

# Артериална хипертония – предпочитания за лечение и избор на терапия в България

Д-р Борислав Георгиев,<sup>1</sup> г-р Емилия Георгиева Караславова-Доброджалийска,<sup>2</sup> проф. Нина Гочева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национална кардиологична болница

<sup>2</sup>Биологически факултет, Медицински университет, Пловдив

## Резюме

**Целта** на настоящата разработка е да се анализират предпочитанията на лекарите в България в лечението на хипертонията и избора на терапевтични подходи при тези болни.

**Материал и методи:** За целите на научната разработка през периода 2003–2007 г. са проведени на територията на България две описателни, срезови епидемиологични поетапни проучвания: BULPRAKT-HEART-study (BULgarian PRospective Analysis of the physicians' Knowledge and Therapy choice in HEART Disease Treatment And Prophylaxis) – описателно, срезово епидемиологично проучване в сегем етапа, и EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) III – описателно, срезово епидемиологично проучване в два етапа. Сравнени са резултатите от България с тези на Гърция, Румъния, Германия и средните за EUROASPIRE III.

**Резултати:** Българските лекари предпочитат да започнат лечението на хипертонията с АСЕ-инхибитор или с диуретик, следват бета-блокери и калциевите антагонисти, като предпочитание за начало на лечение с ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) установяваме при не повече от 5%. Изборът на еднократен дневен прием на медикаментите е повече от 2 пъти по-голям от двукратния или по-голям режим на прилагане на лекарствата ( $P < 0.05$ ). За начало на антихипертензивна терапия при липса на друго заболяване предпочитани са АСЕ-инхибиторите, следвани от диуретици, бета-блокери и в под 10% калциеви антагонисти и АРБ. При пациенти на възраст 20–45 години без друго заболяване отново на първо място са АСЕ-инхибиторите, но намалява предпочитането към диуретиците и се увеличава предпочитането към бета-блокери, като при кардиолозите бета-блокери изпреварват АСЕ-инхибиторите. При избора на терапия на хипертонията при наличен захарен диабет рязко се увеличава предпочитането към АСЕ-инхибиторите и към АРБ, рязко пада предпочитането към бета-блокери и значимо намалява предпочитането към диуретиците. В избора на нефропротективна антихипертензивна терапия лекарите поставят на първо място АСЕ-инхибиторите, следвани почти поравно от АРБ и калциевите антагонисти.

АСЕ-инхибиторите съставляват около 76% от прилаганите медикаменти в комбинираната терапия, диуретиците – около 54%, бета-блокери – около 33%, а калциевите антагонисти около 18%.

При пациентите с доказана коронарна болест на сърцето бета-блокери се прилагат при 82.3% от българските болни, без да се установява разлика между България, Германия, Гърция и средните стойности за EUROASPIRE III ( $P > 0.05$ ). В България делът на пациентите на лечение с АСЕ-инхибитор е висок (61.8%). Калциеви антагонисти в България се прилагат при 22.3% от пациентите. Диуретиците в България се прилагат много повече от средното приложение за EUROASPIRE III и много по-често, отколкото в Германия и Гърция ( $P > 0.05$ ), но със сходна честота на приложение в Румъния ( $P = 0.08$ ).

При пациентите с висок коронарен риск бета-блокери се използват при 27.6% от пациентите в България. В България масово се прилагат АСЕ-инхибитори (при 63.2%), делът на АРБ в България е значително по-нисък от средния за EUROASPIRE III ( $P < 0.05$ ), но резултатите са еднакви с тези от Румъния ( $P = 0.45$ ). Делът на приложение на калциевите антагонисти в България

е сходен със средния им дял в терапията в EUROASPIRE III ( $P=0.35$ ), но значимо по-висок от този в Германия и Румъния ( $P<0.05$ ).

**Изводи:** В антихипертензивната терапия лекарите в България предпочитат най-много АСЕ-инхибитори и ги прилагат най-често в лечението, следвани от диуретици и бета-блокери. Те предпочитат да прилагат 2 медикамента. При болните с артериална хипертония и ИБС всички лекари почти еднакво прилагат бета-блокери и калциеви антагонисти, като у нас по-малко се изписват АРБ и повече диуретици. При високорисковите пациенти с артериална хипертония приложението в България на бета-блокери, калциеви антагонисти и диуретици е сходно с това в Европа, АСЕ-инхибиторите се прилагат много по-често и е занижено приложението на АРБ. Съществува пропаст между клиничните препоръки и тяхното приложения в клиничната практика. (*Наука Кардиология* 2012; 73(3), 101–116)

**Ключови думи:** артериална хипертония, избор на лечение, пропаст между познание и приложение.

## Summary

The **purpose** of this paper is to analyse the preferences of doctors in Bulgaria in the treatment of hypertension and choice of therapeutic approaches in these patients.

**Materials and methods:** For the purposes of this work in 2003–2007 were conducted in Bulgaria two descriptive, cross-sectional epidemiological studies: BULPRAKT-HEART-study (BULgarian PRospective Analysis of the physicians' Knowledge and Therapy choice in HEART Disease Treatment And Prophylaxis) – descriptive, cross-sectional epidemiological study in seven stages, and EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) III – descriptive, cross-sectional epidemiological study in two stages. During the analysis we compared the results from Bulgaria with those from Greece, Romania, Germany and the average in EUROASPIRE III.

**Results:** Bulgarian doctors prefer to start treatment of hypertension with an ACE inhibitor or diuretic, followed by beta-blockers and calcium channel blockers such as preference for home treatment with ARB establish at not more than 5%. The choice of once-daily dosing drug is more than 2 times greater than drugs with twice or more times administration ( $P<0.05$ ). To start antihypertensive therapy in the absence of other disease physicians are preferred ACE inhibitors followed by diuretics, beta blockers, and in less than 10% calcium antagonists and ARB. In patients aged 20–45 years without another disease again in the first place, ACE inhibitors, but decreased preference to diuretics and increased preference for beta-blockers, while cardiologists beta-blockers, ACE inhibitors ahead. When choosing a therapy for hypertension in diabetes available dramatically increasing preference for ACE inhibitors and ARBs to sharply drop preference to beta-blockers and significantly reduced preference to diuretics. In the choice of nephroprotective antihypertensive therapy physicians rated highest ACE-inhibitors, followed almost equally by the ARB and calcium channel blockers. ACE inhibitors represent about 76% of drugs combinations, diuretics – about 54%, beta-blockers – about 33%, and calcium antagonists 18%.

In patients with proven coronary heart disease beta-blockers should be applied in 82.3% of Bulgarian patients without a difference between Bulgaria, Germany, Greece and the average values from EUROASPIRE III ( $P>0.05$ ). In Bulgaria the proportion of patients treated with an ACE inhibitor is high (61.8%). Calcium antagonists in Bulgaria are used in 22.3% of patients. Diuretics in Bulgaria apply more than the average application in EUROASPIRE III and more often than in Germany and Greece ( $P>0.05$ ), but similar rates of application in Romania ( $P=0.08$ ). In patients with high coronary risk beta-blockers are used in 27.6% of patients in Bulgaria. In Bulgaria, widely applied ACE inhibitors (at 63.2%), the proportion of ARB in Bulgaria is considerably lower than the average for EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ), but the results are identical to those of Romania ( $P=0.45$ ). The proportion of use of calcium antagonists in Bulgaria is similar to the average in EUROASPIRE III ( $P=0.35$ ), but significantly higher than in Germany and Romania ( $P<0.05$ ).

