

# Utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na lipidogram u pacijenata starije životne dobi u Domu zdravlja Zagreb Centar

---

Jozić, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:711340>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lorena Jozić

**Utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na  
lipidogram u pacijenata starije životne dobi u  
Domu zdravlja Zagreb Centar**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju i Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb-Centar pod stručnim vodstvom dr. sc. Andree Brajković

*Prije svega, zahvaljujem se svojoj mentorici, dr. sc. Andrei Brajković, na stručnom vodstvu i nesebično uloženom vremenu tijekom cijelog procesa pisanja ovog rada. Hvala Vam na strpljenju, mnogobrojnim korisnim savjetima te prenesenom znanju, kao i na tome što ste me zainteresirali i potaknuli na dublje istraživanje kliničke farmacije. Hvala Vam na svim smjernicama koje su mi olakšale izradu ovog diplomskog rada!*

*Također, iskrena zahvala ide izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo te curama iz Farmakoterapijskog savjetovališta, jer su mi pružili priliku za stjecanje neprocjenjivog iskustva i omogućili sudjelovanje na konzultacijama.*

*Posebno zahvaljujem svojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci, ohrabrenju i vjeri u mene kroz cijelo moje obrazovanje te na strpljenju i razumijevanju koje su mi pružili tijekom ovog završnog koraka.*

*Zahvaljujem i svojim prijateljima koji su bili uz mene, pružali mi podršku, motivaciju i ohrabrenje te dijelili sa mnom i one najizazovnije trenutke tijekom pisanja ovog rada. Hvala vam što ste bili uz mene!*

*Hvala Bogu i Gospi na snazi i blagoslovu koji su me pratili kroz cijeli ovaj put.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Kardiovaskularne bolesti .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Starija životna dob.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Hiperlipidemija.....</b>	<b>5</b>
1.3.1. Lipoproteini.....	5
1.3.2. Vrste lipoproteina.....	5
1.3.2.1. Hilomikroni .....	6
1.3.2.2. VLDL .....	6
1.3.2.3. HDL.....	6
1.3.2.4. LDL .....	7
1.3.2.5. Lipoprotein (A) .....	7
1.3.3. Metabolizam lipoproteina .....	7
<b>1.4. Definicija i vrste hiperlipidemije.....</b>	<b>8</b>
1.4.1. Definicija.....	8
1.4.2. Vrste hiperlipidemije .....	8
1.4.3. Čimbenici rizika.....	9
1.4.4. Patogeneza aterogeneze .....	9
<b>1.5. Procjena kardiovaskularnog rizika .....</b>	<b>9</b>
<b>1.6. Smjernice za liječenje.....</b>	<b>12</b>
<b>1.7. Liječenje hiperlipidemije .....</b>	<b>13</b>
1.7.1. Nefarmakološke mjere .....	13
1.7.2. Farmakološke mjere.....	14
1.7.2.1. Statini .....	15
1.7.2.2. Fibrati .....	16
1.7.2.3. Inhibitori apsorpcije kolesterola.....	17
1.7.2.4. Sekvestranti žučnih kiselina .....	17
1.7.2.5. Inhibitori proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 .....	18
1.7.2.6. Lomitapid .....	19
1.7.2.7. N-3 masne kiseline .....	19
1.7.2.8. Nikotinska kiselina.....	20
1.7.2.9. Inhibitori prijenosa kolesterol estera .....	21
1.7.2.10. Mipomersen.....	21

1.7.2.11. Bempedoična kiselina.....	21
1.7.2.12. Inklisiran.....	22
1.7.2.13. ANGPT3 inhibitori.....	22
<b>1.8. USLUGA UPRAVLJANJA FARMAKOTERAPIJOM (COMPREHENSIVE MEDICATION MANAGEMENT).....</b>	<b>24</b>
1.8.1. Definicija i važnost .....	24
1.8.2. Proces pružanja usluge.....	24
1.8.3. Terapijski problemi – definicija.....	25
1.8.4. Vrste intervencija u CMM .....	26
1.8.5. Utjecaj upravljanja lipidnim profilom kod pacijenata s hiperlipidemijom.....	27
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME .....</b>	<b>29</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>30</b>
3.1. Dizajn ispitivanja .....	30
3.2. Prikupljanje podataka .....	30
3.3. Statistička analiza .....	31
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>32</b>
4.1. Opće karakteristike ispitanika .....	32
4.2. Učestalost komorbiditeta kod svih ispitanika .....	37
4.3. Učestalost lijekova kod svih ispitanika .....	38
4.4. Najčešći terapijski problemi identificirani za statine na 1. i 2. konzultaciji .....	40
4.5. Predložene intervencije za statine na 1. i 2. konzultaciji .....	41
4.6. Učestalost statina povezanih s predloženim intervencijama .....	42
4.7. Prihvaćenost predloženih intervencija .....	43
4.8. Učinak CMM usluge na lipidni profil i postignute terapijske ciljeve kod ispitanika .....	44
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>49</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>50</b>
<b>7. SAŽETAK / SUMMARY .....</b>	<b>56</b>

## **POPIS KRATICA**

ACC – American College of Cardiology (Američki koledž za kardiologiju)

AHA – American Heart Association (Američko udruženje za srce)

AKS – Akutni koronarni sindrom

ANGPTL3 – Angiopoetin-sličan protein 3

apo-B – Apolipoprotein B

ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Aterosklerotska kardiovaskularna bolest)

ASPC – American Society for Preventive Cardiology (Američko društvo za preventivnu kardiologiju)

ATK – Anatomska-terapijska-kemijska klasifikacija

BBP – Diastolic blood pressure (Dijastolički krvni tlak)

BEH – Bushehr Elderly Health

BMI – Body Mass Index (Indeks tjelesne mase)

CABG – Coronary Artery Bypass Grafting (Revaskularizacija koronarne arterije)

CE – Cholesterol Ester (Ester kolesterola)

CETP – Cholesteryl Ester Transfer Protein (Protein za prijenos estera kolesterola)

CK – Kreatin kinaza

CKD – Chronic Kidney Disease (Kronična bubrežna bolest)

CMM – Comprehensive Medication Management (Sveobuhvatno upravljanje farmakoterapijom)

DHA – Docosahexaenoic Acid (Dokozaheksaenska kiselina)

DM – Dijabetes melitus – šećerna bolest

EAS – European Atherosclerosis Society (Europsko društvo za aterosklerozu)

EL – Endotelijalna lipaza

EMA – European Medicines Agency (Europska agencija za lijekove)

EPA – Eicosapentaenoic Acid (Eikozapentaenska kiselina)

ESC – European Society of Cardiology (Europsko kardiološko društvo)

FBG – Fasting blood glucose (Glukoza u krvi natašte)

FDA – Food and Drug Administration (Agencija za hranu i lijekove)

FH – Familial Hypercholesterolemia (Familijarna hiperkolesterolemija)

GI – Gastrointestinalni

Hb1Ac – Glikirani hemoglobin

HDL – High-Density Lipoprotein (Lipoprotein visoke gustoće)

HMGCR – Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase (Hidroksi-metil-glutaril-koenzim A reduktaza)

HoFH – Homozygous Familial Hypercholesterolemia (Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija)

HR – Heart rate (Srčana frekvencija)

HTG – Hipertrigliceridemija

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IDL – Intermediate-Density Lipoprotein (Lipoprotein srednje gustoće)

IPP – Inhibitori protonske pumpe

KBB – Kronična bubrežna bolest

KOL – Kolesterol

KV – Kardiovaskularni

KVB – Kardiovaskularne bolesti

LOM – Liječnik obiteljske medicine

Lp (a) – Lipoprotein (a)

LPL – Lipoproteinska lipaza

MI – Myocardial Infarction (Infarkt miokarda)

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti

MTP – Microsomal TG Transfer Protein (Mikrosomalni TG prijenosni protein)

NPC1L1 – Niemann-Pick C1-Like 1 protein

PCI – Percutaneous Coronary Intervention (Perkutana koronarna intervencija)

PCSK9 – Proprotein konvertaza subtilizin/keksin tipa 9

PPAR-alfa – Peroxisom proliferatorski aktivirani receptor alfa

SAMS – Statin-Associated Muscle Symptoms (Mišićni simptomi povezani sa statinima)

SBP – Systolic blood pressure (Sistolički krvni tlak)

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation (Sustavna procjena koronarnog rizika)

siRNA – Small Interfering Ribonucleic Acid (Mala interferirajuća ribonukleinska kiselina)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TG – Trigliceridi

TIA – Tranzitorna ishemijska ataka

TP – Terapijski problem

UAE – Ujedinjeni Arapski Emirati

VLDL – Very Low-Density Lipoprotein (Lipoprotein vrlo niske gustoće)



## **POPIS TABLICA**

Tablica 1. Opće karakteristike ispitanika

Tablica 2. Statistička obrada općih karakteristika

Tablica 3. Broj lijekova po ATK skupinama

Tablica 4. Učestalost dijagnoza po MKB-klasifikaciji

Tablica 5. Najčešći komorbiditeti

Tablica 6. Najčešće korišteni lijekovi

Tablica 7. Najčešći terapijski problem

Tablica 8. Učestalost intervencija na prvoj i drugoj konzultaciji

Tablica 9. Učestalost intervencija prema pojedinom lijeku

Tablica 10. Vrste intervencija prema pojedinom lijeku

Tablica 11. Prihvaćenost intervencija

Tablica 12. Usporedba početnih i krajnjih vrijednosti lipida

Tablica 13. Usporedba postignutih, nepostignutih i neprimjenjivih terapijskih ciljeva na inicijalnoj i zadnjoj konzultaciji za hiperlipidemiju, hipertenziju i šećernu bolest tip 2

# 1. UVOD

U posljednjih nekoliko desetljeća svijet svjedoči značajnom i neprestanom rastu udjela stanovništva starije životne dobi, posebice u razvijenim zemljama. Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), očekuje se da će broj osoba starijih od 60 godina do 2050. premašiti dvije milijarde (<https://www.who.int/>). Takve promjene predstavljaju nove izazove za zdravstveni sustav i zahtijevaju značajna prilagođavanja kako bi se osigurala adekvatna skrb za stariju populaciju (Beard i sur., 2016). Zdravlje starije populacije karakterizira povećana prevalencija kroničnih bolesti, smanjenje fizičke funkcionalnosti i povećani rizik od invaliditeta (Prince i sur., 2015). Kardiovaskularne bolesti, dijabetes, hipertenzija i hiperlipidemija samo su neke od kroničnih bolesti koje pogađaju starije osobe (Mathers i Loncar, 2006). S povećanjem starije životne dobi, osobe često uzimaju više lijekova za liječenje različitih zdravstvenih problema. Politerapija dodatno povećava rizik od nuspojava i interakcija među lijekovima, što dodatno otežava upravljanje zdravstvenim stanjem starijih pacijenata (Maher i sur., 2014). U Europskoj uniji, oko 80 % starijih osoba koristi barem jedan propisani lijek (<https://ec.europa.eu/eurostat>). U Hrvatskoj je situacija slična, s gotovo 85 % osoba starijih od 65 godina koje koriste barem jedan lijek (<https://halmed.hr/>). Ovaj podatak odražava visoku prevalenciju kroničnih bolesti među starijim osobama i naglašava važnost sustavnog upravljanja terapijom kako bi se smanjio rizik od komplikacija, uključujući nuspojave i interakcije među lijekovima. Zbog visoke prevalencije kroničnih bolesti, fizioloških promjena i izazova politerapije, optimizacija terapije kod starijih osoba zahtijeva poseban pristup. Comprehensive Medication Management (CMM) usluge ljekarnika, koje uključuju sveobuhvatno upravljanje farmakoterapijom, pokazale su se učinkovitim u smanjenju troškova zdravstvene skrbi i poboljšanju zdravstvenih ishoda kod pacijenata s kroničnim bolestima (Hatfield i sur., 2020). Zbog važnosti uloge ljekarnika u ovoj populaciji, istraživanje će se fokusirati na doprinos usluge upravljanja farmakoterapijom u optimizaciji terapije i smanjenju kardiovaskularnog rizika kod starijih pacijenata s hiperlipidemijom, kao jedan od značajnijih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

## 1.1. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne su bolesti uzrok smrti broj jedan u svijetu. Utječu na srce i krvožilni sustav, te uključuju koronarne bolesti srca, cerebrovaskularne bolesti i infarkt miokarda. U 2021. godini od kardiovaskularnih bolesti u svijetu je umrlo 20,5 milijuna ljudi, što čini trećinu ukupnog broja umrlih u svijetu. Značajan je to porast u odnosu na 1990. kada je od

kardiovaskularnih bolesti umrlo 12,5 milijuna ljudi, a očekuje se da će se povećati na 22 milijuna do 2030. godine (<https://world-heart-federation.org/>). U Hrvatskoj trend je jednak, cirkulacijske bolesti također su vodeći uzrok smrtnosti s 22.303 umrlih u 2021. godini, sa stopom smrtnosti od 578,5/100.000 stanovnika (<https://podaci.dzs.hr/hr/>). Rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih bolesti vrlo su dobro istraženi i dokumentirani kroz desetljeća kliničkih studija, epidemioloških istraživanja i meta-analiza. Američko društvo za preventivnu kardiologiju (ASPC) donijelo je 2022. dokument o deset glavnih uzročnika kardiovaskularnih bolesti (Bays i sur., 2022). Kao glavni uzročnici navedeni su nezdrava prehrana, tjelesna neaktivnost, dislipidemija, predijabetes/dijabetes, hipertenzija, pretilost, starija dob, pušenje, disfunkcija bubrega i genetika (Bays i sur., 2022). Kada govorimo o rizičnim čimbenicima za kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemija zauzima posebno važno mjesto. Dislipidemija je stanje koje je često prisutno kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću, čime se potvrđuje snažna povezanost između pretilosti, nezdrave prehrane i povišenih razina lipida u krvi (Wang i sur., 2023). Prema podacima Eurostata iz 2021. preko 65% stanovništva Hrvatske ima prekomjernu tjelesnu težinu, ovaj podatak stavlja Hrvatsku na prvo mjesto skupa s Maltom (<https://ec.europa.eu/eurostat>). Ozbiljan je to zdravstveni problem i uzročnik je velikog broja umrlih od kardiovaskularnih bolesti.

S ciljem učinkovite borbe protiv ove statistike i smanjenjem mortaliteta uzrokovan kardiovaskularnim bolestima, bitno je prepoznati čimbenike rizike koji se mogu mijenjati te na njih utjecati.

## **1.2. Starija životna dob**

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), proces starenja rezultat je kumulativnih molekularnih i staničnih oštećenja koja se akumuliraju s vremenom na biološkoj razini. Ovaj proces dovodi do postepenog gubitka tjelesnih i mentalnih funkcija, povećava rizik od raznih bolesti, a na kraju može rezultirati smrću (<https://www.who.int/>). Ujedinjeni Narodi definiraju stariju osobu kao osobu stariju od 60 godina prema definiciji iz 2024. (<https://emergency.unhcr.org/>).

