-3%. У Европској унији се процењује да око 8.8 милиона људи старости изнад 55 година имају АФ, док су очекивања да се овај број удвостручи на 17.9 милиона до 2060.г. У САД-у 3 до 6 милиона људи има АФ, док у Азији је учесталост овог поремећаја ритма мања. Према првој глобалној процјени преваленца АФ у 2010.г. је износила 33.5 милиона (20.9 милиона мушкараца и 12.6 милиона жена), са скоро 5 милиона нових случајева који се јављају сваке године. Сматра се да је преваленца чешћа код старијих особа и код популације са одређеним факторима ризика (хипертензија, инфаркт миокарда, ангина пекторис, срчана инсуфицијенција и дијабетес). Атријална фибрилација често пролази без карактеристичних симптома, те дуго може бити неоткривена [197-199]. Код терапије аритмија у Републици Српској током посматраног периода (2013.г., 2016.г., 2019.г.) највише су прописивани пропафенон и амиодарон (антиаритмици групе I и III), блокатори калцијумских канала и бета блокатори, те растући антикоагуланси.

За ову индикацију у Шведској су углавном прописивани бета блокатори (селективни  $\beta_1$ -блокатори), дигоксин и блокатори калцијумских канала, док се код придружених болести забиљежила и употреба антиромботских лијекова (углавном орални антикоагуланси (варфарин)) и диуретика. Са друге стране Њемачка биљежи највећу употребу антиромботских лијекова (углавном орални антикоагуланси), бета блокатора и дигиталиса, а приближно је и у Шпанији (орални антикоагуланси, статини и бета блокатори). Познато је да антиаритмици групе I и III имају значајан потенцијал за нежељене ефекте, од којих неки доводе до озбиљних обољења и посљедичне смртности. Тако на примјер пропафенон је због негативног инотропног и проаритмогеног дејства контраиндикован код пацијената са коронарном болести срца, док код амиодарона који синусни ритам чини стабилним након кардиоверзије, дуготрајна употреба је ограничена због појаве брадикардије и токсичног оштећења јетре. Исто тако због могуће појаве продуженог QT интервала и попутних аритмија, не препоручује се терапија соталолом код пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом или вентрикуларном хипертрофијом. Без обзира што остварују скромно

дејство код одржавања синусног ритма, стандардне бета блокаторе треба укључити прије других антиаритмика да не дође до појаве пароксизмалне атријалне фибрилације, као и због њиховог значајног дејства на хипертензију, коронарну болест, инфаркт миокарда и хроничну срчану инсуфицијенцију. Прописивање у пракси мањим дијелом одступа од препорука важећих водича, и у структури антиаритмика и у самој употреби [55, 56, 135, 200-206]. Према препорукама клиничких водича из 2015.г употреба оралних антикоагуланса у Републици Српској расте, а највише пропафенона који има предиспозиције да изазове озбиљне нежељене ефекте.

Што се тиче прописивачке праксе код атријалне фибрилације у свијету, терапија значајно варира и често није у складу са смјерницама, док је посебан фокус на одступања код употребе антикоагулантне терапије. Далеко већи ризик од тромбоемболијских компликација због високе преваленце хипертензије, дијабетеса, срчане инсуфицијенције, коронарне артеријске болести, хипертрофије лијеве коморе и претходног možданог удара, постоји код популације са атријалном фибрилацијом. Превенција možданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом јесте управо главни циљ антикоагулантне терапије, док се ризик од možданог удара може битно смањити употребом варфарина. За одређивање да ли и када треба укључити варфарин, користи се CHADS<sub>2</sub> (предиктор ризика од možданог удара), а на основу присуства више од једног фактора ризика (конгестивна срчана инсуфицијенција, хипертензија, старост >75 година, дијабетес и možдани удар). Поједине земље не практикују овакав начин процјене за употребу варфарина, као на примјер Шведска, гдје антиаритмици групе I и III нису значајно прописивани. Код старије популације, гдје постоји висок ризик од možданог удара и крварења, варфарин има највећу сврху примјене, међутим варфарин је недовољно прописиван и код нас и у свијету. Употреба антиаритмика групе I и III у Шведској показала је сличност прописивања код оба пола, за разлику од нашег истраживања гдје су антиаритмици групе I (пропафенон) више прописивани код жена, док групе III (амиодарон) више код мушкараца. Разлог тога налази се у могућим чињеницама да мушкарци имају предиспозицију настанка атријалне фибрилације 5 година раније од жена, док жене имају већи ризик од брадикардије и антиаритмцима индуковане полиморфне вентрикуларне тахикардије. Што се тиче употребе бета блокатора, као резултати нашег истраживања и у Шведској су више прописивани женама, док у Шкотској мушкарцима. Слично тим разликама и блокатори калцијумских канала су у Републици Српској више



прописивани женама него у Шкотској гдје се више прописују мушкарцима. Дигоксин је са друге стране више прописиван женама у Шведској и у Шкотској, као и у Републици Српској [136, 200, 207-212].

### **6.3. Анализа ванболничке употребе лијекова за лијечење кардиоваскуларних болести у Републици Српској и земаља у окружењу и свијету, према финансијској потрошњи**

Укупна употреба лијекова за ванболничку терапију КВ болести као и количина утрошених средстава у КМ константно расте. Током посматраног периода (2013.г., 2016.г., 2019.г.) употреба КВ лијекова у Републици Српској уз мање осцилације биљежи благи тренд раста потрошње у КМ за скоро 2% (36 043 924.70; 35 100 282.80; 36 629 098.90). Укупна утрошена средства КВ лијекова (АТС С) код терапије КВ болести повећана су за око 585 000 КМ. Највећи пораст забиљежен је код антихиперлипемика (око 35%), затим код вазопротектива (до 30%), те бета блокатора (до 10%).

Током периода од 1996.г. до 2006.г. Канада такође биљежи раст трошкова за КВ лијекове. Високи трошкови потрошње ових лијекова у 1997.г. за САД и Канаду износили су 13.4 милијарди долара, док 12.8 милијарди долара за седам европских земаља (Њемачка, Француска, Италија, Велика Британија, Холандија, Шпанија и Белгија). Извештај у вези са употребом лијекова за КВ болести у 12 земаља (Организација за економску сарадњу и развој) показао је за период 1989.г.-1999.г. просјечно годишње повећање потрошње од чак 6.2%) [213, 214]. Највећа утрошена средства од свих подгрупа лијекова за КВ болести у Републици Српској била су за лијекове који делују на РАС и чак до 50% (у просјеку 8 808 298.68 евра) што је и очекивано с обзиром на њихову велику употребу и више цијене.

У сусједној Србији 2012.г. утрошена су такође највећа средства за ову подгрупу лијекова, тачније за АСЕ инхибиторе (176 577 597.48 евра), што је повећање за скоро 9% у односу на 2010.г., а након њих највећи раст имали су бета блокатори. Међутим, чак и у земљама са савременијом фармакотерапијском праксом као што су скандинавске земље, гдје су цијене АСЕ инхибитора знатно веће, удио ове подгрупе у укупним утрошеним средствима КВ

лијекова (АТС С) не прелази 45% (Данска 33.43%, Финска 40.08%, Норвешка 44.29%) [70-77].

Са друге стране најмање је утрошено средстава за подгрупу антихипертензива (С02), а сам износ је у просјеку био 56 пута мањи у односу на средства потрошена на подгрупу С09, што је такође било очекивано с обзиром на њихову мању употребу и приступачне цијене.

Што се тиче утрошених средстава за лијекове унутар групе крв и крвотворни органи (АТС В) највећи удио потрошње и чак до 83 % имали су антикоагуланси (В01). Повећање током посматраног периода (2013.г., 2016.г., 2019.г.) износило је више него 1.5 пута, а изражено у КМ (4 857 040.41; 5 560 984.80; 8 047 697.96). Највише средстава утрошено је на подгрупу инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин уз повећање до 15% (4 055 359.71, 4 301 846.11, 4 380 103.02), те истовременим смањењем удјела од око 25% у укупном трошку. Затим су ту били остали антикоагуланси са значајним повећањем потрошње у КМ (320 154.81, 718 903.34, 2 630 535.17) и повећањем удјела за око 25%. Најмање средстава утрошено је на антагонисте витамина К, а са мањим удјелом за око 15 пута у односу на инхибиторе агрегације тромбоцита-искључујући хепарин.

Са друге стране количина утрошених средстава у еврима за ову подгрупу лијекова у поједеним земљама поређења, а које имају савременију фармакоекономску праксу, била је у 2019.г. многоструко већа (Република Српска 4 114 722.63, Хрватска 43 733 252.80, Словенија 36 781 882.00, Финска 138 493 000.00). Што се тиче утрошених средстава према подгрупама, у свим земљама инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин налазе се на другом или чак трећем мјесту по употреби. Значајан податак такође је да су исте године у поменутих земљама поређења утрошена средства у еврима за лијекове који дјелују на РАС (Република Српска 8 938 902.51, Хрватска 41 093 972.30, Словенија 30 021 229.00, Финска 43 195 000.00) била мања у односу на антикоагулансе, за разлику од Републике Српске [70-77].