**Conclusions:** In antihypertensive therapy doctors in Bulgaria prefer most ACE inhibitors and use them most often in treatment, followed by diuretics and beta blockers. They prefer to apply two drugs for treatment. In patients with hypertension and coronary artery disease almost all doctors identically use beta-blockers and calcium channel blockers, in our country the use of ARB is lower and the use of diuretics – higher. In high-risk patients with hypertension in Bulgaria application of beta-blockers, calcium antagonists and diuretics is similar to that in Europe, ACE inhibitors have been prescribed more often and the use of ARB is lower. There is a gap between clinical recommendations and their applications in clinical practice. (*Science Cardiology* 2012; 73(3), 101–116)

**Key words:** arterial hypertension, therapy choice, knowing/doing gap.

## Въведение

Артериалната хипертония е най-важният рисков фактор за коронарна болест на сърцето.

Епидемиологичните проучвания ясно показваха, че контролът на артериалното налягане е ключов момент в терапията както на високорисковите пациенти, така и на пациентите с коронарна болест на

сърцето.<sup>1, 2</sup> Въпреки епидемията от неконтролирана хипертония,<sup>3, 4</sup> причините за неефективния контрол на артериалното налягане не са добре проучени. Лош контрол на хипертонията се наблюдава и с нарастването на броя на рисковите фактори за метаболитен синдром<sup>5</sup> при възрастни без коронарна болест. Информиранието на пациентите за прицелните стойности на артериалното налягане е в позитивна корелация с

контрола на хипертонията,<sup>6, 7</sup> а липсата на информираност е свързана с недостатъчна съпричастност към терапията.<sup>8</sup> Следователно, сърдечно-съдовият рисков профил на пациента и информираността за прицелното ниво на артериалното налягане са основните фактори, определящи ефективността на контрола на артериалното налягане при пациенти с коронарна болест на сърцето.

През 2000 г. и 2001 г. в България бяха написани някои клинични препоръки за профилактика на коронарната болест на сърцето в извънболничната практика, за диагностика и профилактика на хипертонията, за профилактика на атерогенната дислипидемия, за антикоагулантна профилактика и терапия и др., които бяха разпространени сред българските лекари.<sup>9-13</sup> Европейското дружество по кардиология изготвяше препоръки, които бяха приемани от националните дружества с цел уеднаквяване на подходите в цяла Европа. Европейското кардиологично дружество съвместно с други организации започна мащабна програма по сърдечно-съдова превенция през 1994 г. Бяха разработени препоръки, своевременно осъвременявани през последните 15 години – 1994, 1998, 2003 и 2007.<sup>14-16</sup> Пациентите с коронарна или друга атеросклеротична сърдечно-съдова болест и пациентите с риск за развитие на сърдечно-съдова болест бяха определени като най-висок клиничен приоритет за профилактика. Успешното приложение на препоръките в практиката би подобрило качеството на здравеопазване чрез намаляване на неприемливите вариации и разширяване на приложението на ефективни постижения в ежедневната практика.

Известно е, че е лошо прилагането на знанията на практика по отношение на намаляването на сърдечно-съдовия риск както по отношение на промяна на начина на живот, така и по отношение на фармакологично лечение. Има няколко причини за тази „празнина на препоръките“ ('guidelines' gap), с оформяне на фактор „лекар“, който няма достатъчно време и подценява риска от сърдечно-съдови заболявания на пациента, и фактор „пациент“, при който липсва придържане към промяната на начина на живот и липсва информираност за риска от сърдечно-съдови заболявания. Данните от изследванията показват, че лекарите смятат, че прилагат препоръките от ръководствата, но по-голямата част от пациентите остават неоптимално лекувани. Пречките пред успешното прилагане на насоките в практиката са в здравната система, лекарите и пациентите.<sup>17, 18</sup>

## Цел и задачи

Целта на настоящата разработка е да се анализират предпочитанията на лекарите в България

в лечението на хипертонията и избора на терапевтични подходи при тези болни.

За постигане на тази цел си поставихме следните задачи: 1. Да се оценят и анализират профилактичните подходи, които лекарите избират при контрола на артериалната хипертония. 2. Да се оценят и анализират терапевтичните подходи при пациентите с артериална хипертония. 3. Да се оцени и анализира следването на препоръките на *Joint European Guidelines* за сърдечно-съдова превенция и как се прилага на практика профилактиката в България.

## Материал и методи

За целите на научната разработка са проведени на територията на България две описателни, срезови, епидемиологични, поетапни проучвания:

**BULPRAKT-HEART-study** (*BULgarian PRospective Analysis of the physicians' Knowledge and Therapy choice in HEART Disease Treatment And Prophylaxis*) – описателно, срезово, епидемиологично проучване в сегем етапа.

**EUROASPIRE** (*European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*) III – описателно, срезово, епидемиологично проучване в два етапа.

Целта на изследването BULPRAKT-HEART-study е да се установи дали общопрактикуващите лекари (ОПЛ), извънболничните кардиолози и болничните кардиолози знаят прицелните стойности на артериалното налягане при усложнена и неусложнена хипертония и какви са подходите, които избират при тези пациенти. Чрез анкетен метод са анализирани познанията на лекарите, съгласно последните препоръки на Европейското кардиологично дружество за профилактика на сърдечно-съдовите заболявания.

Целта на проучването EUROASPIRE (*European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*) III е да се оцени контрола на рисковите фактори за коронарна болест на сърцето при болни с доказана ИБС и при болни с висок риск, като се измерят стойностите на основните рискови фактори и се анализира терапевтичният подход при тези болни<sup>19</sup>. Проучването е проведено в два етапа – набирание на данните и анализ на резултатите при болни с коронарна болест на сърцето, лекувани в болнично заведение, и набирание на данните и анализ на резултати на високорискова кохорта. В стандартизиран въпросник, валиден за всички държави, са попълнени анкетните данни, данните от медицинската документация и антропометричните резултати, набрани по време



на презледите. Сравнени са резултатите от България с тези на Гърция, Румъния, Германия и средните за EUROASPIRE III.

## Статистически анализ

Статистическите анализи са извършени с помощта на програмата SAS версия 9.1 (SAS Institute Inc., САЩ) и The Statistics Calculator на StatPac (Minnesota, USA).<sup>19</sup>

## Резултати

### Предпочитания за терапия при болни с артериалната хипертония (резултати от BULPRAKT-HEART-study)

#### Избор на терапия

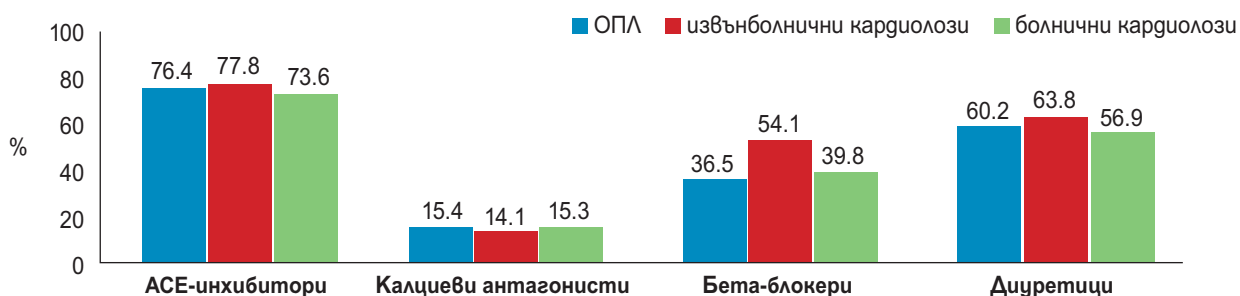
В BULPRAKT-HEART-study периодично анализираме предпочитанията за избор на терапия при болни с хипертония. В първия етап на проучването през 2003 г. лекарите предпочитат да започнат лечението на хипертонията с АСЕ-инхибитор или с диуретик (фиг. 1). Следват бета-блокери и калциевите антагонисти, като предпочитание за начало на лечение с АРБ установяваме при не повече от 5% (най-малко при ОПЛ и най-много при извънболничните кардиолози). Резултатите за алфа-блокери са много сходни с тези за АРБ, а вазодилататори за начало на лечение се предпочитат от по-малко от 1% от лекарите.