Jedan od najvažnijih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti je dob. Doista, do 2030. gotovo 20 % svjetske populacije bit će starije od 65 godina, što će rezultirati velikim porastom prevalencije kardiovaskularnih bolesti (Lazzeroni i sur., 2022). Prema konačnim rezultatima Popisa stanovništva iz 2021. godine, Hrvatska ima izraženo staro stanovništvo gdje udio osoba starijih od 65 godina iznosi 22,45 % (<https://podaci.dzs.hr/hr/>).

S godinama dolazi do značajnih fizioloških i bioloških promjena koje utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku, čime se povećava osjetljivost starijih osoba na određene lijekove. Kardiovaskularni sustav podvrgnut je smanjenju elastičnosti krvnih žila, što povećava sistolički krvni tlak i uzrokuje hipertrofiju lijeve klijetke. Srce postaje manje elastično i manje sposobno prilagoditi se fizičkom naporu, što rezultira smanjenjem srčanog učinka kod starijih ljudi, odnosno smanjuje se minutni volumen srca. Ove promjene, zajedno s poremećajem srčanog ritma, čine stariju populaciju podložnijom srčanim događajima i komplikacijama (Mangoni i sur., 2003).

Bubrezi također prolaze kroz promjene, poput smanjenja broja nefrona i smanjenog protoka krvi kroz bubrege, što dovodi do smanjenja glomerularne filtracije. Unatoč tome, serumski kreatinin ne odražava nužno smanjenje funkcije bubrega zbog gubitka mišićne mase. Ove promjene utječu na eliminaciju lijekova koji se izlučuju putem bubrega, poput diuretika i antibiotika, te zahtijevaju prilagodbu doza kako bi se izbjegla toksičnost (Mangoni i sur., 2003).

Jetra također doživljava smanjenje protoka krvi i mase, što smanjuje metabolizam lijekova koji prolaze kroz prvi prolaz kroz jetru, poput propranolola i morfina. To povećava njihovu koncentraciju u krvi, povećavajući rizik od nuspojava (Mangoni i sur., 2003).

Dodatno, dolazi i do promjena u gastrointestinalnom sustavu koje mogu utjecati na apsorpciju i metabolizam lijekova. U želucu i dvanaesniku dolazi do smanjenja sekrecije želučane kiseline i pepsina, odnosno raste pH želuca, što može utjecati na apsorpciju određenih lijekova i nutrijenata, iako brzina pražnjenja želuca ostaje uglavnom nepromijenjena. Smanjuje se apsorpcija važnih hranjivih tvari poput kalcija, željeza i vitamina B12 zbog smanjene resorptivne površine tankog crijeva, što može utjecati na učinkovitost određenih lijekova i pogoršati nutritivne deficite (Mangoni i sur., 2003).

Osim toga, dolazi do promjena u sastavu tijela, s progresivnim smanjenjem mišićne mase i vode te povećanjem udjela masnog tkiva. Ove promjene utječu na distribuciju lijekova, lipofilni lijekovi, poput diazepama, imaju veći volumen distribucije, što produžuje njihovu eliminaciju, dok hidrofilni lijekovi imaju manji volumen distribucije, rezultirajući višim serumskim vrijednostima, što može zahtijevati niže doze (Mangoni i sur., 2003). Koncentracija serumskih albumina se smanjuje, slobodne frakcije lijekova koje se vežu za albumin rastu obrnuto proporcionalno od koncentracije albumina. To je bitno imati na umu kod primjene antikoagulansa. Smanjuje se količina minerala u kostima, osobito kod žena nakon menopauze (Francetić i Vitezić, 2014).

Neuroendokrini sustav također prolazi kroz promjene, uključujući poremećaj funkcije hipotalamusno-hipofizno-adrenalne osi. Prekomjerna sekrecija kortizola može dovesti do propadanja hipokampalnih neurona, masa mozga se smanji za 7 % što utječe na pamćenje i druge kognitivne funkcije (Francetić i Vitezić, 2014). Takve posljedice često dovode do nemogućnosti odgovarajućeg pridržavanja uzimanja lijekova.

Ove fiziološke i biološke promjene u starijoj dobi zahtijevaju prilagođene pristupe u terapiji kako bi se smanjio rizik od nuspojava i osigurao optimalan učinak lijekova. Razumijevanje tih promjena ključno je za sigurnije i učinkovitije liječenje starije populacije.

Budući da Hrvatska ima značajan udio starije populacije, možemo očekivati povećanu stopu kardiovaskularnih bolesti, što dodatno naglašava potrebu za preventivnim mjerama i prilagodbom zdravstvenog sustava kako bi se odgovorilo na ove izazove.

Prosječni životni vijek u Hrvatskoj prema podacima SZO iz 2021, iznosi 76,9 godina, što predstavlja porast za 2,5 godine u odnosu na 2000. godinu kada je iznosio 74,4. S duljim životnim vijekom, starija populacija češće se susreće s multimorbiditetom. Svjetska zdravstvena organizacija definira multimorbiditet kao istodobnu pojavu dviju ili više kroničnih bolesti (<https://www.who.int/>). U studiji iz 2021. objavljenom u *Kini*, otkriveno je da 34,7 % starijih osoba imalo multimorbiditet, a najčešći obrasci bolesti uključivali su degenerativne bolesti, metaboličke bolesti i kardiovaskularne bolesti. Prevalencija multimorbiditeta raste s dobi, što predstavlja izazov za zdravstvene sustave jer se povećava potreba za integriranom skrbi i prilagođenim terapijama (Lu i sur., 2021).

Multimorbiditet prati politerapija, odnosno istodobna uporaba pet ili više lijekova. Potrebno je razlikovati pojam politerapije od polipragmazije. Politerapija je svrshodno uzimanje više lijekova, npr. uzimanje više antihipertenziva s različitim djelovanjem s ciljem poboljšanja hipertenzije, dok je polipragmazija nesvrshodno, neracionalno uzimanje više lijekova (Francetić i Vitezović, 2014). Granica između njih je vrlo tanka. Politerapija može lako preći u iracionalno korištenje ili propisivanje, gdje pacijent dobiva nepotrebne ili prekomjerne lijekove. Kohortna studija u Švedskoj među osobama u dobi od  $\geq 65$  godina otkrila je da prevalencija politerapije doseže 44 %, a prevalencija ekstremne politerapije (definirane kao uzimanje deset ili više lijekova) čak 11,7 % (Morin i sur., 2018). Briga o politerapiji kod starijih osoba bitna je zbog povećanog rizika od nuspojava i interakcija među lijekovima. Starije osobe su podložnije nuspojavama zbog prethodno navedenih promjena u funkciji organa, a kombinacija više lijekova dodatno povećava te rizike. Također, politerapija može pogoršati kvalitetu života,

povećati smrtnost te izazvati kognitivne poteškoće i probleme s pridržavanjem terapije. Važno je redovito pregledavati terapiju pacijenata i optimizirati ju te educirati pacijente kako bi se smanjili zdravstveni rizici i financijski troškovi (Bedeniković, 2016).

### **1.3. Hiperlipidemija**

#### **1.3.1. Lipoproteini**

Za razumijevanje patogeneze hiperlipidemije i naposljetku mehanizme antihiperlipemika, važno je znati vrste i ulogu pojedinih lipoproteina.

Lipoproteini su kompleksi lipida i proteina (tj. apoproteina). S obzirom da su lipidi netopljivi u vodi, njihovo kretanje kroz cirkulaciju, tj. krv koja je hidrofilna, je nemoguće. Iz toga razloga, formiraju se lipoproteini plazme, kojima je omogućeno kretanje kroz krv zbog njihove strukture (Francetić i Vitezović, 2014). Iako je uvriježeno da lipoproteini služe samo prijenosu masti iz hrane, slabo je poznato da lipoproteini igraju važnu ulogu u transportu otrovnih hidrofobnih tvari, poput bakterijskih toksina (Feingold, 2024).

Njihova struktura nalikuje uljnoj kapljici, pri čemu je vanjski sloj odnosno omotač sastavljen od fosfolipida koji formiraju dvostruki sloj, slobodnog kolesterola i proteina. Jezgra odnosno unutrašnjost sadrži neutralne lipide poput estera kolesterola i triglicerida. Unutrašnjost je hidrofobno središte i ne otapa se u vodi. Iako sve vrste lipoproteina dijele osnovnu strukturu, razlikuju se po omjeru lipida i proteina, što utječe na njihovu veličinu, gustoću i elektroforetsku pokretljivost. Klase lipoproteina danas se uglavnom razlikuju prema gustoći (Francetić i Vitezović, 2014).

Proteini povezani s lipoproteinima nazivaju se apolipoproteini. Oni posjeduju amfipatske osobine, što znači da imaju dijelove koji su privučeni vodom i dijelove koji su privučeni lipidima. To im omogućuje stabilizaciju lipoproteinskih čestica, a također igraju ključnu ulogu u metaboličkim procesima, poput vezanja na stanične receptore ili djelovanja kao kofaktori za enzime koji sudjeluju u metabolizmu lipoproteina. Jedan od najvažnijih je apo-B (Anantharamaiah i sur., 2003).

#### **1.3.2. Vrste lipoproteina**

Vrste lipoproteina na temelju veličine, sastava i apolipoproteina uključuju hilomikrone, ostatke hilomikrona, lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL, od eng. very low density lipoproteins), lipoproteine srednje gustoće (IDL, eng. intermediate density lipoproteins), lipoproteini niske gustoće (LDL, eng. low density lipoproteins), lipoproteini visoke gustoće (HDL, eng. high density lipoproteins) i lipoprotein (A). Ostatni hilomikroni nastaju nakon transporta većeg

dijela lipida iz hilomikrona u stanicu u različitim tkivima. Lipoproteine se dijele na proaterogene, tj. one koji doprinose nastanku aterogeneze i anti-aterogene koji sprječavaju nastanak aterogeneze. Ostaci hilomikrona, VLDL, IDL, LDL i Lp (a) su pro-aterogeni, dok je HDL anti-proaterogen (Feingold, 2024).

#### 1.3.2.1. Hilomikroni

Hrana koja se unosi u organizam sadrži složene masti, koje je potrebno razgraditi na jednostavnije, koje će se moći apsorbirati preko površine epitelnih stanica crijeva. U tim stanicama se sintetiziraju hilomikroni, a apsorbirane jednostavne masti se koriste u njihovom formiranju. Sastoje se većinski od triglicerida, a manje od kolesterola i fosfolipida. Hilomikroni služe kao transporter lipida iz probavnog trakta do drugih stanica putem krvotoka. Najbitniji apoprotein kojeg sadrže svi hilomikroni je B-48, kojeg stvaraju samo stanice crijeva. Trigliceridi hilomikrona razgrađuju se pomoću lipaza, a ostatni hilomikroni uklanjaju se iz cirkulacije putem jetre (Kujundžić i sur., 2003). Veličina hilomikrona varira ovisno o količini unesene masti. Obrok s velikim udjelom masti uzrokovat će stvaranje velikih čestica hilomikrona zbog povećane količine triglicerida koji se transportira (Feingold, 2024).

#### 1.3.2.2. VLDL

Sintetizira se u jetri, a sastoji se kao i hilomikroni od triglicerida, jedino što je količina kolesterola i fosfolipida znatno veća nego kod hilomikrona. Svaka VLDL čestica sadrži jednu molekulu Apo-B-100 (Feingold, 2024). Lipaze razgrađuje VLDL u LDL u mišićnom i masnom tkivu, pri čemu se oslobađaju trigliceridi i međuprodukt IDL (Kujundžić i sur., 2003).

#### 1.3.2.3. HDL

Lipoproteini najmanjeg promjera koji ne pogoduju nastanku ateroskleroze, jer kako lako ulaze u arterijsku stijenu, tako je lagano i napuštaju (Francetić i Vitezović, 2014). Sintetizira se u stanicama jetre i tankog crijeva, te nastaje razgradnjom jednog dijela VLDL-a. Naziva se još dobrim kolesterolom jer preuzima kolesterol iz stanica i prenosi ga u jetru, gdje će se ukloniti putem žuči ili ga odnosi u stanice gdje je potreban. Taj proces naziva se reverzni prijenos kolesterola. Najvažniji apoproteini su apo-AI i apo-A2 (Kujundžić i sur., 2003).

HDL čestice imaju antioksidativno, protuupalno, antitrombotsko i antiapoptotsko djelovanje koje doprinosi sposobnosti sprječavanja aterogeneze (Feingold, 2024). HDL ne sadrži apo B. Razine HDL-a su obrnuto proporcionalne riziku od ateroskleroze. Novonastale HDL čestice se proizvode izravnom sintezom, kao i oslobađanjem površinskih komponenti fosfolipida i apolipoproteina iz hilomikrona i VLDL-a, tijekom djelovanja lipoproteinske lipaze i jetrene trigliceridne lipaze. Čini se da HDL sudjeluje u prijenosu kolesterola do tkiva koja sintetiziraju

steroide (nadbubrežna žlijezda, jajnici i testisi), kao i u uklanjanju i izlučivanju viška kolesterola iz perifernih tkiva (Anantharamaiah i sur., 2003).

#### 1.3.2.4. LDL

Čestice nastale iz VLDL i IDL-a dodatno obogaćene kolesterolom. Dominantni apolipoprotein je B-100. Pod LDL spadaju čestice različitih veličina i gustoća. Male, ali guste LDL čestice uočene su kod hipertrigliceridemije, dijabetesa i pretilosti. Smatraju se najproaterogenijim česticama. LDL čestice imaju smanjenu vezanost za LDL receptor, što znači da imaju produljeno vrijeme zadržavanja u cirkulaciji (Feingold, 2024). Čestice male gustoće malog su promjera te lako ulaze u arterijsku stijenku, vežu se za intraarterijske proteoglikane, tamo se mogu oksidirati i uzrokovati aterogenezu. Većina kolesterola u krvi prenosi se u obliku LDL-a. Naziva se još “loš kolesterol” jer prenosi kolesterol u stanice (Francetić i Vitezović, 2014).

#### 1.3.2.5. Lipoprotein (A)

Lipoprotein(a) je lipoprotein strukturno sličan lipoproteinu niske gustoće i karakterizira ga apolipoprotein(a) kovalentno vezan za apolipoprotein B-100 (apoB-100). Lp(a) doprinosi upalnim procesima i formiranju krvnih ugrušaka, što povećava njegovu aterogenu ulogu. Zbog toga je postao važan biomarker za aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (Pavlatos i Kalra, 2024). Lipoprotein (a) prisutan je u različitim koncentracijama ovisno o genetskoj strukturi pojedinca, primjerice Afroamerikanci u prosjeku imaju više razine nego Amerikanci europskog podrijetla (Saed i sur., 2021).

### 1.3.3. Metabolizam lipoproteina

Lipoproteini bogati trigliceridima prolaze kroz dva metabolička puta egzogeni, koji se odnosi na masti iz hrane, i endogeni, koji se odnosi na masti koje tijelo samo stvara. U egzogenom putu, lipidi iz hrane apsorbiraju se u crijevima i u krvotok ulaze kao hilomikroni. Enzim lipoproteinska lipaza razgrađuje trigliceride u hilomikronima, smanjujući njihovu veličinu, a preostale tvari se apsorbiraju putem jetre, tj. nastaju ostaci hilomikrona koje preuzima jetra (Feingold, 2024).