#### **6.4. Анализа фармакоекономских аспеката употребљених лијекова за кардиоваскуларне болести у Републици Српској и усклађеност са клиничким водичима**

Индикатор укупног трошка израженог у КМ по ДДД за све кардиоваскуларне лијекове у посматраном периоду (2013.г., 2016.г., 2019.г.) биљежи пад за скоро 35% (36.94-24.28), што указује да се без обзира на повећање броја прописаних ДДД смањују укупна издвајања. Затим слиједи индикатори који такође говоре о рационалности потрошње КВ лијекова, као трошак/ддд изражен у КМ а унутар сегмента DU90% и трошак/ддд изражен у КМ изван сегмента DU90%. Трошак у КМ по ДДД за лијекове унутар сегмента континуирано прати тренд пада укупно утрошених средстава по ДДД, чинећи његов доминантни удио од 90%. Током датог периода крајњи резултат је издвајање мање средстава за најпрописиваније лијекове (9.86-6.52), а који чине 90% укупне употребе према ДДД. Трошак у КМ по ДДД за лијекове изван сегмента у посматраном периоду не биљежи толико смањење као укупан трошак и онај унутар сегмента, што може бити посљедица појаве већег броја лијекова на листи ФЗОРС (42-45), те континуитета рационалног прописивања лијекова унутар сегмента. Лијекови изван сегмента, који обухватају бројчано много већи спектар кардиоваскуларних лијекова (у просјеку око 65%), мање се употребљавају и значајно су скупљи, а представљају лијекове избора код терапије појединих сложених и тежих обољења. Већа издвајања средстава за лијекове изван сегмента указује на одређен начин на квалитет лијечења, које је доступно мањем броју пацијената, а којима је та терапија неопходна. Додатна чињеница која поткрепљује рационалност потрошње КВ лијекова, јесте да се уз смањење укупног трошка у КМ током периода смањују и трошкови по ДДД за најпрописиваније лијекове. Поред глобалних утицаја на тржишту, значајне су биле и поједине локалне одлуке здравствене политике (систематичан приступ креирања листа лијекова ФЗОРС, ограничења у индикацијама за поједине лијекове, критеријуми за утврђивање veleпродајних цијена), а које су резултовале смањењем укупног трошка по ДДД. Такође, на рационалност прописивања КВ лијекова утицале су и мјере од стране носиоца националног здравственог осигурања (ФЗОРС), а на љекаре породичне медицине кроз законске репресивне механизме (потенцијалне новчане санкције у случајевима прекорачења на нивоу тима амбуланте), чиме се контролисао трошак расположивих средстава унутар здравственог система [80, 116, 146].

Наведена ограничења не морају увијек да буду у складу са новијим истраживањима, али по правилу јесу са националним смјерницама. Тако на примјер ФЗОРС је поставио ограничења за прописивање одређених кардиоваскуларних лијекова, гдје се унутар подручја индикације један дио односи на врсту болести, а други на препоруке специјалисте интернисте или кардиолога.

Лијекови унутар сегмента DU90% на које је уведено ограничење до 2013.г. били су бројни (клопидогрел, пропафенон, метилдопа, спиронолактон, симвастатин, аторвастатин, амиодарон, фуросемид, торасемид, карведилол, лацидипин и росувастатин), да би се затим до 2016.г. увећали за 3 нова лијека (лерканидипин, ирбесартан и ирбесартан-хцтз), те до 2019.г. за само још триметазидин. Такође, значајна је чињеница да се скоро сви лијекови унутар сегмента налазе на листама ФЗОРС (А, А1, В), и да се скупље паралеле и терапије налазе изван сегмента. Најпрописиванији лијекови су цијеном повољнији, а прате и јасне препоруке клиничких водича. Додатни индикатор представља тренд 10 најпрописиванијих лијекова за лијечење КВ болести, који према употреби у ДДД/1000ст/дан чине до 70%, док према трошку у КМ истовремено учествују до 30%. Током периода дешавале су се мање измјене унутар тог сегмента, а у складу са водичима, и свих 10 најпрописиванијих лијекова по годинама су се налазили на листи лијекова ФЗОРС. Исто тако број хоспитализованих особа због кардиоваскуларних болести, као и број умрлих од кардиоваскуларних болести и смртност на 100 000 становника у Републици Српској, тј њихов тренд смањења током анализираног периода истраживања, указују као индиректни индикатор на квалитет и рационалност прописивања кардиоваскуларних лијекова. У прилог томе говори чињеница да је Република Српска изашла из сегмента веома високог ризика, те се придружила кругу европских земаља високог ризика [215].

Наведени закључци и индикатори указују на потврду пораста рационалности ванболничке потрошње кардиоваскуларних лијекова у периоду од 2009.г. до 2019.г. у Републици Српској.

## 7. ЗАКЉУЧЦИ

1. Удио у укупној потрошњи свих лијекова изражен у ДДД/1000ст/дан повећао се током периода највише за групу АТС С (за 5.74%), а смањено за групу АТС В (за 0.43%).

2. Ванболничка потрошња лијекова за КВБ у Републици Српској током посматраног периода изражена у ДДД/1000ст/дан повећала се до три пута за АТС С (163.16-487.70) и антикоагулансе (30.32-86.86), док се трошак у КМ кардиоваскуларних лијекова занемарљиво повећао за 1.70% а антикоагуланаса за 65.70%. Потрошња изражена у ДДД/1000ст/дан за групу АТС С била је нижа у односу на земље у окружењу (Србија, Хрватска, Словенија) и земље са развијеном фармакотерапијском праксом (Финска, Данска), осим Норвешке у односу на коју је била већа, док је за антикоагулансе била мања у односу на земље у окружењу (Србија, Словенија) и земље са развијеном фармакотерапијском праксом (Финска, Данска, Норвешка), осим сусједне Хрватске у односу на коју је била већа.

3. Највеће смањење удјела потрошње у употреби КВ лијекова биљежи се код терапије болести срца (за 7.24%), а највећи раст удјела потрошње код групе лијекова који дјелују на РАС (за 11.60%), док код антикоагуланаса највеће смањење удјела потрошње у укупној употреби подгрупа В01 и В02 биљеже инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин (за 5.30%), а највећи раст остали антикоагуланси (са доласком на листу 2016.г. оралних облика новије генерације). Највеће смањење удјела трошка у укупној потрошњи КВ лијекова (АТС С) било је такође код лијекова за терапију болести срца (за 2.26%), а највећи раст удјела трошка код антихиперлипемика (за 2.91%), док код трошка антикоагуланаса у укупној потрошњи подгрупа В01 и В02 највеће смањење удјела биљеже инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин (за 29.06%), а највећи раст удјела трошка остали антикоагуланси (за 26.10%).

4. Највећи просјечни удио у потрошњи кардиоваскуларних лијекова (АТС С) током посматраног периода биљеже лијекови који дјелују на РАС (у ДДД/1000ст/дан до 55%, и трошком у КМ до 50%), док на другом мјесту по потрошњи у ДДД/1000ст/дан су били блокатори калцијумских канала (око 16%), а трошком у КМ бета блокатори (око 14%). Код антикоагуланаса највећи просјечни удио у укупној потрошњи подгрупа В01 и В02 имали су

инхибитори агрегације тромбоцита-искључујући хепарин (ДДД/1000ст/дан изнад 90%, трошак у КМ око 70%).

5. Најмањи просјечни удио у потрошњи КВ лијекова (АТС С) током посматраног периода биљеже антихипертензивни са испод 1% за оба индикатора ДДД/1000ст/дан и трошак у КМ, док код антикоагуланаса са просјечним удјелом такође испод 1% за оба индикатора у укупној потрошњи подгрупа В01 и В02 биљежи хепаринска група.

6. У односу на земље у окружењу и свијету, структура и тренд прописивања лијекова за лијечење КВ болести у Републици Српској су највећим дијелом усклађени и одражавају примјену смјерница. Према потрошњи у ДДД/1000ст/дан КВ лијекова (АТС С) забиљежена су мања одступања код ниже употребе диуретика (изузев Норвешке), и антагониста ангиотензина II, а већа употреба АСЕ инхибитора, те генерално мања употреба антихиперлипемика. Већа употреба АСЕ инхибитора се може тумачити бољом адхеренцијом млађе популације (дозирање 1 дневно), гдје представља стартну прву препоруку (изузев код већег ризика и тежих стања). Што се тиче антикоагуланаса и потрошње, а у односу на земље поређења, забиљежена је већа употреба ацетилсалицилна киселина а мања клопидогрел, те мања јефтинијег варфарина у односу на скупљи аценокумарол, док су остали антикоагуланси од 2016.г. пратили тренд раста развијенијих земаља.

7. Пораст броја лијекова током периода унутар сегмента 90% најпрописиванијих лијекова (27-29), а уз присуство највећег дијела на листама лијекова ФЗОРС те генерални пораст (42-45), потврђује разноликост терапијске примјене КВ лијекова, те већи квалитет потрошње истих.

8. Пад морбидитета у Републици Српској (за 2.09%) у укупном оболијевању и морталитета (за 1.49%) у укупној смртности током посматраног периода, као један од битних индикатора, а уз остале јавноздравствене и превентивне мјере, указује на повећање квалитета прописивања КВ лијекова и утицај примјене смјерница, односно структуре употребљених лијекова.

9. Током посматраног периода повећава се рационалност потрошње КВ лијекова, што показује прије свега укупна потрошња у КМ која не расте без обзира на многоструко

повећање у ДДД/1000ст/дан, затим смањење укупног трошка у КМ по ДДД за скоро 35%, те највеће смањење, скоро двоструко, биљежи се за сегмент 10 најпрописиванијих лијекова (за 41.70%).

10. Трошак у КМ по ДДД за лијекове унутар 90% сегмента током посматраног периода се смањује (9.86-6.52), док трошак у КМ по ДДД за лијекове изван сегмента не смањује се истим интензитетом, што такође иде у прилог квалитетног прописивања и потврђује да примјена смјерница и увођење нових терапија нису се одразиле на нерационални раст трошкова лијечења КВ болести.

11. Индекс подударности са релеватним клиничким смјерницама сегмента 90% најпрописиванијих КВ лијекова повећава се током периода и износи у просјеку око 85%. Лијекови који се налазе у смјерницама, а нису у 90% сегмента представљају скупље паралеле. Све наведено потврђује квалитет прописивања и ванболничке потрошње КВ лијекова током посматраног периода и највећим дијелом усклађеност са смјерницама.

12. Истраживања потрошње лијекова из области јавног здравства и фармакоепидемиологије нису довољно заступљена нити се значајно примјењују код оцјене квалитета и рационалности прописивања. Због битности смањења трошкова и одрживости здравственог система, рационална употреба лијекова су стални императив.