Ако сравним предпочитанието към АСЕ-инхиби-

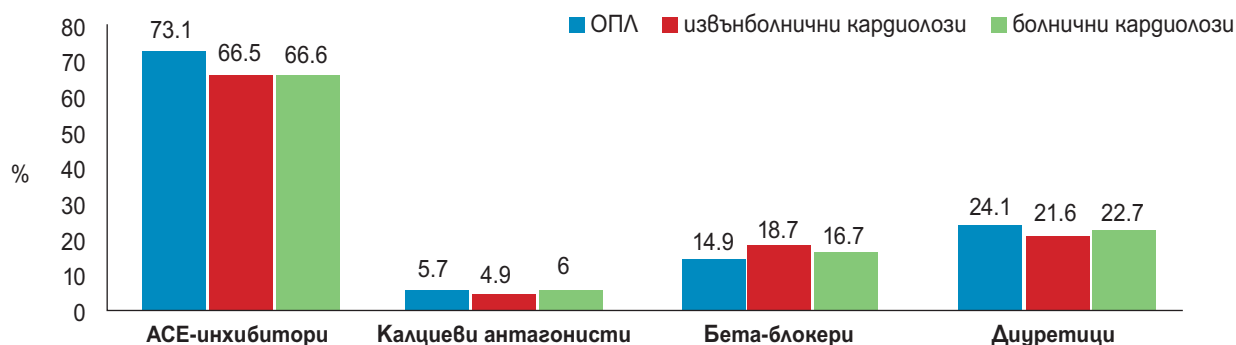
торите с диуретиците, бета-блокери и калциевите антагонисти (най-висок дял на предпочитане за приложение за начало на антихипертензивна терапия) установяваме, че предпочитанието към тях е статистически значимо по-голямо ( $P < 0.005$ ) и само при извънболничните кардиолози АСЕ-инхибиторите са еднакво предпочитани, колкото и диуретиците ( $P = 0.10$ ) (фиг. 1).

Резултатите в подредбата на предпочитанията на лекарите при избор на монотерапия са сходни – начело са АСЕ-инхибиторите, по-малко диуретици, но са на второ място, следвани от бета-блокери и калциеви антагонисти (фиг. 2). Предпочитанието към АСЕ-инхибиторите е статистически по-голямо от предпочитанието към диуретиците, бета-блокери и калциевите антагонисти в избора на монотерапия ( $P < 0.05$ ). През 2003 г. болшинството лекари предпочитат да прилагат медикаментите еднократно дневно (табл. 1). Изборът на еднократен дневен прием на медикаментите е повече от 2 пъти по-голям от двукратния или по-голям режим на прилагане на лекарствата ( $P < 0.05$ ).

В този първи етап от анализа при неоптимално повлияване на налягането лекарите почти поравно предпочитат да увеличат дозата на прилаганите медикаменти (до 2 медикамента) или да увеличат броя на прилаганите медикаменти без достигане на максималните дози на вече прилаганите (табл. 2). И независимо, че предпочитат да прилагат еднократно дневно медикаменти (вероятно с индикация



Фиг. 1. Избор на медикамент за начало на антихипертензивна терапия (2003)



Фиг. 2. Избор на медикамент за монотерапия на артериалната хипертония (2003)

	Енократен дневен прием	Двукратен дневен прием	Не се интересува от честота на прием	Интересува се само от цена	P <sub>t1</sub>	P <sub>t2</sub>	P <sub>t3</sub>
ОПЛ	65.1%	31.1%	1.1%	2.6%	<0.00001	<0.00001	<0.00001
Извънболнични кардиолози	72.9%	24.1%	1.1%	1.8%	<0.00001	<0.00001	<0.00001
Болнични кардиолози	76.9%	20.9%	0.5%	1.6%	<0.00001	<0.00001	<0.00001

**Табл. 1.** Преподчитание за гозов режим на медикаментите за лечение на хипертонията (2003)

t<sub>1</sub> = отношение на преподчитаните приложения на медикамент с енократен дневен прием/преподчитащи двукратен прием

t<sub>2</sub> = отношение на преподчитаните приложения на медикамент с енократен дневен прием/не се интересува от приема

t<sub>3</sub> = отношение на преподчитаните приложения на медикамент с енократен дневен прием/интересува се само от цена

	Увеличаване на гозата максимално	Добавяне на 3 или 4 медикамент	Насочване към хипертензиолог	Смяна на терапия	Ще се заговоря с постигнатото
ОПЛ	30.1%	31.9%	25.2%	12.1%	0.5%
Извънболнични кардиолози	34.9%	37.4%	14.2%	12.6%	0.7%
Болнични кардиолози	31.9%	39.7%	14.0%	14.3%	0%

**Табл. 2.** Подход при пациенти, непонижили достатъчно артериалното налягане с прилаганата терапия (2003)

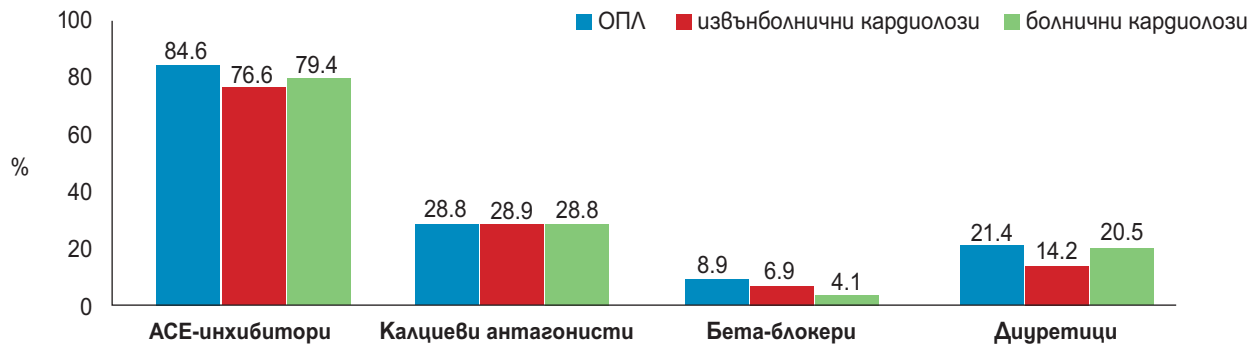
за енократен дневен прием), то най-преподчитаният АСЕ-инхибитор е еналаприл, като АСЕ-инхибиторите с индикация за енократно приложение заемат около 15% от преподчитанията на ОПЛ. Най-преподчитан сред диуретиците е индапамид.

В *третия етап* на проучването (2004) отново се анализира изборът на терапия и установяваме, че се запазва подредбата при избор на клас медикаменти за начало на антихипертензивна терапия и за монотерапия на хипертонията. Разликата между АСЕ-инхибиторите и другите анализирани медикаменти в избора за начало на лечение на хипертония е статистически значимо по-голяма (P<0.05). При анализа на преподчитание на медикамент за монотерапия избираме диуретиците за сравняване с другите често прилагани класове медикаменти и установяваме, че при ОПЛ те се преподчитат повече от бета-блокери и калциевите антагонисти (P<0.05) и значително по-малко от АСЕ-инхибиторите (P<0.05). При кардиолозите диуретиците и бета-блокери се преподчитат еднакво (P>0.05), значително повече от калциевите антагонисти (P<0.05) и по-малко от АСЕ-инхибиторите (P<0.05).