Endogeni put je sličan egzogenom putu, osim što uključuje lipide koji su već prisutni u tijelu. Jetra sintetizira i izlučuje lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL). Lipoproteinska lipaza razgrađuje trigliceride u VLDL-u, stvarajući ostatke VLDL-a koji se nazivaju lipoproteini srednje gustoće (IDL), pri čemu nastaje višak površinskog materijala, te površinske ostatke preuzimaju lipoproteini visoke gustoće (HDL). IDL se na kraju metabolizira u LDL, kojeg LDL receptor preuzima u brojnim tkivima (Feingold, 2024).



Obrnuti transport kolesterola započinje stvaranjem HDL-a u jetri i crijevima. Male čestice HDL-a preuzimaju kolesterol i fosfolipide koje stanice izlučuju, posredovano ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1). Pri čemu nastaje zreli HDL koji može vezati dodatni kolesterol kojeg onda prenosi u jetri ili preko interakcije s jetrenim SR-B1 ili neizravno prijenosom u VLDL ili LDL, proces olakšan CETP (cholesteryl ester transfer protein). Izljev kolesterola iz makrofaga u HDL sprječava razvoj ateroskleroze (Feingold, 2024).

## **1.4. Definicija i vrste hiperlipidemije**

### **1.4.1. Definicija**

Hiperlipidemija je metabolički poremećaj kojeg karakteriziraju povećane razine ukupnog kolesterola, triglicerida i kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-C), zajedno sa smanjenjem razine kolesterola lipoproteina visoke gustoće (HDL-C). Alternativno, objektivnija definicija opisuje hiperlipidemiju kao stanje gdje su razine lipoproteina niske gustoće (LDL), ukupnog kolesterola, triglicerida ili razine lipoproteina veće od 90. percentila u usporedbi s općom populacijom ili razinu HDL-a nižu od 10. percentila u usporedbi s općom populacijom (Marcus i Bordoni, 2023). Ovo se stanje često manifestira prikriveno, bez simptoma u početnim fazama (Qian i sur., 2023). Osobe s hiperlipidemijom imaju otprilike dvostruko veći rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s onima s normalnom razinom ukupnog kolesterola (Mozaffarian i sur., 2016). Mogućnost identificiranja pojedinaca s ovim poremećajem, olakšat će pravovremeno liječenje i spriječiti nastanak i komplikacije kardiovaskularnih bolesti.

### **1.4.2. Vrste hiperlipidemije**

Hiperlipidemija se može široko kategorizirati u dvije glavne vrste na temelju njezine temeljne etiologije: primarna i sekundarna hiperlipidemija. Primarna hiperlipidemija, također poznata kao obiteljska hiperlipidemija, oblik je hiperlipidemije uzrokovan genetskim abnormalnostima. Genetske abnormalnosti mogu biti monogene ili poligene prirode. Obiteljska hiperlipidemija klasificirana je u pet tipova prema Fredricksonovoj klasifikaciji: I, II, III, IV i V, na temelju povišene klase pojedinog lipoproteina (Francetić i Vitezović, 2014).

Sekundarna hiperlipidemija obično potječe iz alternativne temeljne etiologije, kao što su nezdrava prehrana, lijekovi (amiodaron, glukokortikoidi), hipotireoza, nekontrolirani dijabetes i/ili loš način života (Francetić i Vitezović, 2014).

Prepoznavanje uzroka hiperlipidemije prije početka liječenja ključno je jer omogućuje personalizirani pristup terapiji. Kod primarne hiperlipidemije, koja je genetski uvjetovana,

potrebno je dugotrajno liječenje lijekovima poput statina. S druge strane, sekundarna hiperlipidemija, uzrokovana čimbenicima poput dijabetesa ili pretilosti, može se uspješno kontrolirati promjenama načina života. Također, liječenje osnovnog uzroka sekundarne hiperlipidemije često smanjuje potrebu za lijekovima (Alwahsh i sur., 2024).

#### 1.4.3. Čimbenici rizika

Čimbenici rizika hiperlipidemije mogu se kategorizirati kao promjenjivi ili nepromjenjivi. Promjenjivi čimbenici rizika uključuju: prehranu koja uključuje veliku konzumaciju zasićenih i trans masti, nizak unos voća, povrća i vlakana, određene lijekove, konzumaciju alkohola, pušenje, metabolički poremećaji, poput dijabetesa (oba tipa) i sindroma policističnih jajnika, pretilost i debljanje, tjelesnu neaktivnost, visoki krvni tlak i lošu kvalitetu sna. Čimbenici rizika koji se ne mogu mijenjati uključuju starenje, spol, gdje su muškarci općenito izloženi većem riziku, genetiku, kao što je obiteljska anamneza hiperlipidemije, endokrine poremećaje, uključujući hipotireozu i Cushingov sindrom te zatajenje bubrega (Alwahsh i sur., 2024).

#### 1.4.4. Patogeneza aterogeneze

Razumijevanje nastanka aterogeneze ključno je za učinkovito liječenje kardiovaskularnih bolesti i za razumijevanje mehanizama djelovanja lijekova koji ih ciljaju. Hiperlipidemija je glavni uzročnik aterogeneze, ključnog faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. Aterosklerozu karakterizira nakupljanje lipida, vlaknastih elemenata i kalcifikata unutar arterija. Aterogeneza započinje ozljedama endotela arterija, djelovanje hipertenzije djeluje kao mehaničko oštećenje na endotelne stanice zbog jačeg protoka krvi kroz arteriju (Kujundžić i sur., 2003). LDL kolesterol prodire kroz oštećeni dio epitela u stijenku krvnih žila i oksidira. Makrofagi tada apsorbiraju oksidirani LDL, stvarajući pjenaste stanice. Aktivira se nekoliko upalnih signalnih puteva koji omogućavaju stvaranje masnih pruga i akumulaciju lipida unutar pjenastih stanica koje tvore rani aterosklerotski plak. Masna pruga je početni stadij ateroskleroze, odnosno rane promjene u stijenkama arterija koje mogu voditi do razvoja aterosklerotskih plakova. Plak je nakupina masti, stanica i vezivnog tkiva koja sužava arterije. Postoje stabilni plakovi, s debelim fibrozno-muskularnim slojem, i nestabilni plakovi, bogati lipidima, s tankom vlaknastom kapom. Nestabilni plakovi su skloni pucanju, što može dovesti do stvaranja krvnih ugrušaka i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja poput infarkta (Jebari-Benslaiman i sur., 2022).

### 1.5. Procjena kardiovaskularnog rizika

Procjena kardiovaskularnog rizika bitna je za predviđanje šanse da će pojedinac razviti kardiovaskularne bolesti (KVB), uključujući srčane udare i moždane udare, u određenom vremenskom razdoblju, najčešće 10 godina. Ova procjena koristi različite čimbenike rizika

kako bi se izračunao postotak vjerojatnosti da će doći do smrtonosnog kardiovaskularnog događaja. Ključni čimbenici koji se analiziraju uključuju dob, spol, pušenje, krvni tlak, razinu kolesterola u krvi i prisutnost dijabetesa (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Jedan od najpoznatijih i najčešće korištenih alata za procjenu rizika u Europi je SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), sustav koji je razvilo Europsko kardiološko društvo (ESC). SCORE model omogućava liječnicima procjenu 10-godišnjeg rizika od smrtonosnog srčanog ili moždanog udara. Pritom se analiziraju različiti čimbenici, poput dobi – gdje se starije osobe suočavaju s većim rizikom – i spola, jer muškarci, posebice u mlađim godinama, imaju veći rizik razvoja KVB u usporedbi sa ženama. Ipak, žene nakon menopauze također se suočavaju s porastom rizika. Pušenje je još jedan ključan faktor, jer je poznato da nikotin i druge štetne tvari iz cigareta oštećuju krvne žile, čime se ubrzava proces ateroskleroze. Krvni tlak je također važan parametar jer povišeni tlak povećava pritisak na srce i krvne žile, što dovodi do većeg rizika kardiovaskularnih bolesti. Povišena razina kolesterola, osobito LDL kolesterola, pridonosi stvaranju aterosklerotskih plakova koji sužavaju arterije i ometaju protok krvi, što može rezultirati srčanim ili moždanim udarom. Osobe koje boluju od dijabetesa suočavaju se s dodatnim rizikom jer visoke razine šećera u krvi oštećuju krvne žile, što ubrzava razvoj ateroskleroze (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Na temelju analize ovih parametara, SCORE model procjenjuje koliki je postotak vjerojatnosti da će osoba doživjeti smrtonosni kardiovaskularni događaj u sljedećih 10 godina. Na primjer, rizik se može klasificirati u nekoliko kategorija: osobe s niskim rizikom imaju manje od 1 % šanse za smrtonosni događaj, dok oni s umjerenim rizikom imaju šansu između 1 % i 5 %. Visoki rizik se odnosi na one s vjerojatnošću od 5 % do 10 %, dok osobe s vrlo visokim rizikom imaju više od 10 % šanse za fatalni ishod unutar 10 godina (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Ove procjene pomažu liječnicima u donošenju odluka o terapiji. Za osobe s niskim rizikom, često su dovoljne promjene u načinu života, poput zdrave prehrane, prestanka pušenja i povećane tjelesne aktivnosti. Međutim, kod osoba s visokim rizikom, osim promjene načina života, često je potrebna i farmakološka intervencija, poput statina za snižavanje kolesterola ili lijekova za regulaciju krvnog tlaka (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Osobe s dokumentiranom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću (ASCVD-om), tipom 1 ili tipom 2 šećerne bolesti, vrlo visokim razinama pojedinačnih čimbenika rizika ili kroničnom bubrežnom bolešću (CKD) općenito su pod vrlo visokim ili visokim ukupnim KV rizikom. Za takve osobe nisu potrebni nikakvi modeli procjene rizika, svi oni trebaju aktivno upravljanje svim čimbenicima rizika. Za druge, naizgled zdrave ljude, preporučuje se korištenje sustava procjene rizika kao što je SCORE, koji procjenjuje 10-godišnji kumulativni rizik od prvog fatalnog aterosklerotskog događaja, za procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika, budući da mnogi ljudi imaju nekoliko čimbenika rizika koji u kombinaciji mogu rezultirati visokim razinama ukupnog kardiovaskularnog rizika (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

SCORE model posebno je prilagođen za različite europske regije jer se populacije razlikuju po prevalenciji kardiovaskularnih bolesti. Na primjer, u regijama s višim rizikom koriste se drugačije tablice od onih u regijama s nižim rizikom, kako bi se osigurala preciznija procjena rizika. Zemlje su kategorizirane kao zemlje niskog rizika ako je njihova stopa smrtnosti od KVB prilagođena dobi za 2016. bila 150/100 000, ako je bila viša smatraju se visokorizičnim. Hrvatska spada u zemlje visokog rizika (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Važno je napomenuti da SCORE može podcijeniti dugoročni rizik kod mlađih osoba. Iako mladi ljudi s višestrukim čimbenicima rizika poput visokog krvnog tlaka, pušenja ili povišenog kolesterola mogu imati nizak kratkoročni rizik, kumulativni učinak ovih čimbenika kroz godine može značajno povećati apsolutni rizik za kardiovaskularne bolesti kasnije u životu. Zbog toga je ključno rano prepoznati te čimbenike rizika i intervenirati kako bi se smanjio dugoročni rizik. Sustav procjene rizika, poput SCORE-a, preporučuje se za asimptomatske osobe starije od 40 godina koje nemaju dokaze o KVB, dijabetesu, kroničnoj bubrežnoj bolesti, obiteljskoj hiperkolesterolemiji ili povišenom LDL-C (>4,9 mmol/L). Osobe s visokim i vrlo visokim rizikom trebaju biti identificirane na temelju dokumentiranih KVB, dijabetesa, umjerene do teške bubrežne bolesti, izrazito visokih razina pojedinačnih čimbenika rizika ili visokog SCORE-a. Takvi pacijenti trebaju biti prioritet za savjetovanje i upravljanje rizicima (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Vrlo visok rizik uključuje osobe s dokumentiranim aterosklerotskim kardiovaskularnim bolestima (ASCVD) ili jasnim dokazima na slikovnim pretragama. To uključuje prethodne srčane udare (MI), nestabilnu anginu, koronarnu revaskularizaciju (PCI, CABG), moždani udar,

tranzitorne ishemijske atake (TIA) i perifernu arterijsku bolest. Osobe s dijabetesom melitusom (DM) s oštećenjem ciljnih organa, teškom kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) ili SCORE  $\geq 10$  % za 10-godišnji rizik smrti od KVB također spadaju u ovu kategoriju. Visok rizik uključuje osobe s vrlo povišenim pojedinačnim čimbenicima rizika, poput ukupnog kolesterola (TC)  $> 8$  mmol/L ili LDL-C  $> 4,9$  mmol/L, te osobe s dijabetesom bez oštećenja ciljnih organa, trajanje DM  $\geq 10$  godina ili dodatne čimbenike rizika. Umjerena kronična bubrežna bolest (KBB) i SCORE između 5 % i 10 % također se smatraju visokim rizikom. Umjereni rizik uključuje mlađe bolesnike s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 bez drugih čimbenika rizika i trajanje dijabetesa  $< 10$  godina, te SCORE između 1 % i 5 %. Niski rizik odnosi se na osobe sa SCORE-om  $< 1$  % za 10-godišnji rizik od smrti uzrokovane kardiovaskularnim bolestima (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

### **1.6. Smjernice za liječenje**

Sve važeće smjernice o prevenciji ASCVD u kliničkoj praksi preporučuju procjenu ukupnog kardiovaskularnog (KV) rizika. Prevencija ASCVD-a kod određene osobe trebala bi biti povezana s njezinim ukupnim KV rizikom: što je veći rizik, to bi djelovanje trebalo biti intenzivnije (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Prema ESC/EAS smjernicama (2019), liječenje ovisno o razini kardiovaskularnog rizika vodi se intenzitetom intervencije koji odgovara individualnom riziku pacijenta. Za pacijente s vrlo visokim rizikom (više od 10 % za smrtonosni KVB unutar 10 godina), smjernice preporučuju snažne intervencije, uključujući smanjenje LDL kolesterola na manje od 1,4 mmol/L i sniženje za više od 50 % u odnosu na početnu vrijednost. To često zahtijeva intenzivne terapije. U slučaju pacijenata s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću (ASCVD) koji su doživjeli drugi vaskularni događaj unutar dvije godine, unatoč maksimalnoj terapiji statinima, može se razmotriti postizanje ciljnog LDL-C ispod 1,0 mmol/L. Ako pacijent trenutno ne koristi statine, vjerojatno će biti potrebna terapija visokog intenziteta za snižavanje LDL-a. U slučaju da je pacijent već na terapiji za snižavanje LDL-a, trebat će pojačati intenzitet liječenja. Pacijenti s visokim rizikom (između 5 % i 10 %) trebaju smanjiti LDL kolesterol ispod 1,8 mmol/L, također uz smanjenje za više od 50 % u odnosu na početnu razinu. Liječenje uključuje statine, a dodatni lijekovi se dodaju ovisno o odgovoru na terapiju. Za one s umjerenim rizikom (između 1 % i 5 %), cilj je smanjenje LDL-a na manje od 2,6 mmol/L. U ovim slučajevima, intervencije su više usmjerene na promjenu životnog stila, uz moguće farmakološke intervencije ako je potrebno. Kod pacijenata s niskim rizikom (manje od 1 %), primarni cilj je održavanje niskog rizika, ciljna razina LDL-C je ispod 3,0 mmol/L, uz savjete o zdravom načinu života i redovitu

procjenu rizika. Općenito, što je veći rizik, to je potrebna intenzivnija terapija, dok se kod pacijenata s niskim rizikom više fokusira na održavanje zdravog načina života kako bi se spriječio budući razvoj bolesti (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Ovaj pristup omogućava individualiziranu terapiju, ovisno o početnim vrijednostima i ukupnom kardiovaskularnom riziku.