13. Допринос истраживања огледа се у примјенљивој и поновљивој методологији, да се са аспекта рационалности употребе и потрошње, те усклађености са смјерницама, периодично ревидирају фармакокономске и јавноздравствене одлуке, правилници и сами клинички водичи.

## 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Public Health Institute of Republic of Srpska. Analysis of population health in Republic of Srpska, 2019. (in Serbian language)  
<https://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/Izvjestaj%20o%20potrosnji%20lijekova%20za%202019.%20i%202020.%20godinu.pdf> [accessed January 2020].
2. Institute for Public health FB&H. Health statistics annual Federation of Bosnia and Herzegovina 2019. (in Bosnian language)  
<https://www.zzjzfbih.ba/wp-content/uploads/2021/01/Zdravstveno-statisti%C4%8Dki-godi%C5%A1njak-FBiH-2019.pdf> [accessed January 2020].
3. World Heart Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (2016).  
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> [accessed April 2020].
4. Ministry of Health and Social Welfare of Republic of Srpska. Guideline for Clinical Practice: Arterial hypertension (in Serbian language). <https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/13.%204.%20Arterijska%20hipertenzija.pdf> [accessed April 2020].
5. Ministry of Health and Social Welfare of Republic of Srpska. Guideline for Clinical Practice: Angina pectoris (in Serbian language). [https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/angina\\_pektoris.pdf](https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/angina_pektoris.pdf) [accessed April 2020].
6. Ministry of Health and Social Welfare of Republic of Srpska. Guideline for Clinical Practice: Acute myocardial infarction (in Serbian language). [https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/akutni\\_infarkt\\_miokarda.pdf](https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/akutni_infarkt_miokarda.pdf) [accessed April 2020].
7. Ministry of Health and Social Welfare of Republic of Srpska. Guideline for Clinical Practice: Atrial fibrillation (in Serbian language). [https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/atrijalna\\_fibrilacija.pdf](https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/atrijalna_fibrilacija.pdf) [accessed April 2020].
8. Association of Family Medicine Doctors of the Republic of Srpska. Clinical guide in family medicine: Arterial hypertension (in Serbian language).  
[https://www.podocinamedicina.com/images/vodici/ARTERIJSKA\\_HIPERTENZIJA\\_1final\\_2812.pdf](https://www.podocinamedicina.com/images/vodici/ARTERIJSKA_HIPERTENZIJA_1final_2812.pdf) [accessed April 2020].



9. Association of Family Medicine Doctors of the Republic of Srpska. Clinical guide in family medicine: Angina pectoris and chest pain (in Serbian language).  
[https://www.porodicnamedicina.com/images/download/klinicki\\_vodici/Oboljenja-kardiovaskularnog-sistema/AnginaPektoris.pdf](https://www.porodicnamedicina.com/images/download/klinicki_vodici/Oboljenja-kardiovaskularnog-sistema/AnginaPektoris.pdf) [accessed April 2020].
10. Association of Family Medicine Doctors of the Republic of Srpska. Clinical guide in family medicine: Acute myocardial infarction (in Serbian language).  
[https://www.porodicnamedicina.com/images/download/klinicki\\_vodici/Oboljenja-kardiovaskularnog-sistema/AkutniInfarktMiokarda.pdf](https://www.porodicnamedicina.com/images/download/klinicki_vodici/Oboljenja-kardiovaskularnog-sistema/AkutniInfarktMiokarda.pdf) [accessed April 2020].
11. Association of Family Medicine Doctors of the Republic of Srpska. Clinical guide in family medicine: Atrial fibrillation (in Serbian language).  
[https://www.porodicnamedicina.com/images/vodici/ATRIJALNA\\_FIBRILACIJA\\_1-final151121.pdf](https://www.porodicnamedicina.com/images/vodici/ATRIJALNA_FIBRILACIJA_1-final151121.pdf) [accessed April 2020].
12. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–94.
13. World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. Fact Sheets.  
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [accessed March 2022].
14. World Health Organisation. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. Global Health Observatory. Data.  
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> [accessed March 2022].
15. World Health Organisation. Cardiovascular Disease. Data and statistics.  
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/non-communicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics> [accessed March 2022].
16. Eurostat. Cardiovascular diseases statistics. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics#Deaths\\_from\\_cardiovascular\\_diseases](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases) [accessed March 2022].

17. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Raised cholesterol. [https://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/cholesterol\\_text/en/](https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/) [accessed March 2022].
18. Ministry of Health and Social Welfare of Republic of Srpska. Guideline for Clinical Practice: Hyperlipoproteinaemia (in Serbian language). <https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/15.%204.%20Hiperlipoproteinemije.pdf> [accessed April 2020].
19. Association of Family Medicine Doctors of the Republic of Srpska. Clinical guide in family medicine: Hyperlipoproteinaemia (in Serbian language). <https://www.porodicnamedicina.com/images/novosti/150123/HIPERLIPOPROTEINEMIJE-final.pdf> [accessed April 2020].
20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
21. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472.
22. World Health Organization. European health for all database. Update 17 October 2019. <http://www.euro.who.int/hfad> [accessed April 2020].
23. Institute of Public Health of Serbia „Dr Milan Jovanovic Batut”. HEALTH AND STATISTICAL YEARBOOK OF THE REPUBLIC OF SERBIA 2019. (in Serbian language). <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2019a.pdf> [accessed April 2020].
24. Croatian Institute of Public Health. Croatian health statistics yearbook 2019. [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis\\_Yerabook\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf) [accessed April 2020].
25. National Institute of Public Health of Slovenia. (in Slovenian language) [https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/07/zdravstveni\\_statisticni\\_ljetopis\\_2019.pdf](https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/07/zdravstveni_statisticni_ljetopis_2019.pdf) [accessed April 2020].
26. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. European Heart Network, February 2017.

- file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/European%20cardiovascular%20disease%20statistics%202017%20(2).pdf. [accessed March 2022].
27. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12-85.
  28. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603.
  29. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. [https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fcdn.who.int%2Fmedia%2Fdocs%2Fdefault-source%2Fgho-documents%2Fglobal-health-estimates%2Fghe2019\\_death-rates-countryfa5d6a0b-0f85-449f-ba5f-ea6fcaeae34c\\_6f5f17c3-3fae-4660-ad72-56e353b43c55.xlsx%3Fsfvrsn%3D91ccbd13\\_9&wdOrigin=BROWSELINK](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fcdn.who.int%2Fmedia%2Fdocs%2Fdefault-source%2Fgho-documents%2Fglobal-health-estimates%2Fghe2019_death-rates-countryfa5d6a0b-0f85-449f-ba5f-ea6fcaeae34c_6f5f17c3-3fae-4660-ad72-56e353b43c55.xlsx%3Fsfvrsn%3D91ccbd13_9&wdOrigin=BROWSELINK) [accessed March 2022].
  30. OECD. Health at a Glance 2013: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2013. [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2013-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en) [accessed April 2022].
  31. Samuels TA, Guell C, Legetic B, Unwin N. Policy initiatives, culture and the prevention and control of chronic non-communicable diseases (NCDs) in the Caribbean *Ethn Health.* 2012;17(6):631-49.
  32. WHO Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/Full%20text.pdf](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf) [accessed March 2022].
  33. Ministry of Health and Social Welfare of Republic of Srpska. Documents: Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases in the Republic of Srpska for the period from 2019. to 2026. (in Serbian language). [https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/dokumenti/Pages/Javno\\_zdravstvo.aspx](https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/dokumenti/Pages/Javno_zdravstvo.aspx) [accessed April 2020].

34. WP2 Framework for pharmacoepidemiological studies, WG3 Drug utilisation data. PROTECT: Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium. Drug consumption databases in Europe. <http://www.imi-protect.eu/documents/DUinventoryCOUNTRIESFeb2015.pdf> [accessed April 2022].
35. WHO The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. [http://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/en/](http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/) [accessed April 2022].
36. Public Health Institute of Republic of Srpska. Annual report on drug utilization for 2018. [https://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/Izvjestaj\\_o\\_prometovanju\\_lijekova\\_2018.pdf](https://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/Izvjestaj_o_prometovanju_lijekova_2018.pdf) [accessed January 2020].
37. Legetic B, Cecchini M, eds. Applying Modeling to Improve Health and Economic Policy decisions in the Americas: the case of Non-communicable diseases. Pan American Health Organization, 2015.
38. Markovic-Pekovic V, Skrbić R, Godman B, Gustafsson LL. Ongoing initiatives in the Republic of Srpska to enhance prescribing efficiency: influence and future directions. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12(5):661-71.
39. Wettermark B, Zoëga H, Furu K, Korhonen M, Hallas J, Nørgaard M, et al. The Nordic prescription databases as a resource for pharmacoepidemiological research--a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(7):691-9.
40. Hoffman JM, Li E, Doloresco F, Matusiak L, Hunkler RJ, Shah ND, et al. Projecting future drug expenditures--2012. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(5):405-21.
41. Wallach Kildemoes H, Hendriksen C, Andersen M. Drug utilization according to reason for prescribing: a pharmacoepidemiologic method based on an indication hierarchy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(10):1027-35.
42. Grimmsmann T, Himmel W. Discrepancies between prescribed and defined daily doses: a matter of patients or drug classes? *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(8):847-54.
43. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 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.

44. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
45. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
46. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
47. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). NICE (2011). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf> [accessed December 2021].
48. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Jul.
49. NICE. Hypertension: Improving blood pressure management in primary care (2017). <https://www.nice.org.uk/sharedlearning/hypertension-improving-blood-pressure-management-in-primary-care> [accessed December 2021].
50. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.
51. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in

- collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
52. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
  53. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(21):2756-2768.
  54. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
  55. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(1):104-23.
  56. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Society of Cardiology; Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127(18):1916-1926.
  57. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
58. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
  59. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
  60. WHO Drug Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. History of the ATC/DDD system. <http://www.whocc.no/atcddd/atcsystem.html> [accessed April 2020].
  61. WHO Drug Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The DDD-definition and principles. <http://www.whocc.no/atcddd/atcsystem.html> [accessed April 2020].
  62. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [accessed April 2020].
  63. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology. WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo:WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2003.  
[http://www.whocc.no/filearchive/publications/drug\\_utilization\\_research.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf) [accessed April 2020].
  64. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo:WHO;2012.  
[http://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf) [accessed April 2020].
  65. Bergman U, Popa C, Tomson Y, Wettermark B, Einarson TR, Aberg H, Sjöqvist F. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(2):113-8.