В по-диференциран анализ (*трети етап*, 2004) се установява, че има разлики в избора на терапия на хипертонията според съпътстващи състояния или заболявания. За начало на антихипертензивна терапия при липса на друго заболяване преподчитани са АСЕ-инхибиторите, следвани от диуретици, бета-блокери и в по-малко от 10% калциеви антагонисти и АРБ. При пациенти на възраст 20–45 години без друго заболяване отново на първо място са АСЕ-инхибиторите, но намалява преподчитането към диуретиците и се увеличава преподчитането към бета-блокери, като при кардиолозите бета-блокери изпревар-

ват АСЕ-инхибиторите. Калциевите антагонисти се задържат по-малко от 10% и се увеличава малко преподчитането за АРБ.

В *третия етап* при анализа на поведението при болните със захарен диабет се обсъждат избор на терапия и стойности на налягането, над които трябва да се започне лечение. Между 45 и 50% от лекарите ще стартират лечение на хипертонията при наличен диабет при регистриране на по-високи от препоръчаните стойности на налягането, но само около 50–55% знаят точните стойности, над които се налага приложение на терапия за контрол на хипертонията при болните с диабет. При избора на терапия на хипертонията при наличен захарен диабет рязко се увеличава преподчитането към АСЕ-инхибиторите и към АРБ, рязко пада преподчитането към бета-блокери и значимо намалява преподчитането към диуретиците (фиг. 3). Ако използваме диуретиците за сравняване с другите класове, се установява, че те се преподчитат значително повече от бета-блокери (P<0.05), но по-малко от АСЕ-инхибиторите и калциевите антагонисти. Единствено при болничните кардиолози диуретиците и калциевите антагонисти се преподчитат в еднаква степен (P=0.15). Промените в избора на клас медикаменти за начало на лечението се базират и на познанията на лекарите относно метаболитната активност на антихипертензивните класове. Над 2/3 от лекарите считат АСЕ-инхибиторите за метаболитно неутрални, между 37% и 50% считат АРБ за метаболитно неутрални и малко по-висок е дялът на калциевите антагонисти (48–55%) като метаболитно неутрални медикаменти. Около и по-малко от 10% смятат диуретиците и бета-блокери за метаболитно неутрални, но по-



**Фиг. 3.** Избор на медикамент за начало на антихипертензивна терапия при хипертония при захарен диабет  
АСЕ-и – АСЕ-инхибитори, КА – калциеви антагонисти, ББ – бета-блокери, Д – диуретици

20% при кардиолозите и под 10% при ОПЛ е познанието на метаболитната неутралност на алфа-блокери/миметици.

При избора само на един клас медикаменти за начало на лечение на хипертонията при наличен диабет над 75% от лекарите избират АСЕ-инхибитор, между 9% и 16% – АРБ, и около 13% – калциев антагонист. Като първи избор на антихипертензивна терапия при тези болни <6% от лекарите биха препоръчали диуретик или бета-блокери. При болните с хипертония след преживян мозъчен инсулт лекарите предпочитат АСЕ-инхибитори, следвани от калциеви антагонисти и диуретици и много по-малко АРБ, алфа-блокери и бета-блокери. Кардиолозите предпочитат по-малко диуретиците и повече АРБ в сравнение с ОПЛ. Разликата в предпочитанията между кардиолози и ОПЛ по отношение на бета-блокери е почти 2 пъти по-малка при кардиолозите. Анализирайки избора на начална терапия на хипертония при налична дислипидемия, установяваме най-голямо предпочитане на АСЕ-инхибиторите, следвани от калциевите антагонисти, АРБ, диуретиците и много ограничено приложение на бета-блокери. Специалистите предпочитат повече АРБ, докато ОПЛ – диуретиците.

В четвъртия етап на проучването (2004) отново анализираме предпочитан клас медикаменти за начало на терапия. Но се поставя условие за избор само на един (най-предпочитан клас). На първо място отново са АСЕ-инхибиторите, следвани почти равностойно от диуретици и бета-блокери, и отново откриваме малко предпочитане на калциевите антагонисти. При избора на монотерапия предпочитаната е същата.

В шестия етап (2005) отново са анализирани предпочитанията на лекарите при избора на антихипертензивна терапия аналогично на анализите от четвъртия етап (2004). АСЕ-инхибиторите са водещи в предпочитанията, следвани почти поравно от диуретици и бета-блокери, с малък, незначим ръст на калциеви антагонисти и АРБ.

В избора на нефропротективна антихипертензивна терапия лекарите поставят на първо място АСЕ-инхибиторите, следвани почти поравно от АРБ и калциевите антагонисти.

В шестия етап (2005) отново е анализиран подходът на лекарите при неконтролираните артериалното налягане, аналогично на анализите от първи етап (2003). Водещ подход е увеличаване на броя на прилаганите медикаменти, следван от увеличаване на дозата.

Направено е сравнение в избора на медикамент за начало на лечение на хипертонията. От съпоставителните анализи са изключени алфа-блокери и вазодилаторите, които заемат минимална част в предпочитанията.

За периода 2003–2004 г. установяваме стационариране на предпочитанията на лекарите по отношение на избора на диуретици, бета-блокери и АСЕ-инхибитори и покачване на предпочитанията към калциевите антагонисти и АРБ за начало на антихипертензивната терапия. За периода 2004–2005 г. за начало на лечение установяваме спад в избора на диуретици и на бета-блокери и покачване на предпочитанията към АСЕ-инхибиторите и АРБ с гранични стойности при калциевите антагонисти.

За периода 2003–2004 г. установяваме стационариране на предпочитанията на лекарите по отношение на избора на диуретици, бета-блокери и АСЕ-инхибитори и покачване на предпочитанията към калциевите антагонисти и АРБ за начало на монотерапия на хипертонията. За периода 2004–2005 г. при избора на монотерапия установяваме спад при ОПЛ и болничните специалисти в избора на диуретици, стационариране на бета-блокери и на калциевите антагонисти и покачване на предпочитанията към АСЕ-инхибиторите и АРБ при избора на монотерапия на хипертонията.

В петия етап на проучването се анализират антихипертензивната и антиисхемичната терапия. От анализите на 1322 ОПЛ, 237 извънболнични кар-

	Предпочитани комбинации за лечение на хипертонията				
	АСЕ-и + ББ	АСЕ-и + Д	АСЕ-и + КА	АРБ + Д	ББ + Д
ОПЛ	22.0%	37.4%	19.6%	4.8%	11.8%
Извънболнични специалисти	23.4%	39.8%	14.6%	7.8%	13.1%
Болнични специалисти	20.5%	38.3%	18.7%	7.2%	15.2%

**Табл. 3.** Предпочитани комбинации за лечение на хипертонията

АСЕ-и – АСЕ-инхибитори, КА – калциеви антагонисти, ББ – бета-блокери, Д – диуретици, АРБ – ангиотензин-рецепторни блокери

диолози и 365 болнични специалисти се установяват изразени предпочитания на лекарите към комбинации с АСЕ-инхибитор за лечение на хипертонията (табл. 3). Анализирани са 13 комбинации, но понеже 5 съставляват над 90% от предпочитанията, само те участват в настоящия анализ. АСЕ-инхибиторите съставляват около 76% от прилаганите медикаменти в комбинираната терапия, диуретиците – около 54%, бета-блокери – около 33%, а калциеви антагонисти около 18%.