## **1.7. Liječenje hiperlipidemije**

Liječenje hiperlipidemije podrazumijeva kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških mjera koje su ključne za smanjenje razina lipida u krvi i prevenciju kardiovaskularnih bolesti (KVB). Nefarmakološke mjere često su prvi korak u terapiji i uključuju promjene načina života, dok farmakološke mjere dolaze u obzir kada promjene u životnim navikama ne daju dovoljno dobre rezultate.

### **1.7.1. Nefarmakološke mjere**

Nefarmakološke mjere temelj su svakog liječenja hiperlipidemije. Pravilna prehrana igra ključnu ulogu u regulaciji lipida. Sama dijeta možda neće biti učinkovita u normalizaciji razine kolesterola u plazmi jer samo mali dio kolesterola u krvi, 15 % - 20 %, dolazi iz hrane. Međutim, igra značajnu dodatnu ulogu medicinskoj terapiji i smanjuje potrebnu dozu lijekova (Abbasi i sur., 2024). Smanjenje unosa zasićenih masti, trans masti i kolesterola, te povećanje unosa vlakana i zdrave masti, koje se nalaze u maslinovom ulju i ribi, mogu značajno smanjiti razinu LDL kolesterola. Preporučuje se usvajanje mediteranske dijete, koja je bogata povrćem, voćem, cjelovitim žitaricama, ribom i orašastim plodovima. Također, konzumacija hrane bogate omega-3 masnim kiselinama, kao što je plava riba, doprinosi smanjenju razina triglicerida (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Španjolska studija iz 2018. pokazala je da osobe koje su slijedile mediteransku prehranu, uz dodatak ekstra djevičanskog maslinovog ulja ili mješovitih orašastih plodova, imaju oko 30 % manji rizik od kardiovaskularnih događaja u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je slijedila prehranu s niskim udjelom masti (Estruch i sur., 2018). Također se preporuča Portfolio dijeta, biljna prehrana koja je osmišljena za smanjenje LDL kolesterola i smanjenje rizika od bolesti srca i moždanog udara. Dijeta uključuje hranu bogatu biljnim proteinima (soja), viskozna vlakna (zob, ječam), orašaste plodove i biljne sterole, koji dokazano smanjuju razinu kolesterola. Studija provedena na više od 200.000 sudionika pokazala je da su oni koji su se pridržavali ove dijete imali 14 % manji rizik od srčanih bolesti i moždanog udara (Glenn i sur. 2023). Redovita tjelesna aktivnost važan je faktor u smanjenju lipida. Vježbanje najmanje 25 do 30 minuta dnevno, umjerenog intenziteta, može pomoći u smanjenju razina LDL kolesterola i triglicerida,

dok povećava razine zaštitnog HDL kolesterola (Mosteoru i sur., 2023). Vježbanje ne samo da pomaže u održavanju ili smanjenju unosa kalorija, sprječavanju debljanja i borbi protiv pretilosti, već također povećava osjetljivost na inzulin, što dovodi do poboljšane razgradnje masti i poticanja razgradnje lipoproteina bogatih trigliceridima, a time i što zauzvrat poboljšava lipolizu i potiče katabolizam lipoproteina bogatih TG-ima što poboljšava lipidni profil (Berberich i Hegele, 2022). Uz tjelesnu aktivnost, regulacija tjelesne težine ključna je za postizanje boljeg lipidnog profila, jer gubitak viška kilograma direktno utječe na smanjenje LDL-a i triglicerida (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Prestanak pušenja jedan je od najvažnijih nefarmakoloških čimbenika jer pušenje doprinosi oksidaciji LDL kolesterola, što povećava rizik stvaranja aterosklerotskih plakova. Prestanak pušenja ne samo da poboljšava razine HDL kolesterola, nego i smanjuje ukupni rizik od KVB (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Umjeren unos alkohola, posebno crnog vina bogatog antioksidansima, također može povoljno djelovati na HDL kolesterol, dok prekomjerno konzumiranje alkohola ima suprotan učinak (Castaldo i sur. 2019).

Ako promjene načina života nisu dovoljne za postizanje ciljanih vrijednosti lipida, uključuju se farmakološke mjere.

#### 1.7.2. Farmakološke mjere

Terapija lijekovima za hiperlipidemiju ima ključnu ulogu u smanjenju razine LDL kolesterola, posebno kod bolesnika s visokim rizikom od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (ASCVD). Prioritet farmakološkog liječenja je usklađivanje razine LDL-C sa smjericama i preporučenim pragovima liječenja, a razina rizika pacijenta određuje početak i intenzitet terapije (Berberich i Hegele, 2022).

Najčešće korišteni lijekovi za smanjenje LDL-a su statini, koji su prva linija obrane zbog svoje dokazane učinkovitosti u smanjenju kardiovaskularnih događaja. Ezetimib se često koristi u kombinaciji sa statinima za dodatno smanjenje LDL-a, dok su sekvestranti žučnih kiselina rjeđe korišteni. Inhibitori PCSK9, poput alirokumaba i evolokumaba, također su važni lijekovi, osobito za pacijente koji ne mogu uzimati statine ili kojima statini nisu dovoljni za postizanje ciljeva liječenja. Ovi lijekovi mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima kako bi se postigla optimalna kontrola lipida (Abbasi i sur., 2024).

Odgovor na terapiju lijekovima potrebno je redovito pratiti lipidnim profilom, koji se preporučuje ponoviti nakon 6 do 8 tjedana kako bi se procijenila učinkovitost liječenja i

eventualne nuspojave. Na temelju tih rezultata, doza se može prilagoditi kako bi se postigle ciljane vrijednosti LDL-a i smanjio rizik od ASCVD-a (Berberich i Hegele, 2022).

Osim ovih uobičajenih terapija, novije farmakološke opcije uključuju antisense oligonukleotide, koji ciljaju sintezu apolipoproteina B (apoB), te monoklonska protutijela usmjerena protiv angiopoetinu sličnog proteina 3 (ANGPTL3) i apolipoproteina (a). Ove napredne terapije omogućuju precizniju kontrolu lipida među pacijentima s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, pružajući dodatne opcije za one kod kojih standardne terapije ne daju zadovoljavajuće rezultate (Abbasi i sur., 2024).

#### 1.7.2.1. Statini

Statini su zlatni standard u liječenju hiperlipidemije, ovi lijekovi su strukturni analozi HMG-koenzima A reduktaze pa djeluju tako da inhibiraju enzim HMG-CoA reduktazu. Ova inhibicija smanjuje stvaranje kolesterola u jetri, što dovodi do povećane ekspresije LDL receptora na površini stanica jetre. Kao rezultat, više LDL čestica iz krvi veže se za ove receptore i uklanja iz cirkulacije. Osim toga, statini smanjuju proizvodnju VLDL čestica u jetri, koje su prethodnici LDL-a, dodatno doprinosivši smanjenju razine LDL kolesterola u krvi (Abbasi i sur., 2024). Statini značajno smanjuju razinu ukupnog kolesterola, LDL-a i ApoB-a u plazmi, ali uzrokuju skromno smanjenje triglicerida u plazmi i mali porast razine HDL-a u plazmi (Shattat, 2014). Ova skupina uključuje lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin i rosuvastatin. Ovisno o početnim vrijednostima pacijenta i korištenoj dozi, ovi lijekovi rezultiraju smanjenjem kolesterola od 20 % do 50 % ispod početne vrijednosti (Daniels, 2008). Konačna meta-analiza 27 randomiziranih studija statina otkrila je da je za svaki 1 mmol/L (38,7 mg/dL) smanjenja LDL-C došlo do značajnog smanjenja smrtnosti od svih uzroka od 9 % i smanjenja od 21 % u glavnim ASCVD događajima (Berberich i Hegele, 2022).

Statini su općenito dobro podnošljivi lijekovi, no, kao i kod većine terapija, mogu se pojaviti nuspojave. Najčešće nuspojave uključuju prolazne probavne smetnje, glavobolju, bolove u mišićima i vrtoglavicu, posebno pri većim dozama. Ove nuspojave mogu se ublažiti promjenom vrste statina, čime se omogućuje nastavak terapije uz manji rizik za pacijente. Posebno je važno istaknuti mišićne nuspojave povezane sa statinima (SAMS), koje uključuju bolove, ukočenost, osjetljivost ili grčeve mišića, najčešće u proksimalnim velikim mišićnim skupinama poput bedara, stražnjice i listova. Ovi simptomi obično nastupaju unutar prvih 4 do 6 tjedana od početka terapije, ali mogu se javiti i nakon dužeg razdoblja (Berberich i Hegele, 2022). Iako se SAMS rijetko povezuje s povišenjem kreatin kinaze (CK), rijetki slučajevi povišenja CK iznad 10 puta od normalnog, kao i rabdomioliza, javljaju se u malom broju pacijenata. Statini također



moгу povisiti razine serumskih transaminaza, što može uzrokovati oštećenje jetre, a u rijetkim slučajevima može dovesti i do oštećenja bubrega. Ove nuspojave, iako rijetke, ističu važnost redovitog praćenja pacijenata na statinima, posebno kod starijih osoba i onih s komorbiditetima (Berberich i Hegele, 2022). Liječenje simptoma povezanih sa statinima (SAMS) uključuje raspravu o važnosti nastavka terapije. Ako su simptomi blagi, terapija se može nastaviti. Ako se simptomi pogoršaju, nakon pauze od 2-4 tjedna razmatra se ponovno uvođenje istog statina u nižoj dozi ili prelazak na alternativni statin. Statini poput fluvastatina su manje povezani sa SAMS-om, dok je simvastatin češće povezan s ovim nuspojavama. U nekim slučajevima koristi se modificirani režim doziranja (rjeđe uzimanje lijeka). Osim toga, mogu uzrokovati kardiomiopatiju. Nedavne studije su pokazale povezanost između uporabe statina i povećanog rizika od razvoja dijabetesa tipa 2 (Shattat, 2014). Oko 10 % pacijenata prijavljuje simptome mijalgije, koji mogu smanjiti adherenciju, ali su reverzibilni i ne ugrožavaju zdravlje. S visokim dozama statina, postoji povećani rizik od razvoja dijabetesa kod predisponiranih osoba koje bi ga vjerojatno razvile u svakom slučaju (Berberich i Hegele, 2022).

Iako je glavno djelovanje statina smanjenje razine LDL kolesterola, postoji niz drugih potencijalno važnih učinaka koji su poznati kao pleiotropni učinci. Među njima, protuupalni i antioksidativni učinci statina su posebno relevantni za prevenciju kardiovaskularnih bolesti, posebice aterogeneze. Iako su ovi pleiotropni učinci statina, poput protuupalnih i antioksidativnih svojstava, potvrđeni u laboratorijskim uvjetima i eksperimentalnim sustavima, njihova stvarna klinička važnost još uvijek nije u potpunosti dokazana. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se bolje razumio njihov potencijalni doprinos prevenciji kardiovaskularnih bolesti u stvarnim kliničkim situacijama (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

#### 1.7.2.2. Fibrati

Fibrati su učinkoviti u liječenju hiperlipidemije, a posebno hipertrigliceridemije, djelovanjem na nuklearni receptor PPAR-alfa i moduliranjem ekspresije gena koji reguliraju metabolizam lipida. Povećavaju ekspresiju i aktivnost lipoproteinske lipaze (LPL), enzima koji razgrađuje trigliceride prisutne u VLDL i hilomikronima. Osim toga, fibrati smanjuju ekspresiju ApoC-III, inhibitora LPL-a, što dodatno poboljšava razgradnju čestica bogatih trigliceridima (Abbasi i sur., 2024). Učinkoviti su u smanjenju razina triglicerida i umjerenom snižavanju LDL kolesterola. Pored toga, ovi lijekovi imaju blagotvoran učinak na razinu HDL kolesterola, povećavajući je u umjerenoj mjeri (Shattat, 2014). Promjene u razini lipida kod pacijenata ovise o njihovom početnom stanju lipoproteina prije terapije te o jačini fibrata koji se koristi u

liječenju (Staels, 1998). Uključuju lijekove kao što su klofibrat, gemfibrozil, fenofibrat i bezafibrat. Istraživanja, uključujući angiografske studije, pokazala su da fibrati mogu usporiti napredovanje koronarne ateroskleroze i smanjiti učestalost kardiovaskularnih događaja povezanih s bolestima koronarnih arterija (Shattat, 2014). Uobičajene nuspojave fibrata slične su onima kod statina, uključujući mijalgiju, miopatiju i povišene jetrene enzime, zbog čega je potrebno redovito praćenje jetrene funkcije (Abbasi i sur., 2024).

#### 1.7.2.3. Inhibitori apsorpcije kolesterola

Ezetimib je jedini dostupan inhibitor apsorpcije kolesterola. Djeluje tako da inhibira protein sličan Niemann-Pick C1 1 (NPC1L1), koji se nalazi na granici četkice enterocita u tankom crijevu. NPC1L1 je odgovoran za unos kolesterola u naš crijevni lumen u enterocite. Inhibicijom NPC1L1, ezetimib smanjuje apsorpciju kolesterola u prehrani i kolesterola koji se luči u žuči (Abbasi i sur., 2024). Djeluje bez utjecaja na apsorpciju hranjivih tvari topljivih u mastima. Inhibicijom apsorpcije kolesterola, ezetimib smanjuje količinu kolesterola koja se isporučuje u jetru. Kao odgovor na smanjenu dostavu kolesterola, jetra reagira pojačanom ekspresijom LDLR, što zauzvrat dovodi do povećanog uklanjanja LDL iz krvi. (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Ezetimib se dobro podnosi s minimalnim nuspojavama (Berberich i Hegele, 2022).

Obično se propisuje kao adjuvantna terapija statinima za postizanje ciljanog LDL-a i kao monoterapija u bolesnika koji ne podnose statine. Ezetimib je dostupan u jednoj dozi od 10 mg dnevno i posebno snižava razinu LDL-C za 18 % do 25 %, kombinacija ezetimiba i statina može sniziti LDL-C do 70 % (Berberich i Hegele, 2022).

Istraživanje Improve-IT uključilo je 18.144 pacijenta s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma (AKS-a), pokazalo je da je uključivanjem ezetimiba u terapiju zajedno sa statinima moguće smanjiti razinu LDL-C s 1,8 na 1,4 mmol/L tijekom razdoblja od sedam godina. Ovo smanjenje LDL-C povezano je s dodatnim ~7 % smanjenjem velikih štetnih kardiovaskularnih događaja. Naime, ovaj je učinak bio posebno izražen u bolesnika s dijabetesom (Abbasi i sur., 2024). Druga randomizirana ispitivanja pokazala su kardiovaskularnu korist ezetimiba kada se koristi kao monoterapija u bolesnika >75 godina i u kombinaciji sa statinom u bolesnika s oštećenjem bubrega (Berberich i Hegele, 2022).