66. Wettermark B, Bergman U, Krakau I. Using aggregate data on dispensed drugs to evaluate the quality of prescribing in urban primary health care in Sweden. *Public Health* 2006;120(5):451-61.
67. Teichert M, van der Aalst A, de Wit H, Stroo M, De Smet PA. How useful are prescribing indicators based on the DU90% method to distinguish the quality of prescribing between pharmacotherapy audit meetings with different levels of functioning? *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(12):1171-7.
68. Ho MJ, Venci J. Improving the success of mailed letter intervention programs to influence prescribing behaviors: a review. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(8):627-49.
69. Republic of Srpska Institute of Statistics. Statistical Yearbook of Republika Srpska, 2020. [https://www.rzs.rs.ba/static/uploads/bilteni/godisnjak/2020/StatistickiGodisnjak\\_2020\\_WEB\\_II.pdf](https://www.rzs.rs.ba/static/uploads/bilteni/godisnjak/2020/StatistickiGodisnjak_2020_WEB_II.pdf) [accessed march 2021].
70. Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Bosnia and Herzegovina. Report on the circulation of medicines licensed for circulation in Bosnia and Herzegovina in 2019. (in Serbian language) [http://www.almbih.gov.ba/\\_doc/publikacije/promet2019.pdf](http://www.almbih.gov.ba/_doc/publikacije/promet2019.pdf) [accessed february 2021].
71. Agency for Medicines and Medical Devices of Serbia. Trade and consumption of finished medicines for humane use in the Republic of Serbia in 2019. (in Serbian language) [https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/01/PPL\\_2019.pdf](https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/01/PPL_2019.pdf) [accessed february 2021].
72. Agency for Medicines and Medical Products. Report on the consumption of medicines in the Republic of Croatia in 2019. (in Croatian language) [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Tablica\\_16-Ukupna\\_potrosnja\\_lijekova\\_u\\_2019\\_godini.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Tablica_16-Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2019_godini.pdf). [accessed february 2021]
73. National Institute of Public Health. Consumption of outpatient medicines prescribed in Slovenia in 2019. (in Slovenian language) [https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/07/publikacija\\_220520\\_koncno\\_0.pdf](https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/07/publikacija_220520_koncno_0.pdf) [accessed february 2021].
74. Finnish Medicines Agency Fimea. Finnish statistics on medicines 2021. [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/145777/Finnish\\_statistics\\_on\\_medicines\\_2021.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/145777/Finnish_statistics_on_medicines_2021.pdf?sequence=5&isAllowed=y) [accessed february 2021].



75. Norwegian Institute of Public Health. Drug Consumption in Norway 2017–2021, data from Wholesale statistics and Norwegian Prescription Database.  
<https://www.fhi.no/contentassets/1b4b603c4ecf410588d584d5062cc9b8/legemiddelforbruk-i-norge-20172021.pdf> [accessed february 2021].
76. Nordic Health and Welfare Statistics. Medicines consumption.  
[https://pxweb.nhwstat.org/Prod/pxweb/en/NHWSTAT/NHWSTAT\\_\\_Health\\_\\_Pharmaceutical%20products\\_\\_Medicines%20consumption\\_\\_Sales/med04.px/](https://pxweb.nhwstat.org/Prod/pxweb/en/NHWSTAT/NHWSTAT__Health__Pharmaceutical%20products__Medicines%20consumption__Sales/med04.px/) [accessed february 2021].
77. Organisation for economic co-operation and development. Pharmaceutical market. Pharmaceutical consumption. <https://stats.oecd.org/Index.aspx?ThemeTreeId=9#> [accessed february 2021].
78. Essential Medicines. WHO Model List (revised March 2011) Explanatory Notes. 17th edition (March 2011). [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf?ua=1) [accessed february 2021].
79. Tirapani LDS, Fernandes NMDS. A narrative review of the impacts of income, education, and ethnicity on arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease in the world. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(5):1084-1096.
80. Health Insurance Fund of Republic of Srpska. Drug lists. Available online: <https://www.zdravstvo-srpske.org/files/cjenovnici/lijekovi.pdf> [accessed February 2022].
81. Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician.* 2008;77(9):1279-1286.
82. Sindone A, Erlich J, Lee C, Newman H, Suranyi M, Roger SD. Cardiovascular risk reduction in hypertension: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers. Where are we up to? *Intern Med J.* 2016;46(3):364-72.
83. Matchar D, McCrory D, Orlando L, Patel M, Patel U, Patwardhan M, 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.
84. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J, Paes AH, Bakker A. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(6):851-7.

85. 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.
86. Tomasik T, Windak A, Jozwiak J, Oleszczyk M, Seifert B, Kersnik J, et al. Treatment of hypertension in central and eastern European countries: self-reported practice of primary care physicians. *J Hypertens*. 2012;30(8):1671-8.
87. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
88. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007;369(9571):1431-9.
89. Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1125-1136
90. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. (2018) 15(6):e1002584.
91. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123(15):1611-21.
92. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Cutler J, Fagard R, Whelton P, et al. 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.
93. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. (2005) 366(9489):895–906.

94. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, 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.
95. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, Schofield L, Purkayastha D, Baron M. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):495-501.
96. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21(3):220-4.
97. Kaiser EA, Lotze U, Schäfer HH. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? *Clin Interv Aging*. 2014;9:459-75.
98. Marković-Peković V, Škrbić R, Petrović A, Vlahović-Palčevski V, Mrak J, Bennie M, et al. Polypharmacy among the elderly in the Republic of Srpska: extent and implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(5):609-618.
99. Giles TD. Monotherapy with calcium antagonists for mild to moderate primary hypertension. *Cardiovasc Drug Rev*. 1990;8:138–154.
100. de Portu S, Mantovani LG. Amlodipine: a pharmaco-economic review. *J Med Econ*. 2009;12(1):60-8.
101. Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS. A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1988;12(7):S79-84.
102. Kjeldsen SE, Syvertsen JO, Hedner T. Cardiac conduction with diltiazem and beta-blockade combined. A review and report on cases. *Blood Press*. 1996;5(5):260-263.
103. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761-88.

104. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction) *Circulation*. 2004;110(5):588-636.
105. Vulić D. Taking measures of secondary prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Srce i krvni sudovi*. 2013;32(3):205–7.
106. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health Outcomes Associated with Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Network Meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534-44.
107. Wysong CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD002003.
108. Velasco A, Solow E, Price A, Wang Z, Arbique D, Arbique G, et al. Differential effects of nebivolol vs. metoprolol on microvascular function in hypertensive humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(1):H118-24.
109. Neutel JM, Smith DH, Ram CV, Lefkowitz MP, Kazempour MK, Weber MA. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. Bisoprolol Investigators Group. *Am J Cardiol*. 1993;72(1):41-6.
110. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, 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.
111. Kveiborg B, Major-Petersen A, Christiansen B, Torp-Pedersen C. Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: lessons from The Carvedilol or Metoprolol European Trial. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):31–37.
112. Benjamin IJ, Kreutz R, Olsen MH, Schutte AE, Lopez-Jaramillo P, Frieden TR, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications. *Lancet*. 2019;394(10199):637-8.
113. Kostis JB. Treating Hypertension in the Very Old. *N Engl J Med*. 2008;358:1958–60.
114. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol*. 2015;11(2):203-17.

115. Kaplan NM. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension*. 2015;65(5):983-4.
116. Health Insurance Fund of Republic of Srpska. Medicines - list of indications. [https://www.zdravstvo-srpske.org/files/cjenovnici/lista\\_ind.pdf](https://www.zdravstvo-srpske.org/files/cjenovnici/lista_ind.pdf) [accessed February 2022].
117. Vardeny O, Cavallari LH, Claggett B, Desai AS, Anand I, Rossignol P, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Race influences the safety and efficacy of spironolactone in severe heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):970-6.
118. Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens*. 2016;29(10):1130-7.
119. Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, Stella SF, Vieira JL, Restelatto LM, et al. Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the Brazilian public health system. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(1):32-44.
120. Fragoulakis V, Kourlaba G, Maniadakis N. Economic evaluation of statins in high-risk patients treated for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:135-43.
121. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104(2):109-24.
122. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48.
123. Ruokoniemi P, Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Neuvonen PJ, Huupponen R. Shift of statin use towards the elderly in 1995-2005: a nation-wide register study in Finland. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3):405-10.
124. Mortensen MB, Falk E, Schmidt M. Twenty-Year Nationwide Trends in Statin Utilisation and Expenditure in Denmark. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(7):e003811.
125. Sakshaug S, Furu K, Karlstad O, Rønning M, Skurtveit S. Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):476-481.

126. Karr S. Epidemiology and Management of Hyperlipidemia. *Am J Manag Care*. 2017; 23(9):S139-S148.
127. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146.
128. Milašinović G, editor. National Guide of Good Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Lipid Disorders. Belgrade: Accreditation Agency for Health Institutions of Serbia; 2012. [in Serbian]
129. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP, et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *International journal of cardiology*. 2005;98(1):79-89.
130. Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part I. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(6):457-82.
131. Hollenberg SM. Vasodilators in acute heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):143-7.
132. Giuseppe C, Paul J, Hans-Ulrich I. Use of nitrates in ischemic heart disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(11):1567-72.
133. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2011;146(1):4-12.
134. Daiber A, Münzel T. Organic Nitrate Therapy, Nitrate Tolerance, and Nitrate-Induced Endothelial Dysfunction: Emphasis on Redox Biology and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(11):899-942.
135. Amit G, Rosen A, Wagshal AB, Bonne DY, Liss T, Grosbard A, et al. Efficacy of substituting innovator propafenone for its generic formulation in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1558-60.
136. Virgadamo S, Charnigo R, Darrat Y, Morales G, Elayi CS. Digoxin: A systematic review in atrial fibrillation, congestive heart failure and post myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2015;7(11):808-16.
137. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(7):585-595.