Съпоставката на подхода при недобър контрол от терапията сочи, че леко се повишава предпочитанието на лекарите към приложение на 2 медикамента в средни дози, почти е без промяна изборът на 3 медикамента в ниски/средни дози, намалява приложението на медикаментите във високи дози, на добавянето на клонидин към терапията. Не се променя подходът на ОПЛ за консултация на проблемните пациенти с хипертензиолог, но намалява този подход при специалистите.

### Терапевтични подходи при болни с хипертония – резултати от реалния живот (резултати от EUROASPIRE III)

#### Терапия на хипертонията при болните с доказана коронарна болест на сърцето

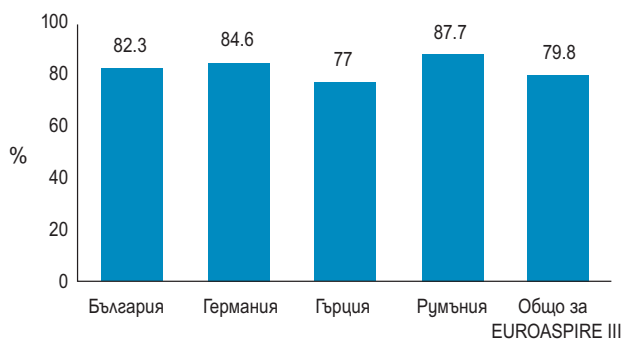
Терапията на болните с коронарна болест на сърцето включва медикаменти за профилактика (антитромбоцитни), хемодинамични антиишемични ме-

дикаменти (бета-блокери, калциеви антагонисти и нитрати) и медикаменти за контрол на рисковите фактори (антихипертензивни – бета-блокери, калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери и др., и антилипемични – статини, фибрати и групи). Тъй като бета-блокери и калциеви антагонисти са и антиишемични, и антихипертензивни медикаменти, трудно се определя с коя индикация са приложени при отделния пациент и анализът на тяхното приложение е направен в контекста основно на контрола на артериалното налягане, тъй като те понижават налягането и тяхното приложение може да обясни резултатите в контрола и на налягането.

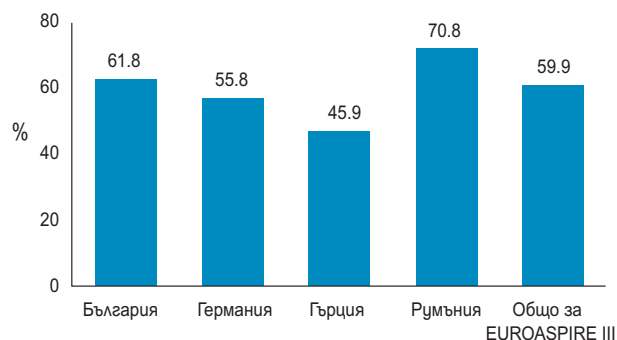
Антихипертензивна терапия в България е прилагана при 79.6% от включените пациенти, при известни болни с хипертония – 87.9%, което означава, че над 8% от тях не приемат лекарства за хипертония.

Бета-блокери се прилагат при 82.3% от българските пациенти, което е малко над средните стойности за цялото проучване (фиг. 4). Не се установява разлика между България, Германия, Гърция и средните стойности за EUROASPIRE III ( $P>0.05$ ), но в Румъния се прилагат по-често ( $P=0.014$ ). Не се наблюдава промяна в приложението на бета-блокери от дехоспитализацията до момента на прегледа и интервюто, които са средно след 1.3 години след дехоспитализацията ( $P=0.92$ ).

В България делът на пациентите на лечение с АСЕ-инхибитор е висок (61.8%) (фиг. 5), но значително по-нисък от този в Румъния ( $P<0.05$ ), значително по-висок от този в Германия и Гърция ( $P<0.05$ ).



**Фиг. 4.** Приложение на бета-блокери при болните с коронарна болест на сърцето



**Фиг. 5.** Приложение на АСЕ-инхибитори при болните с коронарна болест на сърцето



и сходен със средния за EUROASPIRE III ( $P=0.38$ ). Не установяваме разлика между приложението на ACE-инхибитори след дехоспитализацията и по време на интервюто ( $P=0.38$ ). Установяваме повече от 2 пъти намалено приложение на ангиотензин-рецепторни блокери в България в сравнение с приложението на Германия и Гърция и със средните стойности на EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ), но значимо по-голямо приложение, отколкото в Румъния ( $P<0.05$ ). Не се установява разлика в честотата на употреба на АРБ след изписване и по време на интервюто ( $P=0.18$ ).

Калциеви антагонисти в България се прилагат при 22.3% от пациентите, но не установяваме статистически разлики между България и другите анализирани държави и средните данни за EUROASPIRE III ( $P>0.05$ ), като при жените, подобно и на другите държави, тяхното приложение е по-често (фиг. 6). Наблюдаваме лек ръст в приложението на калциеви антагонисти след дехоспитализацията, но липсва статистическа разлика.

Диуретиците в България се прилагат много повече от средното приложение за EUROASPIRE III и много по-често, отколкото в Германия и Гърция ( $P>0.05$ ) (фиг. 7), но със сходна честота на приложение в Румъния ( $P=0.08$ ). Тяхното приложение след дехоспитализацията нараства значимо – от 35.8% на 43.3% ( $P<0.05$ ).

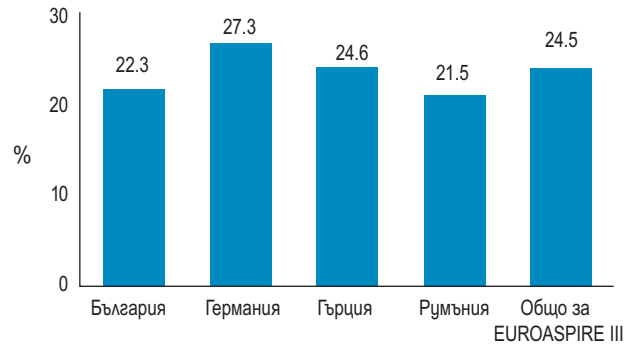
Не установяваме значимо приложение на други антихипертензивни медикаменти. Няма разлика в прилагането на други антихипертензивни медикаменти в анализирани държави и само в Румъния те се изписват по-рядко ( $P<0.05$ ).

#### *Терапия на хипертонията при пациенти с висок коронарен риск*

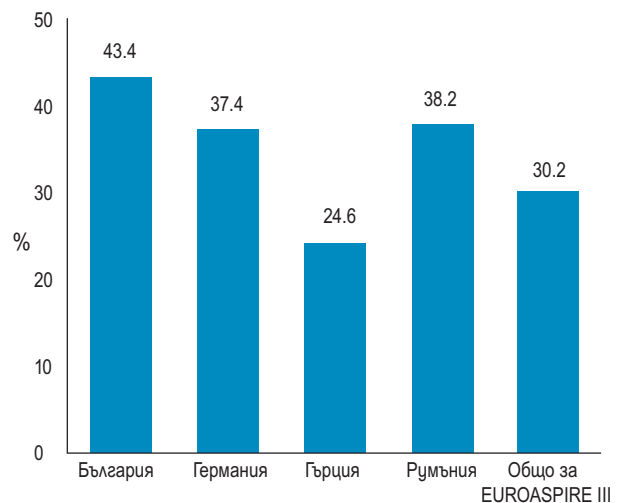
Известна е ролята на медикаментозната профилактика при рисковите болни за атеросклеротична болест.