#### 1.7.2.4. Sekvestranti žučnih kiselina

Sinteza žučnih kiselina glavni je put katabolizma kolesterola u jetri. Procjenjuje se da se oko 500 mg kolesterola dnevno pretvara u žučne kiseline u jetri odrasle osobe. Žučne kiseline

izlučuju se u crijeva i imaju važnu ulogu u olakšavanju apsorpcije masti iz hrane (Shattat, 2014). Sekvestranti žučnih kiselina su hidrofilne smole s pozitivnim nabojem koje se vežu za negativno nabijene žučne kiseline u crijevima, stvarajući netopljive komplekse koji se eliminiraju stolicom. Posljedično, dolazi do smanjenja reapsorpcije žučnih kiselina, što dovodi do povećane pretvorbe kolesterola u žučne kiseline u jetri i povećanja ekspresije jetrenih LDL receptora, rezultirajući smanjenjem razine cirkulirajućeg LDL-C (Abbasi i sur., 2024). Nadalje, sekvestranti žučnih kiselina povećavaju razinu HDL-a (Shattat, 2014). Koriste se u kombinaciji s drugim lijekovima ili monoterapijom u bolesnika s intolerancijom na statine. Mogu smanjiti razinu LDL-C za približno 15-30 % kada se koriste kao monoterapija (Abbasi i sur., 2014). Sekvestranti žučnih kiselina uključuju kolestiramin, kolestipol, kolestimid i kolesevelam (Shattat, 2014). Sekvestranti žučne kiseline rijetko se koriste kao početna terapija zbog slabe tolerancije pacijenta. Gastrointestinalni poremećaji su najčešće nuspojave i uključuju zatvor, mučninu, probavne smetnje i nadutost (Berberich i Hegele, 2022). Budući da podižu TG u serumu, moraju se izbjegavati kod osoba s HTG-om. Koriste se kao lijekovi treće linije u najboljem slučaju za pacijente koji ne uspiju postići ciljani LDL-C ili koji imaju intoleranciju na statine (Shattat, 2014). U dugotrajnoj terapiji sredstva za sekvestraciju žučnih kiselina mogu uzrokovati osteoporozu zbog gubitka kalcija. Mogu uzrokovati deficijenciju nekih vitamina i minerala (Berberich i Hegele, 2022). Zbog skromnog utjecaja na LDL-C i nuspojava, ovi se lijekovi rijetko koriste u liječenju hiperlipidemije (Abbasi i sur., 2024).

#### 1.7.2.5. Inhibitori proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9

Inhibitori PCSK9 nova su skupina lijekova, jedini lijekovi koji su odobreni su monoklonska protutijela alirokumab i evolokumab (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). PCSK9 je protein kojeg luče hepatociti, kratko cirkulira u krvi i veže se za LDL receptore, sudjelujući u procesu endocitoze LDL čestica. Umjesto da se reciklira, kompleks receptor-ligand preusmjerava se u lizosome radi razgradnje. Kada je PCSK9 prisutan, jetra gubi sposobnost učinkovito uklanjati LDL čestice iz krvi, što rezultira povećanjem razine LDL-C (Berberich i Hegele, 2022). Alirokumab i evolokumab se specifično vežu za cirkulirajući PCSK9, sprječavajući njegovu interakciju s LDL receptorima. Inhibicija proteina PCSK9 ovim monoklonskim antitijelima omogućuje LDL receptorima da ostanu na površini hepatocita, povećavajući njihovu dostupnost za čišćenje LDL-C iz krvi (Abbasi i sur., 2024). Indikacije za inhibitore PCSK9 uključuju bolesnike s obiteljskom hiperkolesterolemijom i bolesnike s ASCVD-om koji su iznad ciljanih razina LDL-C unatoč terapiji statinima i/ili ezetimibom (Berberich i Hegele, 2022). Liječenje statinima povećava cirkulirajuće razine

PCSK9 u serumu i stoga je najbolji učinak ovih mAb dokazan u kombinaciji sa statinima. U kliničkim ispitivanjima, alirokumab i evolokumab sami ili u kombinaciji sa statinima i/ili drugim terapijama za snižavanje lipida pokazali su značajno smanjenje razine LDL-C u prosjeku za 60 %, ovisno o dozi. Čini se da je učinkovitost uvelike neovisna o bilo kojoj osnovnoj terapiji. U kombinaciji sa statinima visokog intenziteta ili maksimalno podnošljivim statinima, alirokumab i evolokumab snizili su LDL-C za 46-73 % više od placeba i za 30 % više od ezetimiba (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). PCSK9 inhibitori su relativno sigurni i dobro podnošljivi lijekovi s nuspojavama usporedivim s placebom ili standardnom terapijom (Abbasi i sur., 2024). Međutim, zbog visokih troškova, neke smjernice sugeriraju da bi se ta opcija trebala uzeti u obzir tek nakon što se isprobaju statin i ezetimib (Berberich i Hegele, 2022).

#### 1.7.2.6. Lomitapid

Lomitapid je lijek koji inhibira mikrosomalni TG prijenosni protein (MTP). MTP prenosi TG i fosfolipide iz endoplazmatskog retikuluma u ApoB, kao neophodan korak u stvaranju VLDL. Inhibicija MTP-a tako sprječava stvaranje VLDL-a u jetri i hilomikrona u crijevima (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Prvenstveno je razvijen za liječenje bialelne hiperkolesterolemije (homozigotni FH) (Berberich i Hegele, 2022). Lomitapid smanjuje razine LDL-C i TG za 40 % do 50 % u bolesnika s HoFH kada se koristi u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida izravnim smanjenjem stvaranja lipoproteina koji sadrže apoB u jetri i crijevima (Abbasi, 2024). Lomitapid, zbog svog mehanizma djelovanja, povezan je s povišenim razinama jetrenih enzima (aminotransferaza), što vjerojatno ukazuje na povećanu količinu masnoća u jetri, kao i s lošom gastrointestinalnom (GI) podnošljivošću. GI nuspojave su bile najčešći razlog zašto su pacijenti u kliničkim ispitivanjima morali zaustaviti povećanje doze lijeka. Ipak, primijećeno je da se učestalost i intenzitet tih nuspojava s vremenom smanjuju. Zbog toga je važno da se pacijentima pruži odgovarajuća edukacija i redovito prati funkcija jetre tijekom terapije lomitapidom (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Liječenje lomitapidom može smanjiti apsorpciju vitamina topljivih u mastima, što može dovesti do nedostatka esencijalnih masnih kiselina, pa će možda biti potreban dodatak tih vitamina kako bi se izbjegli eventualni nedostaci (Abbasi i sur., 2024).

#### 1.7.2.7. N-3 masne kiseline

Omega-3 masne kiseline, poput eikozapentaenske kiseline (EPA) i dokozaheksanske kiseline (DHA) blago smanjuju razinu triglicerida inhibiranjem stvaranja novih masnih kiselina,

suzbijanjem gena koji reguliraju sintezu lipida te povećanjem oksidacije masnih kiselina i razgradnje triglicerida. To postižu aktivacijom određenih gena iz obitelji receptora aktiviranih proliferatorom peroksisoma (Berberich i Hegele, 2022). Preporučene dnevne doze EPA i DHA za snižavanje triglicerida kreću se od 2 do 4 grama. Tri nedavne studije na osobama s visokim razinama triglicerida pokazale su značajno smanjenje triglicerida u serumu, i to do 45 %, ovisno o dozi. Također, meta-analize su potvrdile učinkovitost omega-3 masnih kiselina u snižavanju razine triglicerida u serumu. (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Međutim, u tom se kontekstu izričito ne savjetuju druge vrste pripravaka omega-3, uključujući dodatke koji se izdaju bez recepta (Berberich i Hegele, 2022). Primjena omega-3 masnih kiselina općenito je sigurna i ne uzrokuje značajne kliničke interakcije. Najčešća nuspojava su gastrointestinalni problemi. Zbog njihovih antitrombotskih učinaka, postoji povećani rizik od krvarenja, posebno kod istovremene primjene s aspirinom ili klopogrelom (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

#### 1.7.2.8. Nikotinska kiselina

Niacin ili nikotinska kiselina, vitamin je topljiv u vodi iz skupine B vitamina, jedan je od najstarijih lijekova za snižavanje lipida koje se koristi u liječenju hiperlipidemije. Dokazano smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti. Njegovo djelovanje uključuje smanjenje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida (Shattat, 2014). U jetri, nikotinska kiselina inhibira enzim diacilglicerol aciltransferazu-2, što dovodi do smanjenja izlučivanja VLDL čestica. Kao rezultat toga, dolazi do smanjenja razine IDL i LDL čestica u plazmi. Također, nikotinska kiselina povisuje razine HDL kolesterola i ApoA1 stimulirajući proizvodnju ApoA1 u jetri (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Niacin je najučinkovitija dostupna terapija za liječenje niske razine HDL-a kada se koristi u dozi od  $\approx 1$  g dnevno (Shattat, 2014). Dnevna doza niacina od 2 do 3 grama može smanjiti razinu triglicerida u plazmi do 45 %, povećati razinu HDL kolesterola do 25 % i smanjiti razinu LDL kolesterola do 20 % (Berberich i Hegele, 2022). Najčešće nuspojave niacina uključuju intenzivno crvenilo kože, koje pogađa više od tri četvrtine pacijenata, uz svrbež, glavobolju, mučninu i nelagodu u trbuhu. Niacin također može povećati razinu jetrenih enzima. Kada se koristi u kombinaciji sa statinima, povećava se rizik od rhabdomiolize. Osim toga, niacin može smanjiti toleranciju na glukozu i povećati razinu mokraćne kiseline, što može ubrzati razvoj gihta (Shattat, 2014). Nijedan lijek koji sadrži nikotinsku kiselinu trenutno nije odobren u Europi (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

#### 1.7.2.9. Inhibitori prijenosa kolesterol estera

CETP odnosno protein za prijenos estera kolesterola - hidrofobni glikoprotein, ubrzava prijenos esterificiranih kolesterola (CE) iz HDL-a u hilomikrone, VLDL i LDL, dok zauzvrat prenosi trigliceride. Nedostatak ovog proteina (CETP) povezan je s povećanim razinama HDL-a i smanjenim razinama LDL-a (Shattat, 2014). Lijekovi su koji su uzrokovali najveća povišenja razine HDL-C čak i preko 100 % ovisno o dozi (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). CETP u jetri olakšava prijenos kolesteril estera s antiaterogenih HDL-a na proaterogeni lipoprotein B koji sadrži lipoproteine, uključujući VLDL i LDL. Nadalje, većina studija pokazala je da postoje dokazi da CETP može imati proaterogenu ulogu uključivanjem u reverzni transport kolesterola i podupire ideju da inhibicija CETP-a usporava napredovanje ateroskleroze (Shattat, 2014). CETP inhibitori su torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib (Berberich i Hegele, 2022). Torcetrapib je povučen iz ispitivanja zbog povećane smrtnosti, dok dalcetrapib, unatoč povećanju HDL-C, nije pokazao korist kod pacijenata s ACS-om. Evacetrapib je također prekinut zbog neuspjeha, unatoč značajnom povećanju HDL-C i smanjenju LDL-C. Anacetrapib je smanjio koronarne događaje za 9 %, ali nije predan za regulatorno odobrenje, iako je smanjio LDL-C i ne-HDL-C (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

#### 1.7.2.10. Mipomersen

Mipomersen je antisense oligonukleotid koji ciljano veže mRNA ApoB-100, što uzrokuje njezinu selektivnu razgradnju i sprječava stvaranje ApoB proteina u jetri. Time se smanjuje proizvodnja aterogenih lipida i lipoproteina, poput LDL-a i Lp(a), koji su ključni za razvoj ateroskleroze. Nakon supkutane primjene, lijek se prvenstveno akumulira u jetri, gdje djeluje na smanjenje razine ovih štetnih lipida u krvi (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Godine 2006. je napušten zbog nuspojava koje uključuju lokalne reakcije na mjestu injekcije. Međutim, ozbiljnija zabrinutost odnosi se na moguće oštećenje jetre, jer mipomersen može uzrokovati nakupljanje masnoće u jetri (steatozu). U bolesnika koji su primali mipomersen zabilježeno je veće povećanje masnoće u jetri u usporedbi s onima koji su primali placebo (Berberich i Hegele, 2022). Mipomersen je trenutno odobren od strane američke Uprave za hranu i lijekove (FDA), ali ne i od strane Europske agencije za lijekove (EMA) (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

#### 1.7.2.11. Bempedoična kiselina

Bempedoična kiselina je relativno novi lijek za snižavanje LDL-C, odobren od strane FDA 2020. godine, koji djeluje tako da inhibira enzim ATP-citrat liazu, posebno ciljajući enzim

HMGCR u ranijoj fazi, što dovodi do smanjene sinteze kolesterola i povećanog klirensa LDL-a iz krvi. Koristi se za bolesnike koji ne podnose statine ili im je potrebno dodatno smanjenje LDL-C unatoč maksimalno podnošljivoj terapiji statinima (Abbasi i sur., 2024). Bempedoična kiselina u dozi od 180 mg dnevno može smanjiti razinu LDL kolesterola za 15 % do 20 %, bilo kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa statinima. Kada se uzima zajedno s ezetimibom (10 mg dnevno), smanjenje LDL-C iznosi oko 50 % (Berberich i Hegele, 2022). Pacijenti su najčešće prekidali sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima zbog glavobolje, dok ostale nuspojave nisu prijavljivane (Berberich i Hegele, 2022).

#### 1.7.2.12. Inklisiran

Inklisiran je dvolančana mala interferirajuća RNA (siRNA) molekula dizajnirana za ciljanje i razgradnju glasničke RNA (mRNA) proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9). Noviji je lijek, odobren od strane EMA-e u prosincu 2020. za snižavanje lipida koji se primjenjuje putem supkutane injekcije. Djeluje korištenjem RNA interferencijske tehnologije za smanjenje razine LDL kolesterola. Ovaj lijek je indiciran za odrasle osobe s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (FH) ili s utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću, kojima je potrebna dodatna redukcija LDL-C, čak i uz maksimalno podnošljivu terapiju statinima (Abbasi i sur., 2024). Inklisiranov mehanizam inhibicije PCSK9 temeljen na siRNA razlikuje se od monoklonskih antitijela jer ometa unutarstanični PCSK9 prije njegovog lučenja. Također, inklisiran ne stupa u izravnu interakciju s LDL česticama ili LDL receptorima. Inklisiran je značajan po svom dugom trajanju djelovanja, s trajnim smanjenjem cirkulirajućeg PCSK9 i LDL-C koje traje između 6 i 12 mjeseci nakon jedne injekcije (Berberich i Hegele, 2022). Meta-analiza je pokazala da je inklisiran značajno smanjio vjerojatnost velikih ASCVD događaja, s omjerom rizika od 0,76 (95 % interval pouzdanosti, 0,61-0,92,  $p < 0,01$ ) (Abbasi i sur., 2024). Osim veće pojave manjih odgovora na mjestu injiciranja, nije bilo uočljivih razlika u štetnim učincima između skupina (Berberich i Hegele, 2022).