138. Glezer MG, Vygodin VA; ODA investigators. Effectiveness of Trimetazidine in Patients with Stable Angina Pectoris of Various Durations: Results from ODA. *Cardiol Ther.* 2020;9(2):395-408.
139. Elwan O, Helmy AA, Tamawy ME, Naseer MA, Banhawey IE, Kader AA, et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action. *J Int Med Res.* 1995;23(3):154-66.
140. Proschan M, Ford CE, Cutler JA, Graumlich JF, Pavlik V, Cushman WC, et al. How much effect of different antihypertensive medications on cardiovascular outcomes is attributable to their effects on blood pressure? *Stat Med.* 2013;32(5):884-97.
141. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD002252.
142. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA.* 2000;283(15):1967-75.
143. Spoladore R, Roccaforte R, Fragasso G, Gardini C, Pallosi A, Cuko A, et al. Safety and efficacy of doxazosin as an „add-on“ antihypertensive therapy in mild to moderate heart failure patients. *Acta Cardiol.* 2009;64(4):485-91.
144. Meade, T. Primary prevention of ischaemic cardiovascular disorders with antiplatelet agents. *Handbook of experimental pharmacology.* 2012;210(210):565-605.
145. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009; 151(5):297–305.
146. Health Insurance Fund of Republic of Srpska. The rights of the insured (2021). <https://www.zdravstvosrpske.org/files/regulativa/osig/Pravilnik%20o%20son%20ostvarivanja%20prava%20na%20zz.PDF> [accessed January 2022].
147. Kalinić D, Škrbić R, Vulić D, Stojaković N, Stoisavljević-Šatara S, Stojiljković MP, et al. Trends in Antihypertensive Medicine Utilization in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina: An Eleven-Year Follow-Up. *Front Pharmacol.* 2022;13:889047.
148. Atkins ER, Chow CK. Low-Dose Combination Therapy for Initial Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(9):65.

149. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Smolina K, Nichols M, Leal J, et al. Coronary Heart Disease Statistics 2012. London: British Heart Foundation, 2012.
150. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-415.
151. Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B, Andersén-Karlsson E, Bergman U, Hasselström J, 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.
152. Mbui JM, Oluka MN, Guantai EM, Sinei KA, Achieng L, Baker A, et al. Prescription patterns and adequacy of blood pressure control among adult hypertensive patients in Kenya; findings and implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(11):1263-71.
153. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*. 2010;18(12):598-602.
154. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):19.
155. Cooke CE, Fatodu H. Physician conformity and patient adherence to ACE inhibitors and ARBs in patients with diabetes, with and without renal disease and hypertension, in a medicaid managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(8):649-55.
156. Stone NJ. Statins in Secondary Prevention: Intensity Matters. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2707-2709.
157. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, et al. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2015;115(1):21–26.
158. Chang TI, Evans G, Cheung AK, Cushman WC, Diamond MJ, Dwyer JP, et al. Patterns and Correlates of Baseline Thiazide-Type Diuretic Prescription in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Hypertension*. 2016;67(3):550-5.
159. Lipsitz LA, Iloputaife I, Gagnon M, Kiely DK, Serrador JM. Enhanced vasoreactivity and its response to antihypertensive therapy in hypertensive elderly women. *Hypertension*. 2006;47(3):377–383.



160. Godman B, Wettermark B, van Woerkom M, Fraeyman J, Alvarez-Madrazo S, Berg C, et al. Multiple policies to enhance prescribing efficiency for established medicines in Europe with a particular focus on demand-side measures: findings and future implications. *Front Pharmacol.* 2014;5:106.
161. Neiman AB, Ruppert T, Ho M, Garber L, Weidle PJ, Hong Y, et al. CDC Grand Rounds: Improving Medication Adherence for Chronic Disease Management - Innovations and Opportunities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(45):1248-1251.
162. Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, Adams DP, Fernandez-Lazaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-Garcia A, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):132.
163. Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, Yan RT, Fitchett DH, Bayer NH, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke.* 2009;40(4):1417- 24.
164. Borghi C, Tubach F, de Backer G, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study. *International Journal of Cardiology.* 2016;218:83–8.
165. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398 (10304):957-80.
166. World Health Organisation. Hypertension: Key Facts (2021). <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension> [Accessed December 12, 2021].
167. Markovic-Pekovic V, Stoisavljevic-Satara S, Skrbic R. Utilisation of cardiovascular medicines in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, 5 years study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;8(4):320-6.
168. Tomas A, Tomic Z, Milijasevic B, Ban M, Horvat O, Vukmirovic S, et al. Patterns of prescription antihypertensive drug utilization and adherence to treatment guidelines in the city of Novi Sad. *Vojnosanitetski pregled.* 2016;73(6):531–7.

169. Huang LY, Shau WY, Chen HC, Su S, Yang MC, Yeh HL, et al. Pattern analysis and variations in the utilization of antihypertensive drugs in Taiwan: a six-year study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(3):410-9.
170. Berrada El Azizi G, Ahid S, Ghanname I, Belaiche A, Hassar M, Cherrah Y. Trends in antihypertensives use among Moroccan patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(10):1067-73.
171. Catić T, Begović B. Outpatient antihypertensive drug utilization in Canton Sarajevo during five years period (2004-2008) and adherence to treatment guidelines assessment. *Bosn J Basic Med Sci.* 2011;11(2):97-102.
172. Blix HS, Landmark K, Selmer R, Reikvam A. Patterns in the prescription of antihypertensivedrugs in Norway, 1975-2010. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012;132(10):1224-8.
173. Ruiz JC, Ariza MA, Aguilera B, Leal M, Gómez R, Abellán J. Analysis of the rational use of anti-hypertensives in the Murcia (Spain) region. *Aten Primaria.* 2012;44(5):272-9.
174. Wenzel U, Röben T, Schwietzer G, Stahl RA. Die Therapie der arteriellen Hypertonie. Eine Umfrage bei niedergelassenen Ärzten [The treatment of arterial hypertension. An inquiry among doctors in general practice]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(51-52):1454-9.
175. Zaharan NL, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Hypertension in Ireland: public awareness and doctors choice of therapy. *Irish Journal of Medical Science.* 2009;178(4):413-417.
176. Grzybowski A, Bellwon J, Gruchała M, Stolarczyk L, Popaszkiwicz J, Sobiczewski W, Rynkiewicz A. Effectiveness of hypertension treatment assessed by blood pressure level achieved in primary care setting in Poland. *Blood Press.* 2003;12(4):232-8.
177. Eastman P. Antihypertensive prescribing--a survey of general practice supervisors and registrars. *Australian family physician.* 2008;37(11):969-971.
178. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004;43(1):10-7.
179. Jensdottir JO, Sigurethsson EL, Thornorgeirsson G. Hypertension management in general practice in Iceland. *Laeknabladid.* 2006;92(5):375-380.

180. Varis J, Savola H, Vesalainen R, Kantola I. Treatment of hypertension in Finnish general practice seems unsatisfactory despite evidence-based guidelines. *Blood Press*. 2009;18(1-2):62-7.
181. Sundbøll J, Adelborg K, Mansfield KE, Tomlinson LA, Schmidt M. Seventeen-Year Nationwide Trends in Antihypertensive Drug Use in Denmark. *American Journal of Cardiology*. 2017;120:2193–200.
182. Toto RD, Tian M, Fakouhi K, Champion A, Bacher P. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(10):761-9.
183. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. 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):1254–1262.
184. The 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):2981–2997.
185. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2\_suppl):25-32.
186. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients with Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(6):566-79.
187. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010;24(5):336-44.
188. Psota M, Bandosz P, Gonçalvesová E, Avdičová M, Bucek Pšenková M, Studenčan M, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality rates in the Slovak Republic between 1993-2008. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190090.

189. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98.
190. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373(9667):929-40.
191. Mathur R, Badrick E, Boomla K, Bremner S, Hull S, Robson J. Prescribing in general practice for people with coronary heart disease; equity by age, sex, ethnic group and deprivation. *Ethn Health.* 2011;16(2):107-23.
192. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):824-835.
193. Angina Treatment Pattern Survey Collaborative Group. Current status of medical therapy of chronic stable angina pectoris in mainland of China: the second survey. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010;38(12):1060-4.
194. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, et al. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J.* 2013;34(41):3198-205.
195. Pocock S, Bueno H, Licour M, Medina J, Zhang L, Annemans L, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(6):509-17.
196. Deschaseaux C, McSharry M, Hudson E, Agrawal R, Turner SJ. Treatment Initiation Patterns, Modifications, and Medication Adherence Among Newly Diagnosed Heart Failure Patients: A Retrospective Claims Database Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(5):561-71.
197. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021;16(2):217-221.

198. Healey JS, Alings M, Ha A, Leong-Sit P, Birnie DH, de Graaf JJ, et al. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients. *Circulation*. 2017;136(14):1276-1283.
199. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):650-8.
200. Carlsson AC, Wändell P, Sundquist K, Johansson SE, Sundquist J. Differences and time trends in drug treatment of atrial fibrillation in men and women and doctors' adherence to warfarin therapy recommendations: a Swedish study of prescribed drugs in primary care in 2002 and 2007. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):245-53.
201. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84.
202. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P, et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(10):897-905.
203. Nguyen T, Jolly U, Sidhu K, Yee R, Leong-Sit P. Atrial fibrillation management: evaluating rate vs rhythm control. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(6):713-24.
204. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
205. Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol*. 2011;27(1):47-59.
206. Kalus JS. Pharmacologic management of atrial fibrillation: established and emerging options. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(6 Suppl B):S10-8.
207. Field TS, Weijs B, Curcio A, Giustozzi M, Sudikas S, Katholing A, et al. Incident Atrial Fibrillation, Dementia and the Role of Anticoagulation: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119(6):981-991.
208. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, Santoni G, Fastbom J, Ljungman P, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology*. 2018;91(19):e1732-e1740.

209. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY, et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;36(26):1660-8.
210. Disch DL, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Birkmeyer JD. Managing chronic atrial fibrillation: a Markov decision analysis comparing warfarin, quinidine, and low-dose amiodarone. *Ann Intern Med*. 1994;120(6):449-57.
211. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(2):136-144.
212. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93(5):606-12.
213. Jackevicius CA, Cox JL, Carreon D, Tu JV, Rinfret S, So D, et al. Long-term trends in use of and expenditures for cardiovascular medications in Canada. *CMAJ*. 2009;181(1-2):E19-28.
214. Tarride JE, Lim M, DesMeules M, Luo W, Burke N, O'Reilly D, et al. A review of the cost of cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2009;25(6):e195-202.
215. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en) (4 June 2021).

**ПРИЛОГ 1.**

Табела 22. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт према полу за дијагнозу артеријске хипертензије, у Републици Српској у периоду 2013.г., 2016.г., 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	Пол	2013		2016		2019	
			N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	М	2.43	1.01	1.79	0.65	1.25	0.42
		Ж	3.86	1.60	2.86	1.04	2.13	0.71
C02	Антихипертензиви	М	0.09	0.04	0.07	0.03	0.07	0.02
		Ж	0.02	0.01	0.04	0.01	0.03	0.01
C03	Диуретици	М	3.10	1.28	3.09	1.12	3.39	1.13
		Ж	4.67	1.93	5.79	2.10	5.98	2.00
C03AA03	хидрохлортиазид	М	1.06	0.44	0.91	0.33	0.70	0.23
		Ж	2.12	0.88	1.75	0.64	1.42	0.47
C03CA01	фуросемид	М	1.28	0.53	1.45	0.53	1.84	0.61
		Ж	2.17	0.90	2.47	0.90	3.00	1.00
	остали лијекови	М	0.76	0.31	0.73	0.27	0.85	0.28
		Ж	0.38	0.16	1.57	0.57	1.56	0.52
C07	Блокатори бета-адренергичких рецептора	М	5.36	2.22	5.60	2.03	6.09	2.03
		Ж	11.44	4.74	12.21	4.43	13.00	4.34
C07AB02	метопролол	М	2.77	1.15	2.94	1.07	2.69	0.90
		Ж	6.34	2.63	6.62	2.40	6.26	2.09
C07AB07	бисопролол	М	1.05	0.43	2.20	0.80	3.04	1.01
		Ж	2.11	0.87	4.18	1.52	5.61	1.87
	остали лијекови	М	1.54	0.64	0.46	0.17	0.36	0.12
		Ж	2.99	1.24	1.41	0.51	1.13	0.38
C08	Блокатори калцијумских канала	М	18.56	7.69	20.47	7.43	22.34	7.46
		Ж	31.86	13.20	32.85	11.93	34.26	11.43
C08CA01	амлодипин	М	16.96	7.02	17.55	6.37	17.86	5.96
		Ж	29.02	12.02	27.74	10.08	26.29	8.77
C08CA05	нифедипин	М	1.19	0.49	1.26	0.46	0.44	0.15
		Ж	1.92	0.80	1.94	0.70	0.58	0.19
C08CA13	лерканидипин	М	0.00	0.00	1.31	0.48	3.80	1.27
		Ж	0.00	0.00	2.44	0.89	6.82	2.28
	остали лијекови	М	0.41	0.17	0.35	0.13	0.24	0.08
		Ж	0.92	0.38	0.73	0.27	0.57	0.19
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	М	52.81	24.57	75.37	27.38	86.95	29.02
		Ж	89.65	41.71	115.17	41.83	124.13	41.43
C09AA02	еналаприл	М	24.63	11.46	33.61	12.21	33.65	11.23
		Ж	39.57	18.41	49.92	18.13	46.93	15.66
C09AA03	лизиноприл	М	2.13	0.99	3.45	1.25	5.10	1.70
		Ж	3.78	1.76	5.81	2.11	7.85	2.62
C09AA05	рамиприл	М	4.40	2.05	9.33	3.39	15.70	5.24
		Ж	5.70	2.65	10.79	3.92	17.30	5.77

C09AA	остали АСЕ инхибитори, монокомпонентни	М	3.61	1.68	4.97	1.81	5.25	1.75
		Ж	5.95	2.77	7.60	2.76	7.63	2.55
C09BA02	еналаприл, хидрохлоротиазид	М	11.43	5.32	15.60	5.67	15.28	5.10
		Ж	21.00	9.77	26.50	9.63	25.00	8.34
C09BA03	лизиноприл, хидрохлоротиазид	М	2.23	1.04	3.15	1.14	3.61	1.20
		Ж	4.19	1.95	5.60	2.03	5.91	1.97
C09BA06	квинаприл, хидрохлоротиазид	М	1.87	0.87	2.34	0.85	2.32	0.77
		Ж	3.52	1.64	4.18	1.52	3.96	1.32
C09BA, C09BB	остали АСЕ инхибитори и диуретици или бета блокатори	М	0.70	0.33	1.80	0.65	3.22	1.07
		Ж	1.16	0.54	2.74	1.00	4.44	1.48
<b>C09AA, C09BA</b>	<b>Укупно АСЕ инхибитори</b>	М	51.00	23.73	74.25	26.97	84.13	28.08
		Ж	84.88	39.49	113.14	41.09	119.02	39.72
<b>C09CA, C09DA</b>	<b>Антагонисти рецептора ангиотензина II</b>	М	1.80	0.84	1.12	0.41	2.82	0.94
		Ж	4.77	2.22	2.03	0.74	5.11	1.71
	<b>Укупна употреба по полу</b>	<b>М</b>	<b>79.12</b>	<b>36.81</b>	<b>106.39</b>	<b>38.64</b>	<b>120.09</b>	<b>40.08</b>
		<b>Ж</b>	<b>135.83</b>	<b>63.19</b>	<b>168.93</b>	<b>61.36</b>	<b>179.54</b>	<b>59.92</b>
	<b>УКУПНО</b>		<b>214.95</b>	<b>100</b>	<b>275.32</b>	<b>100</b>	<b>299.63</b>	<b>100</b>

АСЕ, ангиотензин конвертујући ензим

## ПРИЛОГ 2.

Табела 23. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт према полу код инфаркта миокарда, ангине пекторис и укупно исхемијске болести, у Републици Српској у периоду 2013.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	Пол	Инфаркт миокарда		Ангина пекторис		Исхемијска болест	
			N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	М	3.79	19.41	0.45	16.01	4.24	18.98
		Ж	4.90	25.09	0.27	9.61	5.17	23.14
C01AA05	дигоксин	М	0.19	0.97	0.01	0.36	0.20	0.90
		Ж	0.30	1.54	0.01	0.36	0.31	1.39
<b>C01DA14</b>	<b>изосорбид мононитрат</b>	<b>М</b>	<b>3.35</b>	<b>17.15</b>	<b>0.40</b>	<b>14.23</b>	<b>3.75</b>	<b>16.79</b>
		<b>Ж</b>	<b>4.33</b>	<b>22.17</b>	<b>0.24</b>	<b>8.54</b>	<b>4.57</b>	<b>20.46</b>
C01D	Остали вазодилататори у терапији болести срца	М	0.08	0.41	0.01	0.36	0.09	0.40
		Ж	0.10	0.51	0.01	0.36	0.11	0.49
C01B	Антиаритмици групе IC и III	М	0.17	0.87	0.03	1.07	0.20	0.90
		Ж	0.17	0.87	0.01	0.36	0.18	0.81
C03	Диуретици	М	0.17	0.87	0.05	1.78	0.22	0.98
		Ж	0.20	1.02	0.04	1.42	0.24	1.07
		<b>М</b>	<b>0.49</b>	<b>2.51</b>	<b>0.09</b>	<b>3.20</b>	<b>0.58</b>	<b>2.60</b>