Бета-блокери се използват при 27.6% от пациентите в България, като този процент е най-нисък в анализиранията група, по-нисък от средния за EUROASPIRE III (без статистическа значимост,  $P>0.05$ ) и с около 10% по-нисък от този за Румъния и с около 20% по-нисък от процента за Германия (значима разлика,  $P<0.05$ ) (фиг. 8).

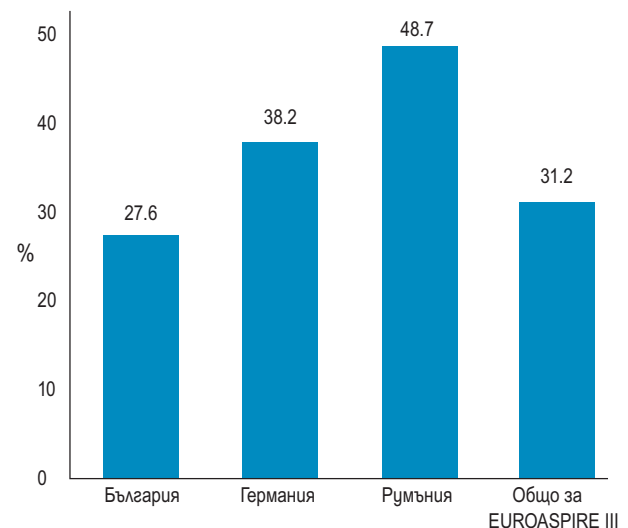
В България масово се прилагат ACE-инхибитори (при 63.2%), почти с 30% повече, отколкото в Германия, и значително повече от другите анализирани кохорти ( $P<0.05$ ) (фиг. 9). В Германия е значително увеличен дялът на ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) ( $P<0.05$ ), дялът на АРБ в България е значително по-нисък от средния за EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ), но резултатите са еднакви с тези от Румъния ( $P=0.45$ ) (фиг. 10). Ако се анализират всички класове, повлия-



**Фиг. 6.** Приложение на калциеви антагонисти при болните с коронарна болест на сърцето



**Фиг. 7.** Приложение на диуретици при болните с коронарна болест на сърцето



**Фиг. 8.** Приложение на бета-блокери при болните с висок коронарен риск

ващи ренин-ангиотензиновата система, 66.6% от високорисковите пациенти на България получават ACE-инхибитор или АРБ, което е с малко над 10% по-голямо от приложението им в Румъния и Германия и от средното приложение за EUROASPIRE III, като разликите са статистически значими ( $P<0.05$ ).



Делът на приложение на калциевите антагонисти в България е сходен със средния им дял в терапията в EUROASPIRE III ( $P=0.35$ ), но значимо по-висок от този в Германия и Румъния ( $P<0.05$ ) (фиг. 11). В България приложението на диуретиците е леко занижено, но сходно с това в другите държави ( $P>0.05$ ). У нас се изписват от лекари много малко други антихипертензивни медикаменти, чийто дял на приложение е сходен с този в Румъния ( $P=0.81$ ) и е 10 пъти по-нисък в сравнение с Германия и средните стойности за групата на EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ).

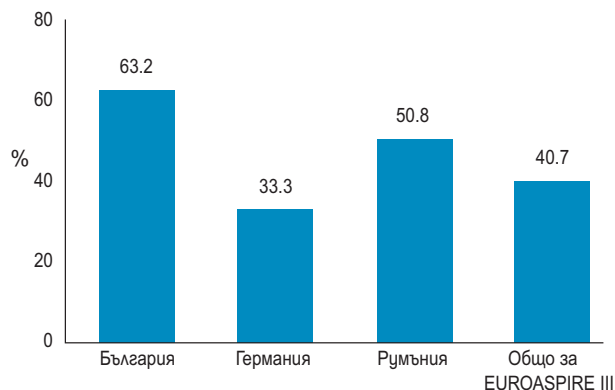
И въпреки че анализираната група болни е само с хипертония и/или диабет и/или дислипидемия и пациентите са без коронарна болест, при 4.6% е назначена терапия с нитрати при липсващи такива медикаменти в групите от Германия и Румъния и значително повече от средното приложение в EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ).

## Обсъждане

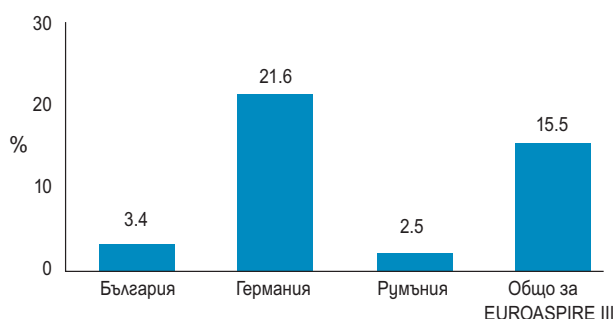
### Познание и контрол на риска при болни с артериална хипертония

В BULPRAKT-HEART-study анализираме предпочитанията за избор на терапия при болни с хипертония. В анализите от 2003 г. установяваме, че лекарите предпочитат да започнат лечението на хипертонията с ACE-инхибитор или с диуретик, следват бета-блокери и калциевите антагонисти, като предпочитание за начало на лечение с АРБ установяваме при не повече от 5%. През 2003 г. болшинството лекари предпочитат да прилагат медикаментите еднократно дневно. И независимо, че предпочитат да прилагат еднократно дневно медикаменти (вероятно с индикация за еднократен дневен прием), то най-предпочитаният ACE-инхибитор е еналаприл, като ACE-инхибиторите с индикация за еднократно приложение са около 15% от предпочитанията на ОПЛ. В наши публикации показваме предпочитанието на лекарите към еналаприл.<sup>20, 21</sup> Налага се необходимостта от по-добро познаване на качествата на ACE-инхибиторите, препозициониране на медикаментите с еднократно дневно приложение и с доказани ползи, като рамиприл, трандолаприл.

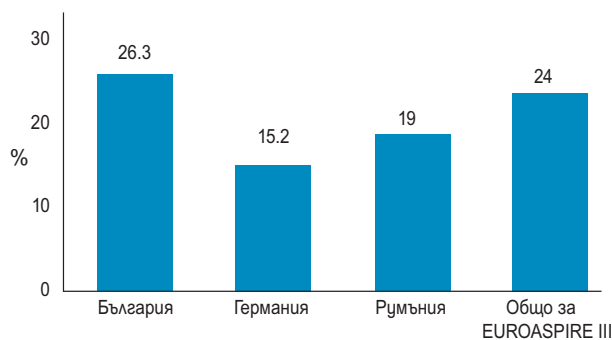
За периода 2003–2004 г. установяваме стационарни предпочитанията на лекарите по отношение на избора на диуретици, бета-блокери и ACE-инхибитори и покачване на предпочитанията към калциевите антагонисти и АРБ за начало на антихипертензивната терапия и за монотерапия. За периода 2004–2005 г. за начало на лечение установяваме спад в избора на диуретици и на бета-блокери и покачване на предпочитанията към ACE-инхибиторите и АРБ с гранични стойности при калциевите