#### 1.7.2.13. ANGPTL3 inhibitori

ANGPTL3 je protein proizveden u jetri koji regulira metabolizam lipida inhibicijom lipaza u plazmi. ANGPTL3 inhibira enzime LPL i endotelne lipaze (EL), koji su ključni za razgradnju triglicerida i fosfolipida. Omogućavanjem inhibicije ovih enzima, ANGPTL3 povećava razinu triglicerida i lipida u krvotoku. Inhibicija ANGPTL3 evinakumabom dovodi do povećane aktivnosti LPL i EL što rezultira smanjenim razinama triglicerida, LDL-C i drugih lipoproteina (Abbasi i sur., 2024). Mutacije koje uzrokuju gubitak funkcije ovog proteina dovode do obiteljske kombinirane hipolipidemije, stanja sa smanjenim razinama lipida i manjim rizikom

od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, bez značajnih negativnih učinaka. Ova prirodna mutacija podržava ideju da inhibicija ANGPTL3 može imati kliničke koristi. Trenutno postoje tri pristupa za smanjenje razina ANGPTL3 u kliničkom razvoju: evinakumab (monoklonsko antitijelo), vupanorsen (antisense oligonukleotid) i AROANG3 (siRNA) (Berberich i Hegele, 2022). Kada se evinakumab koristi zajedno s drugim lijekovima za snižavanje lipida rezultira smanjenjem LDL kolesterola za približno 50 % u odnosu na početnu razinu (Abbasi i sur., 2024).



## **1.8. USLUGA UPRAVLJANJA FARMAKOTERAPIJOM (COMPREHENSIVE MEDICATION MANAGEMENT)**

### **1.8.1. Definicija i važnost**

U sve složenijem zdravstvenom okruženju, osobito s porastom prevalencije kroničnih bolesti, pravilno upravljanje terapijom postaje ključno za optimizaciju zdravstvenih ishoda pacijenata. Usluga upravljanja farmakoterapijom (CMM - Comprehensive Medication Management) predstavlja standard skrbi koji je usmjeren na osiguravanje sigurnosti i učinkovitosti svih lijekova koje pacijent koristi. Ova usluga se posebno odnosi na pacijente s višestrukim komorbiditetima i kompleksnim terapijskim režimima, gdje pogriješke u terapiji mogu imati ozbiljne posljedice, kako kliničke, tako i ekonomske. Prema definiciji koju su postavili Cipolle i suradnici (2012), CMM usluga uključuje procjenu svih terapijskih potreba pacijenta povezanih s lijekovima, izradu individualnog plana skrbi te praćenje i evaluaciju ishoda terapije. Ključni cilj ove usluge je prepoznavanje i rješavanje terapijskih problema (TP) te osiguravanje da je svaki lijek odgovarajući, učinkovit, siguran i da ga pacijent može pravilno uzimati (Cipolle i sur., 2012). Ova usluga uključuje procjenu svih lijekova koje pacijent koristi, bilo da se radi o lijekovima na recept, bezreceptnim lijekovima, biljnim preparatima, vitaminima ili dodacima prehrani. Svaki lijek se procjenjuje na temelju prikladnosti za pacijenta, učinkovitosti u odnosu na specifično zdravstveno stanje, sigurnosti s obzirom na druge lijekove i komorbiditete, te sposobnosti pacijenta da pravilno uzima terapiju (Cipolle i sur., 2012).

### **1.8.2. Proces pružanja usluge**

Proces pružanja sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom složen je i uključuje integraciju više disciplina, s fokusom na pacijenta, kako bi se osigurao optimalan terapijski ishod. Ovaj model skrbi omogućuje individualizirani pristup svakom pacijentu kroz precizno definirane faze koje se temelje na znanstvenim smjernicama i kliničkoj procjeni.

Prva faza je sveobuhvatna procjena pacijenta, pri čemu farmaceut sustavno prikuplja podatke o svim lijekovima koje pacijent koristi, uključujući one na recept i bezreceptne lijekove, kao i biljne pripravke, dodatke prehrani i vitamine. Cilj ove faze je identificirati potencijalne terapijske probleme kao što su nedostatak indikacije, neodgovarajuća terapijska učinkovitost, štetan učinak lijekova te nedostatna adherencija pacijenta prema terapiji. Prema radu Cipolle i suradnika pažljiva analiza svih farmakoterapijskih aspekata ključna je za smanjenje rizika povezanih s liječenjem, osobito kod pacijenata s višestrukim komorbiditetima (Cipolle i sur., 2012).

Nakon inicijalne procjene, slijedi planiranje farmakoterapijskih intervencija. Ova faza uključuje izradu individualnog plana skrbi za pacijenta, u kojem farmaceut, u suradnji s liječnikom i pacijentom, uspostavlja ciljeve terapije. Intervencije mogu obuhvatiti promjenu doze, zamjenu terapije, uvođenje novih lijekova ili dodatnu edukaciju pacijenta o pravilnoj primjeni lijekova kako bi se postigla optimalna učinkovitost i sigurnost terapije (Cipolle i sur., 2012). Cipolle naglašava važnost multidisciplinarnog pristupa, pri čemu se terapijski planovi kontinuirano prilagođavaju na temelju individualnih potreba pacijenta (Cipolle i sur., 2012).

Konačna faza je praćenje terapijskih ishoda, koje je ključno za dugoročni uspjeh liječenja. Redoviti nadzor zdravstvenog stanja pacijenta i evaluacija terapije omogućuju pravodobnu identifikaciju mogućih komplikacija te prilagodbu terapije prema potrebama pacijenta. Ovaj proces uključuje praćenje laboratorijskih parametara, simptoma i nuspojava, čime se osigurava sigurnost i učinkovitost primijenjene terapije (Cipolle i sur., 2012).

Ovaj sustavni proces pružanja CMM usluge omogućuje personaliziran i kontinuiran pristup farmakoterapiji pacijenata, s fokusom na postizanje optimalnih zdravstvenih ishoda i smanjenje rizika povezanih s farmakoterapijom kod pacijenata s kompleksnim terapijskim režimima (Cipolle i sur., 2012).

### 1.8.3. Terapijski problemi – definicija

Terapijski problem središnja su tema u praksi ljekarničke skrbi. Ovi problemi odnose se na sve neželjene ishode povezane s primjenom lijekova koji ometaju postizanje optimalnih terapijskih ciljeva, a koji zahtijevaju stručnu kliničku procjenu i intervenciju za njihovo rješavanje. Prema definiciji koju su postavili Cipolle i suradnici terapijski problem je "svaki neželjeni događaj koji pacijent doživi, ili za koji se sumnja da je povezan s terapijom lijekovima, a koji sprječava postizanje željenih ciljeva terapije te zahtijeva stručnu prosudbu za njegovo rješavanje" (Cipolle i sur., 2012).

U kontekstu ljekarničke skrbi, identificiranje, rješavanje i prevencija terapijskih problema predstavlja ključnu odgovornost farmaceuta, čime se osigurava učinkovitost, sigurnost i prikladnost farmakoterapije. Terapijski problemi mogu biti rezultat nedovoljno prikladne terapije, neadekvatne doze, neželjenih interakcija između lijekova ili drugih čimbenika koji negativno utječu na ishod liječenja (Cipolle i sur., 2012).

Strand i suradnici (1990) definirali su sedam osnovnih kategorija terapijskih problema koja uključuje: nepotrebnu terapiju lijekovima, potrebu za dodatnom terapijom, neučinkovitost lijeka, prenisku dozu, nuspojave, previsoku dozu te nepridržavanje propisane terapije. Svaka

od ovih kategorija precizno definira specifične izazove koje može prouzročiti terapija lijekovima. Identifikacija i kategorizacija ovih problema pomažu farmaceutima u provođenju strukturiranog procesa kliničke skrbi koji je usmjeren na postizanje optimalnih terapijskih rezultata za pacijenta (Cipolle i sur., 2012).

Ako se terapijski problemi ne prepoznaju ili ne riješe na vrijeme, mogu imati ozbiljne kliničke posljedice, uključujući smanjenje učinkovitosti terapije, povećanje rizika od nuspojava te narušavanje kvalitete života pacijenta. Zbog toga je uloga farmaceuta u kontinuiranom praćenju pacijentove terapije ključna za optimizaciju farmakoterapije i postizanje najboljih mogućih zdravstvenih ishoda (Cipolle i sur., 2012).

#### 1.8.4. Vrste intervencija u CMM

Intervencije unutar sveobuhvatnog upravljanja farmakoterapijom (CMM) usmjerene su na individualnu procjenu i optimizaciju terapije za svakog pacijenta. Uključuju složen proces koji obuhvaća procjenu svih lijekova koje pacijent koristi. Svaka intervencija provodi se sa svrhom poboljšanja učinkovitosti terapije, povećanja sigurnosti i smanjenja rizika od nuspojava (Cipolle i sur., 2012).

Prva vrsta intervencije odnosi se na prilagodbu terapije, gdje farmaceut, temeljem procjene pacijentovog trenutnog stanja, predlaže promjene u terapiji. To može uključivati prilagodbu doza, zamjenu neučinkovitih lijekova ili uvođenje novih lijekova kada se pojave novi medicinski dokazi ili klinički podaci koji sugeriraju bolju terapijsku opciju. Ovaj proces uključuje stalno praćenje učinaka lijekova te osiguravanje da su svi lijekovi koje pacijent koristi u skladu s njegovim specifičnim potrebama i ciljevima liječenja (Cipolle i sur., 2012).

Također, ključno je identificirati i rješavati terapijske probleme. Problemi mogu uključivati neadekvatnu primjenu lijekova, nuspojave, nepredviđene interakcije među lijekovima ili loše pridržavanje terapijskih uputa od strane pacijenata. Ove intervencije zahtijevaju od farmaceuta visoku razinu stručnosti, kako bi se identificirali potencijalni rizici te predložile odgovarajuće promjene u terapiji. Cilj je smanjiti rizik od neželjenih događaja povezanih s lijekovima i optimizirati kliničke ishode. Jednako važna komponenta intervencija unutar CMN-a je kontinuirana edukacija pacijenata. Edukacija se usmjerava na pružanje potrebnih informacija pacijentima o pravilnoj primjeni lijekova, mogućim nuspojavama, važnosti pridržavanja terapije i pravovremenog praćenja terapijskih učinaka. Ovaj aspekt ljekarničke skrbi od izuzetne je važnosti, posebno kod starijih pacijenata, koji često koriste više lijekova i mogu se suočiti s izazovima u praćenju složenih terapijskih režima (Cipolle i sur., 2012).

Zaključno, intervencije unutar CMM usluge zahtijevaju blisku suradnju farmaceuta s liječnicima i drugim zdravstvenim djelatnicima, osiguravajući cjelovitu i sveobuhvatnu skrb koja je usmjerena na poboljšanje sigurnosti i učinkovitosti terapije. Sve intervencije su prilagođene individualnim potrebama pacijenata, čime CMM usluga postaje ključni element u modernoj zdravstvenoj skrbi, osobito u upravljanju kroničnim bolestima kao što je hiperlipidemija (Mucalo i sur., 2019).

#### 1.8.5. Utjecaj upravljanja lipidnim profilom kod pacijenata s hiperlipidemijom

Hiperlipidemija je jedan od vodećih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Pravilno upravljanje lipidnim profilom kod pacijenata s ovim stanjem, osobito kod starijih pacijenata, ključno je za smanjenje rizika od srčanih i moždanih udara. Usluga sveobuhvatnog upravljanja farmakoterapijom pružene od strane farmaceuta, pokazale su se izuzetno učinkovitim u poboljšanju lipidnih profila, snižavanju razine LDL kolesterola i poboljšanju adherencije pacijenata na terapiju (Marupuru i sur., 2022).

Jedna sustavna studija objavljena 2022. godine analizirala je učinak CMM usluge na pacijente s dislipidemijom. Rezultati su pokazali značajna poboljšanja u postizanju ciljanih vrijednosti LDL kolesterola, uz smanjenje kardiovaskularnih komplikacija. Farmaceuti su kroz prilagodbu terapijskih planova, edukaciju pacijenata i kontinuirano praćenje ishoda uspjeli značajno poboljšati pridržavanje pacijenata propisanoj terapiji, čime su smanjili rizik od kardiovaskularnih događaja (Marupuru i sur., 2022). Studija iz 2016. godine, provedena u Brazilu, analizirala je utjecaj usluga CMM usluge na primarnoj razini zdravstvene skrbi. Provedena je od listopada 2010. do veljače 2013. godine. Rezultati su pokazali da je 90,3 % pacijenata s dislipidemijom postiglo terapijske ciljeve zahvaljujući farmaceutskim intervencijama. Usluge CMM usluge poboljšale su kontrolu lipidnih profila i opće kliničke ishode kod pacijenata (Braz, 2016). Studija provedena od siječnja 2006. do rujna 2007. na Floridi, ispitala je učinke CMM usluge kod pacijenata s visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, uključujući one s hiperlipidemijom. Istraživanje je pokazalo da CMM intervencije poboljšavaju lipidni profil. Farmakoterapijske intervencije značajno su smanjile ukupni kardiovaskularni rizik kod pacijenata (Fox i sur., 2009). Retrospektivna studija provedena je na pacijentima u klinikama unutar centara primarne zdravstvene zaštite između 1. listopada 2014. i 31. listopada 2015. godine. Rezultati su pokazali poboljšanje lipidnog profila kod pacijenata koje su nadzirali ljekarnici u odnosu na kontrolnu skupinu (Prudencio i sur., 2018). Studija iz 2015. godine ispitala je utjecaj farmaceutskih intervencija na upravljanje dijabetesom, a fokus je bio na snižavanju razine LDL kolesterola kao dijela

ukupnog kardiovaskularnog zdravlja. Rezultati su pokazali da usluge upravljanja farmakoterapijom koju pružaju farmaceuti mogu poboljšati razinu LDL kolesterola kod pacijenata, zajedno s drugim kardiometaboličkim ciljevima, poput smanjenja krvnog tlaka i razine šećera u krvi (Skinner i sur., 2015).

Ove studije potvrđuju važnost farmaceuta unutar CMM usluge u optimizaciji terapijskih ishoda kod pacijenata s hiperlipidemijom. Farmakoterapijske intervencije uključuju kontinuirano praćenje pacijenata, prilagodbu terapijskih planova te pružanje edukacije, što je od ključne važnosti za postizanje boljih kliničkih ishoda i smanjenje kardiovaskularnog rizika kod starijih pacijenata

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Hiperlipidemija kod starijih osoba često vodi do ozbiljnih komplikacija, prvenstveno do razvoja kardiovaskularnih bolesti, koje su vodeći uzrok smrti u svijetu. U mnogim zemljama, zbog nedostatka specijaliziranog kadra koji pomaže starijoj populaciji, kvaliteta skrbi može biti nedostatna, što ukazuje na potrebu za interdisciplinarnim pristupom. Farmaceuti mogu odigrati ključnu ulogu u optimizaciji i kontroli farmakoterapije, smanjujući učestalost pojavnosti terapijskih problema i poboljšavajući kliničke ishode pacijenata. Terapijski problemi često proizlaze iz nepravilne uporabe lijekova, interakcija i nuspojava, što može dovesti do suboptimalne kontrole lipida i povećanog rizika od komplikacija. Istraživanja pokazuju da integracija farmaceuta u timove primarne zdravstvene zaštite može poboljšati učinkovitost terapije, optimizirati doziranje i identificirati nuspojave na vrijeme. Ovo je posebno važno za pacijente starije od 65 godina, kod kojih su fiziološke promjene i komorbiditeti češći. S obzirom na nedostatak istih dokaza na području Europe i Republike Hrvatske, cilj ovog istraživanja bio je procijeniti utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na lipidogram kod starijih pacijenata sa statinima u terapiji u Domu zdravlja Zagreb Centar te opisati intervencije koje su predlagane za rješavanje terapijskih problema vezanih uz statine te stupanj njihove prihvaćenosti. Dodatni cilj bio je procijeniti i učinak CMM usluge na postizanje terapijskih ciljeva u hiperlipidemiji te hipertenziji i šećernoj bolesti tip 2 kao najčešćih komorbiditeta koji se pojavljuju uz hiperlipidemiju.