<b>C07</b>	<b>Блокатори бета-адренергичких рецептора</b>	<b>Ж</b>	<b>0.70</b>	<b>3.58</b>	<b>0.06</b>	<b>2.14</b>	<b>0.76</b>	<b>3.40</b>
C07AB02	метопролол	М	0.31	1.59	0.07	2.49	0.38	1.70
		Ж	0.45	2.30	0.04	1.42	0.49	2.19
C07AB07	биспролол	М	0.15	0.77	0.02	0.71	0.17	0.76
		Ж	0.19	0.97	0.02	0.71	0.21	0.94
	остали блокатори бета-адренергичких рецептора	М	0.03	0.15	0.00	0.00	0.03	0.13
		Ж	0.06	0.31	0.00	0.00	0.06	0.27
<b>C08</b>	<b>Блокатори калцијумских канала</b>	<b>М</b>	<b>0.42</b>	<b>2.15</b>	<b>0.04</b>	<b>1.42</b>	<b>0.46</b>	<b>2.06</b>
		<b>Ж</b>	<b>0.62</b>	<b>3.17</b>	<b>0.02</b>	<b>0.71</b>	<b>0.64</b>	<b>2.86</b>
C08CA01	амлодипин	М	0.30	1.54	0.04	1.42	0.34	1.52
		Ж	0.42	2.15	0.02	0.71	0.44	1.97
C08CA13	лерканидипин	М	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Ж	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C08C	остали селективни блокатори калцијумских канала са васкуларним дјеловањем	М	0.04	0.20	0.00	0.00	0.04	0.18
		Ж	0.05	0.26	0.00	0.00	0.05	0.22
C08DA01	верапамил	М	0.05	0.26	0.00	0.00	0.05	0.22
		Ж	0.10	0.51	0.00	0.00	0.10	0.45
C08DB01	дилтиазем	М	0.03	0.15	0.00	0.00	0.03	0.13
		Ж	0.05	0.26	0.00	0.00	0.05	0.22
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	М	1.20	6.14	0.30	10.68	1.50	6.71
		Ж	1.39	7.12	0.14	4.98	1.53	6.85
C09AA02	еналаприл	М	0.49	2.51	0.12	4.27	0.61	2.73
		Ж	0.60	3.07	0.06	2.14	0.66	2.95
C09AA05	рамиприл	М	0.22	1.13	0.09	3.20	0.31	1.39
		Ж	0.12	0.61	0.03	1.07	0.15	0.67
	остали лијекови	М	0.49	2.51	0.09	3.20	0.58	2.60
		Ж	0.67	3.43	0.05	1.78	0.72	3.22
<b>C10</b>	<b>Антихиперлипемички (лијекови који снижавају ниво серумских липида)</b>	<b>М</b>	<b>2.28</b>	<b>11.67</b>	<b>0.48</b>	<b>17.08</b>	<b>2.76</b>	<b>12.35</b>
		<b>Ж</b>	<b>2.30</b>	<b>11.78</b>	<b>0.23</b>	<b>8.19</b>	<b>2.53</b>	<b>11.32</b>
C10AA01	симвастатин	М	0.38	1.95	0.06	2.14	0.44	1.97
		Ж	0.42	2.15	0.03	1.07	0.45	2.01
C10AA05	аторвастатин	М	1.21	6.20	0.23	8.19	1.44	6.45
		Ж	1.28	6.55	0.12	4.27	1.40	6.27
C10AA07	росувастатин	М	0.69	3.53	0.19	6.76	0.88	3.94
		Ж	0.60	3.07	0.08	2.85	0.68	3.04
<b>C</b>	<b>Употреба по полу</b>	<b>М</b>	<b>8.35</b>	<b>42.75</b>	<b>1.41</b>	<b>50.18</b>	<b>9.76</b>	<b>43.69</b>
		<b>Ж</b>	<b>10.11</b>	<b>51.77</b>	<b>0.76</b>	<b>27.05</b>	<b>10.87</b>	<b>48.66</b>
	<b>Укупно</b>		<b>18.46</b>	<b>94.52</b>	<b>2.17</b>	<b>77.22</b>	<b>20.63</b>	<b>92.35</b>
<b>B01</b>	<b>Антитромботски лијекови према полу</b>	М	0.66	3.38	0.42	14.95	1.08	4.83
		Ж	0.41	2.10	0.22	7.83	0.63	2.82
	<b>Укупно</b>		<b>1.07</b>	<b>5.48</b>	<b>0.64</b>	<b>22.78</b>	<b>1.71</b>	<b>7.65</b>

B01AA	Антикоагуланси	М	0.12	0.61	0.04	1.42	0.16	0.72
		Ж	0.08	0.41	0.01	0.36	0.09	0.40
B01AC	Антиагрегациони лијекови	М	0.54	2.76	0.38	13.52	0.92	4.12
		Ж	0.33	1.69	0.21	7.47	0.54	2.42
<b>УКУПНО</b>			<b>19.53</b>	<b>100</b>	<b>2.81</b>	<b>100</b>	<b>22.34</b>	<b>100</b>

Антиагрегациони лијекови - Инхибитори агрегације тромбоцита, искључујући хепарин.

### ПРИЛОГ 3.

Табела 23а. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт према полу код инфаркта миокарда, ангине пекторис и укупно исхемијске болести, у Републици Српској у периоду 2016.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТЦ	Група лијекова	Пол	Инфаркт миокарда		Ангина пекторис		Исхемијска болест	
			N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	М	3.33	18.82	0.33	12.13	3.66	17.93
		Ж	4.45	25.16	0.19	6.99	4.64	22.73
C01AA05	дигоксин	М	0.12	0.68	0.00	0.00	0.12	0.59
		Ж	0.18	1.02	0.01	0.37	0.19	0.93
<b>C01DA14</b>	<b>Изосорбид мононитрат</b>	<b>М</b>	<b>3.03</b>	<b>17.13</b>	<b>0.30</b>	<b>11.03</b>	<b>3.33</b>	<b>16.32</b>
		<b>Ж</b>	<b>4.07</b>	<b>23.01</b>	<b>0.16</b>	<b>5.88</b>	<b>4.23</b>	<b>20.73</b>
C01D	Остали вазодилатори у терапији болести срца	М	0.07	0.40	0.01	0.37	0.08	0.39
		Ж	0.09	0.51	0.01	0.37	0.10	0.49
C01B	Антиаритмици групе IC и III	М	0.11	0.62	0.02	0.74	0.13	0.64
		Ж	0.11	0.62	0.01	0.37	0.12	0.59
C03	Диуретици	М	0.13	0.73	0.06	2.21	0.19	0.93
		Ж	0.15	0.85	0.04	1.47	0.19	0.93
<b>C07</b>	<b>Блокатори бета адренергичких рецептора</b>	<b>М</b>	<b>0.47</b>	<b>2.66</b>	<b>0.11</b>	<b>4.04</b>	<b>0.58</b>	<b>2.84</b>
		<b>Ж</b>	<b>0.65</b>	<b>3.67</b>	<b>0.05</b>	<b>1.84</b>	<b>0.70</b>	<b>3.43</b>
C07AB02	метопролол	М	0.23	1.30	0.06	2.21	0.29	1.42
		Ж	0.32	1.81	0.03	1.10	0.35	1.71
C07AB07	бисопролол	М	0.22	1.24	0.05	1.84	0.27	1.32
		Ж	0.28	1.58	0.02	0.74	0.30	1.47
<b>C08</b>	Остали блокатори бета адренергичких рецептора <b>Блокатори калцијумских канала</b>	М	0.02	0.11	0.00	0.00	0.02	0.10
		Ж	0.05	0.28	0.00	0.00	0.05	0.24
<b>C08</b>	<b>Блокатори калцијумских канала</b>	<b>М</b>	<b>0.35</b>	<b>1.98</b>	<b>0.03</b>	<b>1.10</b>	<b>0.38</b>	<b>1.86</b>
		<b>Ж</b>	<b>0.45</b>	<b>2.54</b>	<b>0.03</b>	<b>1.10</b>	<b>0.48</b>	<b>2.35</b>
C08CA01	амлодипин	М	0.23	1.30	0.03	1.10	0.26	1.27
		Ж	0.28	1.58	0.02	0.74	0.30	1.47
C08CA13	лерканипин	М	0.04	0.23	0.00	0.00	0.04	0.20
		Ж	0.04	0.23	0.01	0.37	0.05	0.24
C08C	Остали селективни блокатори калцијумских канала са васкуларним дјеловањем	М	0.03	0.17	0.00	0.00	0.03	0.15
		Ж	0.03	0.17	0.00	0.00	0.03	0.15
C08DA01	верапамил	М	0.03	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00
		Ж	0.06	0.34	0.00	0.00	0.06	0.29

C08DB01	дилтиазем	М	0.02	0.11	0.00	0.00	0.02	0.10
		Ж	0.04	0.23	0.00	0.00	0.04	0.20
<b>C09</b>	<b>Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем</b>	<b>М</b>	<b>0.96</b>	<b>5.43</b>	<b>0.26</b>	<b>9.56</b>	<b>1.22</b>	<b>5.98</b>
		<b>Ж</b>	<b>0.98</b>	<b>5.54</b>	<b>0.12</b>	<b>4.41</b>	<b>1.10</b>	<b>5.39</b>
C09AA02	еналаприл	М	0.33	1.87	0.10	3.68	0.43	2.11
		Ж	0.39	2.20	0.04	1.47	0.43	2.11
C09AA05	рамиприл	М	0.21	1.19	0.11	4.04	0.32	1.57
		Ж	0.15	0.85	0.05	1.84	0.20	0.98
	Остали лијекови	М	0.42	2.37	0.05	1.84	0.47	2.30
		Ж	0.44	2.49	0.03	1.10	0.47	2.30
<b>C10</b>	<b>Антихиперлипемичи (лијекови који снижавају ниво серумских липида)</b>	<b>М</b>	<b>2.85</b>	<b>16.11</b>	<b>0.73</b>	<b>26.84</b>	<b>3.58</b>	<b>17.54</b>
		<b>Ж</b>	<b>2.64</b>	<b>14.92</b>	<b>0.33</b>	<b>12.13</b>	<b>2.97</b>	<b>14.55</b>
C10AA01	симвастатин	М	0.25	1.41	0.04	1.47	0.29	1.42
		Ж	0.25	1.41	0.02	0.74	0.27	1.32
C10AA05	аторвастатин	М	1.62	9.16	0.49	18.01	2.11	10.34
		Ж	1.50	8.48	0.22	8.09	1.72	8.43
C10AA07	росувастатин	М	0.98	5.54	0.20	7.35	1.18	5.78
		Ж	0.89	5.03	0.09	3.31	0.98	4.80
<b>C</b>	<b>Употреба по полу</b>	<b>М</b>	<b>8.09</b>	<b>45.73</b>	<b>1.52</b>	<b>55.88</b>	<b>9.61</b>	<b>47.08</b>
		<b>Ж</b>	<b>9.32</b>	<b>52.69</b>	<b>0.76</b>	<b>27.94</b>	<b>10.08</b>	<b>49.39</b>
	<b>Укупно</b>		<b>17.41</b>	<b>98.42</b>	<b>2.28</b>	<b>83.82</b>	<b>19.69</b>	<b>96.47</b>
<b>B01</b>	<b>Антитромботски лијекови по полу</b>	<b>М</b>	<b>0.16</b>	<b>0.90</b>	<b>0.29</b>	<b>10.66</b>	<b>0.45</b>	<b>2.20</b>
		<b>Ж</b>	<b>0.12</b>	<b>0.68</b>	<b>0.15</b>	<b>5.51</b>	<b>0.27</b>	<b>1.33</b>
	<b>Укупно</b>		<b>0.28</b>	<b>1.58</b>	<b>0.44</b>	<b>16.18</b>	<b>0.72</b>	<b>3.53</b>
B01AA	Антикоагуланси	М	0.10	0.57	0.04	1.47	0.14	0.69
		Ж	0.09	0.51	0.01	0.37	0.10	0.49
B01AC	Антиагрегациони лијекови	М	0.06	0.34	0.25	9.19	0.31	1.52
		Ж	0.03	0.17	0.14	5.15	0.17	0.83
	<b>УКУПНО</b>		<b>17.69</b>	<b>100</b>	<b>2.72</b>	<b>100</b>	<b>20.41</b>	<b>100</b>

Антиагрегациони лијекови - Инхибитори агрегације тромбоцита, искључујући хепарин

#### ПРИЛОГ 4.

Табела 236. Употреба кардиоваскуларних лијекова прописаних на рецепт према полу код инфаркта миокарда, ангине пекторис и укупно исхемијске болести, у Републици Српској у периоду 2019.г., изражена бројем ДДД/1000ст/дан и удјелом (%).