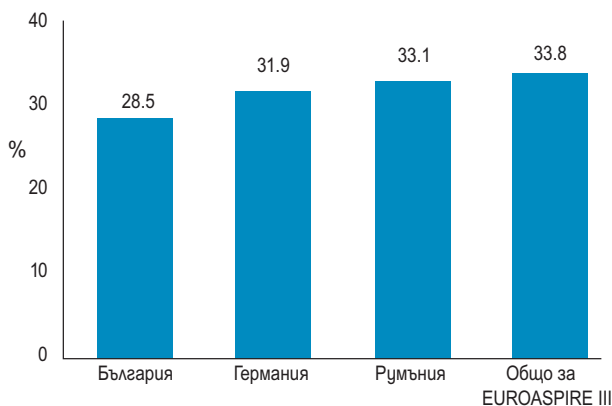
Фиг. 9. Приложение на ACE-инхибитори при болните с висок коронарен риск



Фиг. 10. Приложение на ангиотензин-рецепторни блокери при болните с висок коронарен риск



Фиг. 11. Приложение на калциеви антагонисти при болните с висок коронарен риск



Фиг. 12. Приложение на диуретици при болните с висок коронарен риск

антагонисти. За същия период (2004–2005 г.) при избора на монотерапия установяваме спад при ОПЛ и болничните специалисти в избора на диуретици, стационаране на бета-блокери и на калциевите антагонисти и покачване на предпочитанията към АСЕ-инхибиторите и АРБ при избора на монотерапия на хипертонията. Въпреки тенденциите към покачване на предпочитанията за АРБ, смущаващ е ниският процент от около 5% за тези медикаменти.

В по-диференциран анализ се установява, че има разлики в избора на терапия на хипертонията според съпътстващи състояния или заболявания. При избора на терапия на хипертонията при наличен захарен диабет рязко се увеличава предпочитанието към АСЕ-инхибиторите и към АРБ, рязко пада предпочитането към бета-блокери и значимо намалява предпочитането към диуретиците. Изборът на клас медикаменти за начало на лечението се базира и на познанията на лекарите относно метаболитната активност на антихипертензивните класове. Над 2/3 от лекарите считат АСЕ-инхибиторите за метаболитно неутрални, между 37 и 50% считат АРБ за метаболитно неутрални и малко по-висок е дялът на калциевите антагонисти (48–55%) като метаболитно неутрални медикаменти. Около и под 10% смятат диуретиците и бета-блокери за метаболитно неутрални. Необходимо е по-добро разясняване за метаболитната активност на различните класове медикаменти и нуждата от изясняване на метаболитните ефекти не само за кратък период, но и дългосрочен аспект.

При избора само на един клас медикаменти за начало на лечение на хипертонията при наличен диабет над 75% от лекарите избират АСЕ-инхибитор, между 9% и 16% – АРБ, и около 13% – калциев антагонист. Като първи избор на антихипертензивна терапия при тези болни <6% от лекарите биха препоръчали диуретик или бета-блокер. Този подход е правилен, но трябва да се имат предвид при необходимост бета-блокери небиволол и бизопролол, а сред диуретиците – ниски дози индапамид.

Анализирайки избора на начална терапия на хипертония при налична дислипидемия, установяваме най-голямо предпочитане на АСЕ-инхибиторите, следвани от калциевите антагонисти, АРБ, диуретиците и много ограничено приложение на бета-блокери. Специалистите предпочитат повече АРБ, докато ОПЛ – диуретиците.

В избора на нефропротективна антихипертензивна терапия лекарите поставят на първо място АСЕ-инхибиторите, следвани почти поравно от АРБ и калциевите антагонисти.

През 2003 г. установяваме, че при неоптимально повлияване на налягането лекарите почти поравно предпочитат да увеличат дозата на прилаганите меди-

каменти (до 2 медикамента) или да увеличат броя на прилаганите медикаменти без достигане на максималните дози на вече прилаганите. Сравнението на подходите през следващите години установи леко повишаване на предпочитанието на лекарите към приложение на 2 медикамента в средни дози, почти е без промяна изборът на 3 медикамента в ниски/средни дози, намалява приложението на медикаментите във високи дози, но добавянето на клонидин към терапията.

Този избор на подход рефлектира и върху резултатите от реалния живот, където установяваме, че всеки пациент с хипертония и висок риск получава 1.72 медикамента.<sup>22</sup> Вероятно и предпочитанията на лекарите да прилагат 2 медикамента дава отражение върху недобрия контрол на артериалното налягане.

В *петия етап* на проучването BULPRAKT-HEART-study се анализират предпочитанията за лекарствени комбинации при лечение на хипертонията. От анализите се установяват изразени предпочитания на лекарите към комбинации с АСЕ-инхибитор за лечение на хипертонията, които съставляват около 76% от прилаганите медикаменти в комбинираната терапия, диуретиците – около 54%, бета-блокери – около 33%, а калциевите антагонисти около 18%. Тук отново прави впечатление заниженото прилагане на АРБ в комбинираната терапия.

Анализираните данни по отношение на впечатлението на лекарите за съпричастността на пациентите към терапията на хипертонията, където се налага мнението за относително добра 6-месечна съпричастност и ниска едногодишна съпричастност, трябва да ни накарат да се замислим за избора на лечение – приложение на медикаменти с еднократен прием и по възможност във фиксирани комбинирани форми.

### **Използвана терапия при болни с коронарна болест на сърцето**

Бета-блокери се прилагат при 82.3% от българските пациенти, което е малко над средните стойности за цялото проучване. Не се наблюдава промяна в честотата на приложение на бета-блокери след изписването на пациентите от болница до момента на прегледа и интервюто ( $P=0.92$ ). Ако направим интерполиране на резултатите от предпочитанията на лекарите за контрол на налягането с бета-блокери и резултатите от приложение на тези медикаменти в практиката, установяваме, че предпочитанието към класа медикаменти е около 13% и приложението – 82.3%. Тази разлика е в резултат на прилагането им според индикацията за антисхемичен ефект повече, отколкото антихипертензивно приложение.

В България дялът на пациентите на лечение с АСЕ-инхибитор е висок (61.8%), не установяваме разлика между приложението на АСЕ-инхибитори след дехос-

питализацията и по време на интервюто ( $P=0.38$ ). Установяваме повече от 2 пъти намалено приложение на ангиотензин-рецепторни блокери в България в сравнение с приложението на Германия и Гърция и със средните стойности на EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ) и не се установява разлика в честотата на употреба на АРБ след изписване и по време на интервюто ( $P=0.18$ ). Ако се направи анализ на общото приложение на медикаментите, повлияващи ренин-ангиотензиновата система (АСЕ-инхибитори и АРБ), в България двата класа медикаменти общо се прилагат по-малко, отколкото в Германия и Румъния, както и в сравнение със средните резултати за EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ). Ако направим интерполиране на резултатите от предпочитанията на лекарите за контрол на налягането с АСЕ-инхибитор и резултатите от приложение на тези медикаменти, установяваме, че предпочитанието към класа медикаменти е около 60% и приложението – 61.8%.

Калциеви антагонисти в България се прилагат при 22.3% от пациентите, по-малко от средните стойности за цялата кохорта на проучването, но не установяваме статистически разлики между България и другите анализирани държави. Ако направим интерполиране на резултатите от предпочитанията на лекарите за контрол на налягането с калциеви антагонисти и резултатите от приложение на тези медикаменти, установяваме, че предпочитанието към класа медикаменти е около 10% и приложението – 22.3%. Тук отново вероятно разминаването между предпочитание и приложение е в резултат на тяхната индикация за контрол на миокардната исхемия повече, отколкото за контрол на налягането.