## 3. MATERIJALI I METODE

### 3.1. Dizajn ispitivanja

Ovo istraživanje predstavlja dio prospektivne intervencijske studije provedene u Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb Centar. U razdoblju od siječnja 2018. do travnja 2024., uključeno je 128 sudionika, starosti od 65 do 100 godina, kod kojih su terapijski problemi vezani uz primjenu statina otkriveni tijekom prve i druge konzultacije (inicijalna), te kojima je usluga upravljanja farmakoterapijom pružena s ciljem optimizacije terapije.

### 3.2. Prikupljanje podataka

Tijekom inicijalne konzultacije u Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb Centar, prikupljeni su ključni podaci o pacijentima, uključujući sociodemografske informacije (dob, spol, obrazovanje), životne navike (pušenje, konzumacija alkohola, tjelesna aktivnost), te antropometrijske mjere (masa, visina, BMI). Također su prikupljeni podaci o bolestima, prethodnoj i trenutnoj terapiji, alergijama i nuspojavama. Prikupljeni podaci unijeti su u dokumentacijski sustav Farmakoterapijskog savjetovališta „Morbus“, uz strogu zaštitu privatnosti i povjerljivosti podataka svakog sudionika. Prije prve konzultacije, svaki je pacijent potpisao informirani pristanak za obradu prikupljenih podataka.

Za praćenje promjena i procjenu učinka CMM usluge na kontrolu hiperlipidemije, hipertenzije i šećerne bolesti, tijekom inicijalne i završne konzultacije prikupljene su vrijednosti lipidnog profila, uključujući ukupni kolesterol (TC, mmol/L), LDL kolesterol (LDL, mmol/L), HDL kolesterol (HDL, mmol/L) i trigliceride (TG, mmol/L), zatim sistolički i dijastolički krvni tlak (SBP i DBP, mmHg), srčana frekvencija (HR, bpm), glikirani hemoglobin (HbA1c, %) i glukoza natašte (FBG, mmol/L). Uz ove parametre, redovito su praćeni i dodatni pokazatelji, kao što su broj hospitalizacija, odlasci na hitni prijem te nenadani posjeti obiteljskom liječniku, čime se omogućila sveobuhvatna procjena terapijskog učinka. Terapijski ciljevi postavljeni su precizno i prilagođeni individualnim potrebama svakog pacijenta, uz oslanjanje na preporuke iz stručne literature, kako bi se omogućila realistična i kvantitativna procjena napretka u liječenju. Na svakoj konzultaciji bilježilo se jesu li terapijski ciljevi za praćene dijagnoze postignuti, koristeći oznake „Da“, „Ne“ ili „Nije primjenjivo“

Na svakoj konzultaciji analizirali su se svi lijekovi pacijenata kako bi procijenili ispravnost indikacija, učinkovitost, sigurnost i suradljivost. U svrhu ovog istraživanja u obradu su uzeti

terapijski problem vezani uz statine na inicijalnoj konzultaciji, koji su u ovoj skupini pacijenata bili ključni dio terapije. Terapijski problemi su klasificirani prema metodologiji Cipolle-a i suradnika (2012), dok su podaci o intervencijama te njihova prihvaćenost od strane pacijenata i liječnika prikupljeni tijekom inicijalne konzultacije.

Nakon identificiranja terapijskih problema, u suradnji s pacijentom i liječnikom obiteljske medicine kreiran je plan skrbi. Lijekovi su klasificirani prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji, a dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10). Rezultati su statistički analizirani kako bi se ocijenio učinak CMM intervencija na ishode pacijenata.

### **3.3. Statistička analiza**

Za prikupljanje podataka korišten je softver Morbus, dok je za njihovu analizu korišten Microsoft Office Excel (verzija 2021). Deskriptivna statistika primijenjena je za prikaz općih karakteristika ispitanika, terapijskih problema, farmakoterapijskih intervencija, upotrebe lijekova i prisutnih komorbiditeta. Prikupljeni podaci analizirani su i prezentirani kroz postotne udjele, srednje vrijednosti te standardne devijacije, čime je omogućeno jasno razumijevanje uzoraka i varijacija među pacijentima u studiji. Za usporedbu početnih i završnih vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida s ciljem procjene učinka CMM usluge korišten je parni t-test. Statistički značajnom smatrala se vrijednost  $p < 0,05$ .

Klinički utjecaj primanja CMM usluge procijenjen je praćenjem terapijskih ciljeva u hiperlipidemiji, hipertenziji i šećernoj bolesti tip 2 tijekom inicijalne i zadnje konzultacije.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Opće karakteristike ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo 128 pacijenata iz Farmakoterapijskog savjetovaništa Doma zdravlja Zagreb Centar, od kojih su 71,88 % bile žene, a 28,12 % muškarci. Ova distribucija po spolu slična je nalazima istraživanja provedenog u Teksasu, gdje su također žene bile dominantna skupina među pacijentima koji su koristili CMM usluge za kronične bolesti. U toj studiji žene su činile 61,65% pacijenata, dok su muškarci činili 38,35%, što također sugerira da žene češće sudjeluju u takvim zdravstvenim intervencijama (Chung i sur., 2020). Prosječna starost pacijenata bila je 74,54 godine ( $\pm 5,73$ ). Najveći udio ispitanika imao je srednju stručnu spremu (37,5 %), dok su ostali imali visoku (30,47 %) ili višu stručnu spremu (18,75 %). Ova distribucija obrazovanja je u skladu s općim trendovima u Zagrebu, gdje je veći udio visokoobrazovanih osoba u usporedbi s ostatkom Hrvatske, prema podacima Državnog zavoda za statistiku (<https://podaci.dzs.hr/hr/>). Viša razina obrazovanja često je povezana s većom uključenosti u zdravstvene programe (Raghupathi, 2016). Prosječna tjelesna aktivnost iznosila je 36,36 minuta dnevno ( $\pm 39,24$ ), a većina ispitanika ne konzumira alkohol (50,79 %). Prosječni BMI od 27,28 ( $\pm 3,05$ ) ukazuje na prekomjernu tjelesnu težinu kod većine ispitanika, što potvrđuju podaci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), u 2019. godini gotovo dvije trećine (65 %) odraslih osoba u Hrvatskoj imalo je prekomjernu težinu ili pretilost. Značajno je da se udio osoba s prekomjernom težinom povećava s dobi, te je najviši zabilježen kod osoba starijih od 65 godina (79 %). Ukupan broj komorbiditeta bio je 1373, što je prosječno  $10,73 \pm 6,34$  po ispitaniku. Gotovo većina ispitanika, točnije njih 43,75 % imalo je između 6 i 10 komorbiditeta. Ispitanici su imali ukupno 1339 lijekova što je prosječno  $10,46 \pm 4,64$ , odnosno medijan broja lijekova iznosio je 10. Najveći broj ispitanika imao je u terapiji između 6 i 10 lijekova, njih čak 35,94 %, a njih čak 13,28 % imalo je više od 15 lijekova u terapiji. Slični podaci o multimorbiditetu i politerapiji zabilježeni su i u studiji Rieckerta i suradnika iz 2018., gdje su pacijenti u prosjeku imali 9,5 dijagnoza i koristili 10,5 lijekova, što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja o visokom stupnju politerapije kod starijih pacijenata (Rieckert i sur., 2018). Uz redovnu terapiju ispitanici su koristili ukupno 209 suplemenata, u prosjeku  $1,63 \pm 1,98$  po ispitaniku. Slični rezultati zabilježeni su u istraživanju provedenom u Švicarskoj, gdje je 70 % pacijenata uzimalo barem jedan dodatak prehrani, s prosječnim brojem od tri suplementa po pacijentu, što je u skladu s našim podacima o čestoj upotrebi suplemenata u

starijoj populaciji (Vidonsky Lüthold i sur., , 2024). Tablica 1 prikazuje detaljno prikazane opće karakteristike sudionika uključenih u istraživanje.

Tablica 1. Opće karakteristike ispitanika

		Broj ispitanika	Postotak ispitanika
SPOL	Žene	92	71,88 %
	Muškarci	36	28,12 %
OBRAZOVANJE	Niska stručna sprema	1	0,78 %
	Srednja stručna sprema	48	37,50 %
	Visoka stručna sprema	39	30,47 %
	Viša stručna sprema	24	18,75 %
	Nepoznato	16	12,50 %
ALKOHOL	Da	6	4,69 %
	Ne	65	50,71 %
	Prigodno	48	37,50 %
	Nepoznato	9	7,03 %
FIZIČKA AKTIVNOST	Da	78	60,94 %
	Ne	36	28,13 %
	Nepoznato	14	10,94 %
PUŠENJE	Da	15	11,72 %
	Ne	62	48,44 %
	Prestao/la	42	32,81 %
	Nepoznato	9	7,03 %
BROJ KOMORBIDITETA	1-5	23	17,97 %
	6-10	56	43,75 %
	11-15	23	17,97 %
	>15	26	20,31 %
BROJ LIJEKOVA	1-5	22	17,19 %
	6-10	46	35,94 %

	11-15	43	33,59 %
	>15	17	13,28 %

Tablica 2. Statistička obrada općih karakteristika

	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
Dob	74,54	5,73
Broj lijekova	10,46	4,64
Broj komorbiditeta	10,73	6,34
Broj dodataka prehrani	1,63	1,98

Tijekom ispitivanja analizirana je i upotreba lijekova koristeći ATK klasifikaciju. Ukupno je analizirano 1339 propisanih lijekova, od kojih najveći udio čine lijekovi iz skupine C (pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav), sa 444 lijeka (39,78 %). Slijede lijekovi iz skupine A (lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari), s ukupno 229 lijekova (20,52 %), te lijekovi iz skupine N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav) sa 140 lijekova (12,54 %). Uspoređujući ove podatke s najnovijim izvješćem HALMED-a za 2023. godinu, situacija je slična. Prema HALMED-ovom izvješću o potrošnji lijekova za 2023., lijekovi iz skupine C također su najviše korišteni u Hrvatskoj, što potvrđuje visoku prevalenciju kardiovaskularnih bolesti. Lijekovi iz skupine A zauzimaju drugo mjesto po potrošnji, dok su lijekovi iz skupine N treći po zastupljenosti. Ova jasna podudarnost između naših podataka i nacionalnih trendova iz HALMED-ovog izvješća ukazuje na vrlo ujednačenu potrošnju lijekova među pacijentima u našem uzorku i na razini cijele Hrvatske. (<https://halmed.hr>). Ostale ATK skupine sadrže manje udjele, a detaljan pregled je prikazan u tablici 3.

Tablica 3. Broj lijekova po ATK skupinama

ATK skupina	Broj lijekova	Postotak lijekova
C (Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav)	444	39,78 %

A (Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav I mijenu tvari)	229	20,52 %
N (Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav)	140	12,54 %
B (Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe)	97	8,69 %
M (Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav)	58	5,20 %
R (Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa)	39	3,49 %
H (Sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona i inzulina)	36	3,22 %
G (Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni)	24	2,15 %
L (Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori)	17	1,52 %
S (Lijekovi s djelovanjem na osjetila)	17	1,52 %
D (Lijekovi s djelovanjem na kožu)	7	0,63 %
J (Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija)	4	0,36 %
V (Različito)	4	0,36 %

Uz analizu lijekova provedena je i analiza dijagnoza kod svih ispitanika u ovom istraživanju, koristeći MKB-10 klasifikaciju. Ukupno je identificirano 1147 dijagnoza, prosječno  $9,8 \pm 4,8$  dijagnoza po pacijentu. Najveći broj dijagnoza pripada skupini I (bolesti krvožilnog sustava) s 288 dijagnoza (25,11 %). Slijede skupina E (endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti) s 212 dijagnoza (18,48 %) te skupina M (bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva) s 149

dijagnoza (12,99 %). Analiza dijagnoza kod ispitanika u ovom istraživanju pokazala je da najveći broj dijagnoza pripada skupini I (bolesti krvožilnog sustava), s udjelom od 25,11 %, što je u skladu s podacima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2022. godinu, gdje bolesti krvožilnog sustava čine 55,1 % dijagnoza kod osoba starijih od 65 godina, s posebnim naglaskom na hipertenzivne bolesti. Dijagnoze iz skupine E (endokrine, prehrabene i metaboličke bolesti) u ovom istraživanju čine 18,48 %, dok HZJZ navodi da te bolesti čine 17,4 % dijagnoza u istoj dobnoj skupini, osobito dijabetes. Bolesti iz skupine M (mišićno-koštane bolesti) čine 12,99 % u ovom istraživanju, što je usporedivo s HZJZ-ovim podatkom od 10,6 % dijagnoza među starijim osobama (Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis, 2022). Ova podudarnost između podataka iz istraživanja i nacionalnih zdravstvenih statistika potvrđuje da rezultati reflektiraju opće zdravstvene trendove među starijom populacijom u Hrvatskoj. Ostale dijagnoze raspoređene su u manjim udjelima, a detaljan prikaz je dostupan u tablici 4.

Tablica 4. Učestalost dijagnoza po MKB-klasifikaciji

MKB-10 dijagnoze	Broj dijagnoza	Postotak dijagnoza
I (Bolesti krvožilnog sustava)	288	25,11 %
E (Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti)	212	18,48 %
M (Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva)	149	12,99 %
K (Bolesti probavnog sustava)	78	6,80 %
Z (Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama)	70	6,10 %
G (Bolesti živčanog sustava)	59	5,14 %
F (Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja)	43	3,74 %
N (Bolesti mokraćnog i spolnog sustava)	39	3,40 %
H (Bolesti oka i adneksa)	34	2,96 %
C (Zloćudne novotvorine (tumori))	34	2,88 %

R (Simptomi, znakovi i nenormalni klinički i laboratorijski nalazi, koji nisu razvrstani drugdje)	32	2,79 %
J(Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava)	31	2,70 %
D (Bolesti krvi i krvotvornih organa te određeni poremećaji imunološkog mehanizma)	25	2,18 %
L (Bolesti kože i potkožnog tkiva)	18	1,57 %
S (Ozljeđe, trovanja i određene druge posljedice vanjskih uzroka)	11	0,96 %

#### 4.2. Učestalost komorbiditeta kod svih ispitanika

Uz analizu lijekova, provedena je i analiza komorbiditeta kod svih ispitanika u ovom istraživanju. Najčešći komorbiditet među ispitanicima je esencijalna hipertenzija. Prevalencija hipertenzije među starijim osobama izrazito je visoka, što potvrđuju i brojna istraživanja (Whelton i sur., 2017). Na primjer, u studiji KORA-Age 1, hipertenzija je bila prisutna kod 75,1 % starijih osoba, što je u skladu s nalazima u ovom radu, gdje je zabilježena kod 80,47 % ispitanika (Muli i sur., 2020). Hiperlipidemija je zabilježena kod 65,21 % ispitanika, što ukazuje na visoku prevalenciju metaboličkih poremećaja. Studija Bushehr Elderly Health Program (BEH) bilježi slične rezultate, s prevalencijom hiperlipidemije od 72,28 % među osobama starijim od 65 godina, dok je prevalencija hiperkolesterolemije 63,29 % (Ebrahimpur i sur., 2024). Šećerna bolest tip 2 kod 29,69 %. Usporedbe radi, podaci iz National Diabetes Statistics Report pokazuju da je prevalencija dijabetesa tipa 2 među osobama starijima od 65 godina u Sjedinjenim Državama 29,2 %. (<https://www.cdc.gov>). Ostali komorbiditeti s manjim udjelima navedeni su u tablici 5.