АТС	Група лијекова	Пол	Инфаркт миокарда		Ангина пекторис		Исхемијска болест	
			N	%	N	%	N	%
C01	Терапија болести срца	М	4.35	20.86	0.23	8.01	4.58	19.31
		Ж	5.43	26.04	0.13	4.53	5.56	23.44
C01AA05	дигоксин	М	0.06	0.29	0.00	0.00	0.06	0.25
		Ж	0.10	0.48	0.00	0.00	0.1	0.42
<b>C01DA14</b>	<b>изосорбид мононитрат</b>	<b>М</b>	<b>2.40</b>	<b>11.51</b>	<b>0.20</b>	<b>6.97</b>	<b>2.6</b>	<b>10.96</b>
		<b>Ж</b>	<b>3.23</b>	<b>15.49</b>	<b>0.11</b>	<b>3.83</b>	<b>3.34</b>	<b>14.08</b>

C01EB15	триметазидин	М	1.81	8.68	0.01	0.35	1.82	7.67
		Ж	2.03	9.74	0.01	0.35	2.04	8.60
C01B	Антиаритмици групе I C и III	М	0.08	0.38	0.02	0.70	0.10	0.42
		Ж	0.07	0.34	0.01	0.35	0.08	0.34
C03	Диуретици	М	0.1	0.48	0.03	1.05	0.13	0.55
		Ж	0.12	0.58	0.02	0.70	0.14	0.59
C07	Блокатори бета адренергичких рецептора	М	<b>0.41</b>	<b>1.97</b>	<b>0.10</b>	<b>3.48</b>	<b>0.51</b>	<b>2.15</b>
		Ж	<b>0.58</b>	<b>2.78</b>	<b>0.05</b>	<b>1.74</b>	<b>0.63</b>	<b>2.66</b>
C07AB02	метопролол	М	0.15	0.72	0.04	1.39	0.19	0.80
		Ж	0.22	1.06	0.02	0.70	0.24	1.01
C07AB07	биспролол	М	0.25	1.20	0.06	2.09	0.31	1.31
		Ж	0.32	1.53	0.03	1.05	0.35	1.48
C08	остали блокатори бета адренергичких рецептора	М	0.01	0.05	0.00	0.00	0.01	0.04
		Ж	0.03	0.14	0.00	0.00	0.03	0.13
	Блокатори калцијумских канала	М	<b>0.29</b>	<b>1.39</b>	<b>0.03</b>	<b>1.05</b>	<b>0.32</b>	<b>1.35</b>
		Ж	<b>0.35</b>	<b>1.68</b>	<b>0.02</b>	<b>0.70</b>	<b>0.37</b>	<b>1.56</b>
C08CA01	амлодипин	М	0.16	0.77	0.02	0.70	0.18	0.76
		Ж	0.16	0.77	0.01	0.35	0.17	0.72
C08CA13	лерканидипин	М	0.08	0.38	0.01	0.35	0.09	0.38
		Ж	0.12	0.58	0.01	0.35	0.13	0.55
		М	0.01	0.05	0.00	0.00	0.01	0.04
C08C	Остали селективни блокатори калцијумских канала са васкуларним дјеловањем	Ж	0.01	0.05	0.00	0.00	0.01	0.04
		М	0.02	0.10	0.00	0.00	0.02	0.08
C08DA01	верапамил	Ж	0.03	0.14	0.00	0.00	0.03	0.13
		М	0.01	0.05	0.00	0.00	0.01	0.04
C08DB01	дилтиазем	Ж	0.03	0.14	0.00	0.00	0.03	0.13
		М	0.01	0.05	0.00	0.00	0.01	0.04
C09	Лијекови који делују на ренин-ангиотензин систем	М	<b>0.70</b>	<b>3.36</b>	<b>0.26</b>	<b>9.06</b>	<b>0.96</b>	<b>4.05</b>
		Ж	<b>0.65</b>	<b>3.12</b>	<b>0.10</b>	<b>3.48</b>	<b>0.75</b>	<b>3.16</b>
C09AA02	еналаприл	М	0.19	0.91	0.05	1.74	0.24	1.01
		Ж	0.19	0.91	0.02	0.70	0.21	0.89
C09AA05	рамиприл	М	0.20	0.96	0.15	5.23	0.35	1.48
		Ж	0.15	0.72	0.06	2.09	0.21	0.89
		М	0.31	1.49	0.06	2.09	0.37	1.56
C10	Остали лијекови Антихиперлипемци (лијекови који снижавају ниво серумских липида)	Ж	0.31	1.49	0.02	0.70	0.33	1.39
		М	<b>4.08</b>	<b>19.57</b>	<b>1.10</b>	<b>38.33</b>	<b>5.18</b>	<b>21.84</b>
		Ж	<b>3.59</b>	<b>17.22</b>	<b>0.47</b>	<b>16.38</b>	<b>4.06</b>	<b>17.12</b>
C10AA01	симвастатин	М	0.25	1.20	0.02	0.70	0.27	1.14
		Ж	0.17	0.82	0.01	0.35	0.18	0.76
C10AA05	аторвастатин	М	2.04	9.78	0.75	26.13	2.79	11.76
		Ж	1.71	8.20	0.31	10.80	2.02	8.52
C10AA07	росувастатин	М	1.88	9.02	0.33	11.50	2.21	9.32
		Ж	1.71	8.20	0.15	5.23	1.86	7.84
C	Употреба по полу	М	<b>9.93</b>	<b>47.63</b>	<b>1.75</b>	<b>60.98</b>	<b>11.68</b>	<b>49.24</b>
		Ж	<b>10.72</b>	<b>51.41</b>	<b>0.79</b>	<b>27.53</b>	<b>11.51</b>	<b>48.52</b>
		Укупно	<b>20.65</b>	<b>99.04</b>	<b>2.54</b>	<b>88.50</b>	<b>23.19</b>	<b>97.77</b>
B01	Антитромботски лијекови по полу	М	<b>0.12</b>	<b>0.58</b>	<b>0.22</b>	<b>7.67</b>	<b>0.34</b>	<b>1.43</b>
		Ж	<b>0.08</b>	<b>0.38</b>	<b>0.11</b>	<b>3.83</b>	<b>0.19</b>	<b>0.80</b>
		Укупно	<b>0.20</b>	<b>0.96</b>	<b>0.33</b>	<b>11.50</b>	<b>0.53</b>	<b>2.23</b>

B01AA	Антикоагуланси	М	0.08	0.38	0.03	1.05	0.11	0.46
		Ж	0.05	0.24	0.01	0.35	0.06	0.25
B01AC	Антиагрегациони лијекови	М	0.04	0.19	0.19	6.62	0.23	0.97
		Ж	0.03	0.14	0.10	3.48	0.13	0.55
<b>УКУПНО</b>			<b>20.85</b>	<b>100</b>	<b>2.87</b>	<b>100</b>	<b>23.72</b>	<b>100</b>

Антиагрегациони лијекови - Инхибитори агрегације тромбоцита, искључујући хепарин

## БИОГРАФИЈА

Драган Калинић рођен је 29.06.1980. године у Бањој Луци. Основну школу „Иван Горан Ковачић“ и Медицинску школу завршио је у родном граду. Медицински факултет-одсјек фармација Универзитета у Бањој Луци уписао је 1999. године, а дипломирао у 2007. години, са стеченим звањем магистар фармације. Након тога запослен на многим позицијама, од послова фармацеута у апотеци до различитих свјетских фармацеутских компанија, те садашње „Sanofi Aventis“ на позицији регионалног менаџера.

Студијски програм III циклуса Биомедицинских наука на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци уписао је школске 2019/2020. године и током студија имао просјек оцјена 9.70.

Аутор је и коаутор већег броја научних и стручних радова објављених у међународним и домаћим часописима и учесник међународних и домаћих научних и стручних конференција.

Ожењен је и отац два сина.

## Изјава 1

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

**Изјављујем**  
**да је докторска дисертација**

" Анализа употребе кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској и усаглашеност њихове употребе са клиничким смјерницама "

" Analysis of the use of cardiovascular drugs in the Republic of Srpska and compliance of their use with clinical guidelines "

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да докторска дисертација, у цјелини или у дијеловима, није била приједложена за добијање, било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Бањој Луци, април 2023. године

Потпис докторанта



---

## Изјава 2

### Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном

Овлашћује Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију под насловом

" Анализа употребе кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској и усаглашеност њихове употребе са клиничким смјерницама "

која је моје ауторско дјело, учини јавно доступном.

Докторску дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство
2. Ауторство-некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
- 4. Ауторство – некомерцијално – дијелити под истим условима**
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – дијелити под истим условима

У Бањој Луци, април 2023. године

Потпис докторанта



---



### Изјава 3

#### Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Име и презиме аутора Драган Калинић

Наслов рада Анализа употребе кардиоваскуларних лијекова у Републици Српској и усаглашеност њихове употребе са клиничким смјерницама

Ментор Проф. др Бранка Легетић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације идентична електронској верзији коју сам предао за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

Потпис докторанта

У Бањој Луци, април 2023. године



---