Диуретиците в България се прилагат много повече от средното приложение за EUROASPIRE III и много по-често, отколкото в Германия и Гърция ( $P>0.05$ ), но със сходна честота на приложение в Румъния ( $P=0.08$ ). Тяхното приложение след дехоспитализацията нараства значимо ( $P<0.05$ ). Ако направим интерполиране на резултатите от предпочитанията на лекарите за контрол на налягането с диуретици и резултатите от приложение на тези медикаменти, установяваме, че предпочитанието към диуретиците е около 9% и приложението – 43.4%. В тези случаи обаче диуретиците са част от комбинираната терапия на хипертонията, а като дял в лекарствените комбинации те заемат около 50%, което е близко до получените резултати.

Разминаване между предпочитание и реална употреба установяваме при медикаментите, които едновременно са антихипертензивни и антиисхемични индикации за приложение – бета-блокери и калциеви антагонисти. Вероятната индикация за тяхната употреба в реалния живот е антиисхемичната. При АСЕ-

инхибиторите резултатите от предпочитание и употреба са много близки. Подобни са и резултатите за АРБ – малко предпочитане и слабо приложение. Установяваме разлика при употребата на диуретици, но те според предпочитанието на лекарите като първа линия на употреба са около 9% през 2005 г., но в избора им за комбинирана терапия са около 55%. Разликата между високо предпочитание на диуретици за комбинирана терапия и по-малко в реалния живот вероятно е в резултат на съпричастността към тази терапия.

### **Използвана терапия при болни с висок коронарен риск**

Известна е ролята на медикаментозната профилактика при рисковите болни за атеросклеротична болест.

В България масово се прилагат АСЕ-инхибитори (при 63.2%), почти с 30% повече, отколкото в Германия, и значително повече от другите анализирани кохорти ( $P<0.05$ ). В Германия е значително увеличен дялът на ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) ( $P<0.05$ ), дялът на АРБ в България е значително по-нисък (3.4%) от средния за EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ), но резултатите са еднакви с тези от Румъния ( $P=0.45$ ). Ако се върнем на предпочитанията на лекарите за избор на терапия, установяваме висок дял на АСЕ-инхибиторите (предпочитания през 2005 г. за начало на лечение около 45-50%, за монотерапия – около 60% и за комбинирана терапия – около 75%). Приложението на АСЕ-инхибитори при болните с висок риск е твърде сходно с предпочитанията за избор на АСЕ-инхибитор. Ако анализираме обаче избора на АРБ, установяваме силно занижени предпочитания към този клас медикаменти (предпочитания през 2005 г. за начало на лечение около 2-4.5%, за монотерапия – около 6%, и за комбинирана терапия – около 5-7%). Ниският дял на предпочитанията рефлектира и върху слабото приложение на този клас медикаменти.

Ако се анализират всички класове, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, 66.6% от високорисковите пациенти в България получават АСЕ-инхибитор или АРБ, което е с малко над 10% повече от приложението им в Румъния и Германия и с 10.9% повече от средното приложение за EUROASPIRE III, като разликите са статистически значими ( $P<0.05$ ).

Бета-блокери се използват при 27.6% от пациентите в България, като този процент е най-нисък в анализиранията група, по-нисък от средния за EUROASPIRE III (без статистическа значимост,  $P>0.05$ ). Ако се върнем на предпочитанията на лекарите за избор на терапия, установяваме нисък дял на бета-блокерите (предпочитания през 2005 г. за начало на лечение около 17-20%, за монотерапия – около 13%, и за комбинирана терапия – около 13%). Ниският дял



на изписване на бета-блокери корелира с ниското предпочитание към този клас медикаменти.

Делът на приложение на калциевите антагонисти в България е сходен със средния им дял в терапията в EUROASPIRE III (26.3%) ( $P=0.35$ ), но значимо по-висок от този в Германия и Румъния ( $P<0.05$ ). Ако се върнем на предпочитанията на лекарите за избор на терапия, установяваме нисък дял на калциевите антагонисти (предпочитания през 2005 г. за начало на лечение около 6–11%, за монотерапия – до 10%, и за комбинирана терапия – около 15–20%). Този дял се доближава до дела на приложение на класа в комбинирана терапия. В България приложението на диуретиците е леко занижено (28.5%), но сходно с това в другите държави ( $P>0.05$ ). Ако се върнем на предпочитанията на лекарите за избор на терапия, установяваме нисък дял на диуретиците (предпочитания през 2005 г. за начало на лечение около 20%, за монотерапия – около 10% и за комбинирана терапия – около 50%). Предпочитанието за комбинирана терапия е значително по-високо, но като цяло този клас също не се предпочита толкова, колкото са АСЕ-инхибиторите.

У нас се изписват от лекари много малко други антихипертензивни медикаменти, чийто дял на приложение е сходен с този в Румъния ( $P=0.81$ ) и е 10 пъти по-нисък в сравнение с Германия и средните стойности за групата на EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ). Въпреки това, в анализа на предпочитанията висок е дялът на клонидин в избора на лекарите.

Прави впечатление занижено приложение на диуретици, бета-блокери и други (клонидин) антихипертензивни медикаменти. Ако се върнем към впечатлението на лекарите за съпричастността на болните към терапията, висок е дялът на регистриращите нередовен прием на медикаменти при лечение повече от 6 месеца (~60%) и повече от 1 година (~75%). По изискване според протокола на проучването, терапията на тези пациенти е трябвало да започне поне

преди повече от 6 месеца, то вероятността за лоша съпричастност към лечението е много висока.

За разлика от резултатите на терапията при групата с доказана коронарна болестта на сърцето, при високорисковите пациенти индикациите за приложение на медикаментите са само свързани с лечението на хипертонията. Вероятно това е и причината да установяваме сходни резултати между предпочитание и реална употреба на класовете медикаменти.

И въпреки че анализираната група болни е само с хипертония и/или диабет и/или дислипидемия и пациентите са без коронарна болест, при 4.6% е назначена терапия с нитрати при липсващи такива медикаменти в групите от Германия и Румъния и значително повече от средното приложение в EUROASPIRE III ( $P<0.05$ ). Тази грешка в избора на терапия говори за инерция в употребата на медикаментите, тъй като те могат да се използват за понижаване на налягането, но не се препоръчват от ръководствата.

## Изводи

1. В антихипертензивната терапия лекарите в България предпочитат най-много АСЕ-инхибиторите и ги прилагат най-често в лечението, следвани от диуретиците и бета-блокери. Те предпочитат да прилагат 2 медикамента.

2. При болните с артериална хипертония и ИБС всички лекари почти еднакво прилагат бета-блокери и калциеви антагонисти, като у нас по-малко се изписват АРБ и повече диуретици.

3. При високорисковите пациенти с артериална хипертония приложението в България на бета-блокери, калциеви антагонисти и диуретици е сходно с това в Европа, АСЕ-инхибиторите се прилагат много по-често и е занижено приложението на АРБ.

4. Съществува пропаст между клиничните препоръки и тяхното приложения в клиничната практика.

## Книгопис

1. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
2. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058–2068.
3. Voersma E, Keil U, De Bacquer D, De Backer G, Pyörälä K, Poldermans D, et al. Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. *J Hypertens* 2003; 21:1831–1840.
4. Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, Chen R, Kline SE, Franklin SS. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004. *Arch Intern Med* 2007; 167:2431–2436.
5. Arcucci O, de Simone G, Izzo R, Rozza F, Chinali M, Rao MA, et al. Association of suboptimal blood pressure control with body size and metabolic abnormalities. *J Hypertens* 2007; 25:2296–2300.
6. Majernick TG, Zacker C, Madden NA, Belletti DA, Arcona S. Correlates of hypertension control in a primary care setting. *Am J Hypertens* 2004; 17:915–920.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.