Tablica 5. Prikaz najučestalijih komorbiditeta kod ispitanika

NAZIV KOMORBIDITETA	POSTOTAK KOMORBIDITETA
---------------------	---------------------------

Esencijalna hipertenzija	80,47 %
Hiperlipidemija	65,21 %
Šećerna bolest tipa 2	29,69 %
Gastroezofagealni refluks	16,41 %
Fibrilacija atrijska i undulacija	16,41 %
Hiperplazija prostate	12,50 %
Angina pektoris	11,72 %
Prisutnost srčanih i krvotočnih implantata i presađenih dijelova	10,16 %
Ostale hipotireoze	10,16 %
Dijabetična polineuropatija	9,38 %

#### 4.3. Učestalost lijekova kod svih ispitanika

Bisoprolol, beta-blokator koji se koristi za liječenje hipertenzije i drugih kardiovaskularnih bolesti, najčešće je propisivan, s 39,84 % pacijenata koji ga koriste. Ova brojka potvrđuje visoku prevalenciju hipertenzije u populaciji starijih pacijenata, što potvrđuje i HALMED-ovo Izvješće za 2023. godinu, gdje se lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav nalaze na vrhu liste najkorištenijih lijekova. Atorvastatin, kojeg koristi 34,38 % pacijenata u našoj studiji, drugi je najčešće propisivan lijek, što je u skladu s HALMED-ovim Izvješćem za 2023. godinu, gdje se atorvastatin također nalazi na drugom mjestu među najkorištenijim lijekovima u Hrvatskoj, visoka prevalencija njegove primjene u našoj populaciji također je očekivana, budući da je hiperlipidemija identificirana kao drugi najčešći komorbiditet među pacijentima u ovom istraživanju ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Kolekalciferol (vitamin D) koristi 32,81 % pacijenata. Prema najnovijim smjernicama, za mlađe starije osobe (65–75 godina) preporučuje se kolekalciferol kao prvi izbor za prevenciju nedostatka vitamina D zbog smanjene sposobnosti kože da sintetizira vitamin D. Kod osoba starijih od 75 godina, zbog dodatnih faktora poput malapsorpcije i promjena u metabolizmu, također se preporučuje kolekalciferol. Nedostatak vitamina D može povećati rizik od osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti, što objašnjava visoku primjenu ovog suplementa (Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency, 2023). Ovaj trend je primjetan i u HALMED-ovim podacima za 2023. godinu, gdje kolekalciferol drži vodeću poziciju među najkorištenijim lijekovima u Hrvatskoj. Acetilsalicilnu kiselinu koristi 31,25 % pacijenata, a koristi se u prevenciji tromboembolijskih događaja, poput srčanih i moždanih udara, što je česta praksa kod pacijenata s povišenim kardiovaskularnim rizikom. Zanimljivo je da je ujedno i četvrti najčešće korišten lijek u našem

istraživanju, ali i u HALMED-ovom izvješću za 2023. godinu, što ukazuje na dosljednost u kliničkoj primjeni i važnu ulogu ovog lijeka u preventivnim strategijama kardiovaskularnih bolesti na nacionalnoj razini ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Pantoprazol, kojeg koristi 23,44 % pacijenata, primjenjuje se za zaštitu probavnog sustava, osobito kod onih koji koriste lijekove poput acetilsalicilne kiseline, koji mogu uzrokovati iritaciju želuca ili stvaranje ulkusa. Međutim, upotreba pantoprazola je često neopravdana, jer se pokazalo da je udio neprikladne upotrebe inhibitora protonske pumpe (IPP) kod starijih pacijenata izuzetno visok. Prema nalazima dviju kohortnih studija, čak 78,52 % starijih pacijenata koristi IPP bez odgovarajuće indikacije (raspon 73,93 %–84,05 %), što ukazuje na potrebu za depreskripcijom kod velikog broja pacijenata (Xie i You, 2024).

Među ostalim lijekovima u tablici je diazepam (20,31 %), koji se koristi za liječenje anksioznosti i nesаницe. Međutim, njegova primjena kod starijih od 65 godina može biti zabrinjavajuća. Prema Beersovim kriterijima, dugotrajna primjena benzodiazepina nije preporučljiva kod starijih osoba zbog rizika od ozbiljnih nuspojava. Beersovi kriteriji upozoravaju na opasnost ovih lijekova kod starijih pacijenata zbog njihove povezanosti s padovima, kognitivnim oštećenjima i ovisnošću (Beers criteria, 2023). Provedena Euroageism studija je potvrdila visoku razinu neprikladne uporabe benzodiazepina kod starijih osoba u Europi, pri čemu je čak 74,4 % pacijenata koristilo benzodiazepine u neodgovarajućim dozama ili u dugotrajnoj terapiji. Zanimljivo je da je u Hrvatskoj zabilježena najviša prevalencija benzodiazepina, pri čemu ih koristi čak 35,5 % starijih pacijenata, što ističe potrebu za depreskripcijom i smanjenjem njihove neprikladne upotrebe (Euroageism, 2020). Osim toga, kombinacija benzodiazepina i moksonidina, koji je zauzeo sedmo mjesto u našoj tablici korištenih lijekova s 22,66 % predstavlja dodatni rizik za starije pacijente. Moksonidin, koji se koristi za kontrolu hipertenzije, smanjuje simpatičku aktivnost, što može dovesti do vrtoglavice i ortostatske hipotenzije. Kada se moksonidin koristi zajedno s benzodiazepinima, ova kombinacija može dodatno povećati rizik od padova i drugih ozbiljnih ozljeda, s obzirom na sedativne i hipotenzivne učinke oba lijeka. U starijoj populaciji, koja je već podložnija padovima i problemima s ravnotežom, ova kombinacija zahtijeva posebno pažljivo praćenje i procjenu (START/STOPP criteria, 2023). Visoka učestalost levotiroksin-natrija (19,53 %) ukazuje na čestu pojavu hipotireoze u ovoj populaciji. Nedavne ankete zajednica koje su ispitivale populaciju zdravih odraslih osoba pokazale su da 7 % - 14 % starijih osoba ima razine hormona štitnjače (TSH) iznad gornje granice referentnih vrijednosti. U studiji provedenoj na zdravstvenom sajmu u Coloradu, 10 % muškaraca i 16 % žena u dobi 65-74 godine, te 16 %



muškaraca i 21 % žena starijih od 75 godina, imalo je povišene razine TSH, što sugerira široku upotrebu levotiroksina u ovoj starosnoj skupini zbog supkliničke ili očigledne hipotireoze (Matthew i sur., 2020). Metformin (15,63 % pacijenata) potvrđuje visoku prevalenciju šećerne bolesti tipa 2 kod ovih pacijenata. Budući da je dijabetes tipa 2 treći najčešći komorbiditet među ispitanicima, visoka stopa primjene metformina ne iznenađuje. Furosemid 10,94 % pacijenata koristi. Prema HALMED-ovom izvješću za 2023. godinu, furosemid je na 8. mjestu najkorištenijih lijekova u Hrvatskoj, što potvrđuje njegovu široku primjenu kod starijih pacijenata koji pate od srčanih i bubrežnih bolesti ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Ovi podaci pokazuju da lijekovi povezani s kardiovaskularnim bolestima i komorbiditetima poput dijabetesa i hipotireoze čine veliki dio terapije kod starijih pacijenata, što se uvelike poklapa s nacionalnim trendovima prikazanim u HALMED-ovom Izvješću za 2023. godinu, gdje su lijekovi za liječenje kardiovaskularnih bolesti, probavnog sustava i metaboličkih poremećaja najzastupljeniji ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Tablica 6. Prikaz najčešće korištenih lijekova kod ispitanika

NAZIV LIJEKA	POSTOTAK LIJEKOVA
Bisoprolol	39,84 %
Atorvastatin	34,38 %
Kolekalciferol	32,81 %
Acetilsalicilna kiselina	31,25 %
Pantoprazol	23,44 %
Diazepam	20,31 %
Moksonidin	22,66 %
Levotiroksin-natrij	19,53 %
Metformin	15,63 %
Furosemid	10,94 %

#### 4.4. Najčešći terapijski problemi identificirani za statine na 1. i 2. konzultaciji

Tijekom 1. i 2. konzultacije s pacijentima uključenim u istraživanje, identificirano je ukupno 149 terapijskih problema povezanih s uzimanjem statina. Najčešći terapijski problem bila je

preniska doza, koja je zabilježena u 34,23 % slučajeva (N = 51). Sljedeći po učestalosti bio je problem potrebe za uvođenjem dodatne terapije, koji je utvrđen u 30,87 % slučajeva (N = 46). Problemi sa suradljivošću pacijenata činili su 12,75 % (N = 19), a nuspojave lijeka zabilježene su u 10,74 % slučajeva (N = 16). Manje učestali problemi uključivali su neučinkovit lijek (6,71 %, N = 10), previsoku dozu (2,68 %, N = 4) i nepotrebnu terapiju (2,01 %, N = 3). Ovi rezultati pokazuju da su najčešći izazovi u primjeni statina preniska doza i potreba za dodatnom terapijom, što naglašava važnost optimizacije doziranja i prilagodbe terapijskih režima za učinkovito upravljanje hiperlipidemijom. Problemi sa suradljivošću i nuspojave također su česti i zahtijevaju dodatnu pažnju kroz edukaciju i prilagodbu terapije.

Tablica 7. Učestalost terapijskih problema identificirani za statine na 1. i 2. konzultaciji

Terapijski problem	Broj problema	Postotak (%)
Preniska doza	51	34.23
Potreba za uvođenjem dodatne terapije	46	30.87
Suradljivost	19	12.75
Nuspojava lijeka	16	10.74
Neučinkovit lijek	10	6.71
Previsoka doza	4	2.68
Nepotrebna terapija	3	2.01

#### 4.5. Predložene intervencije za statine na 1. i 2. konzultaciji

Ukupan broj predloženih intervencija za rješavanje identificiranih terapijskih problema vezanih uz statine tijekom 1. i 2. konzultacije iznosio je 149. Najčešća intervencija bila je "uvođenje nove terapije" u 28,9 % slučajeva (N = 43) što je u skladu sa sličnim istraživanjima. Na primjer, studija Mohammada M. AlAhmada i sur. (2023) o intervencijama kliničkih farmaceuta o primjeni smjernica American College of Cardiology (ACC/AHA) iz 2018. godine pokazala je da je u 59,4 % slučajeva bila potrebna dodatna terapija kod pacijenata s dislipidemijom (AlAhmada i sur., 2023).

Sljedeća najčešće predložena intervencija bila je "povećanje doze lijeka" u 20,1 % (N=30), što također korespondira s rezultatima spomenute studije, gdje je 29,1 % intervencija uključivalo prilagodbu doze statina kod pacijenata (AlAhmada i sur., 2023). Na trećem mjestu je "promjena lijeka" s udjelom od 15,4 % (N=23), što se može usporediti s nalazom spomenute studije gdje je 8,3 % intervencija bilo povezano s nepotrebним lijekovima, što ukazuje na promjenu ili eliminaciju lijekova koji više nisu potrebni u terapiji (AlAhmada i sur., 2023). Četvrta najčešća

intervencija bila je "kontrola laboratorijskih nalaza" u 13,4 % slučajeva (N=20). Ovi podaci potvrđuju da se intervencije farmaceuta najčešće odnose na optimizaciju terapije putem dodavanja novih lijekova ili prilagođavanja doza, uz manji broj slučajeva u kojima je potrebno ukloniti nepotrebne lijekove ili promijeniti postojeću terapiju.

Detaljnija analiza intervencija prikazana je u tablici 8.

Tablica 8. Učestalost predloženih intervencija na prvoj i drugoj konzultaciji

Intervencija	Broj intervencija	Postotak intervencija
Uvođenje nove terapije	43	28.86 %
Povećanje doze lijeka	30	20.13 %
Promjena lijeka	23	15.44 %
Kontrola lab. nalaza	20	13.42 %
Edukacija pacijenta	11	7.38 %
Prekid terapije	6	4.03 %
Promjena režima doziranja	6	4.03 %
Promjena proizvođača/oblika lijeka	3	2.01 %
Upućivanje na dijagnostičku pretragu/postupak	3	2.01 %
Ostaviti lijek u terapiji	2	1.34 %
Smanjenje doze lijeka	2	1.34 %

#### 4.6. Učestalost statina povezanih s predloženim intervencijama

Prema podacima prikazanim u tablici 7. o učestalosti intervencija za različite statine, najviše intervencija se odnosilo na atorvastatin, s ukupno 73 intervencije, što predstavlja gotovo polovicu (48,99 %) svih intervencija (Tablica 9). To ukazuje da se atorvastatin najčešće koristi u terapiji i najviše zahtijeva prilagodbe, vjerojatno zbog široke upotrebe ili specifičnih potreba pacijenata. Rosuvastatin slijedi s 60 intervencija, što čini 40,27 % ukupnog broja. Ovaj visok udio pokazuje da je rosuvastatin također često korišten i da zahtijeva znatne prilagodbe terapije. Simvastatin je imao 14 intervencija, što čini 9,40 % ukupnih intervencija, dok fluvastatin ima samo 2 intervencije, što predstavlja 1,34 %. To sugerira da su simvastatin i fluvastatin manje zastupljeni u terapiji u odnosu na atorvastatin i rosuvastatin, te da zahtijevaju manje prilagodbi ili promjena. U tablici 10. prikazane su vrste intervencija za pojedini statin.

Tablica 9. Učestalost predloženih intervencija prema pojedinom statinu

Statin	Broj intervencija	Postotak intervencija
Atorvastatin	73	48.99 %
Rosuvastatin	60	40.27 %
Simvastatin	14	9.40 %
Fluvastatin	2	1.34 %

Tablica 10. Vrste predloženih intervencija prema pojedinom statinu

Vrsta intervencije	Atorvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	Fluvastatin
Edukacija	10.96 %	3.33 %	7.14 %	
Kontrola lab. Nalaza	19.18 %	6.67 %	14.29 %	
Ostaviti lijek		1.67 %		33.33 %
Prekid terapije	6.85 %	1.67 %		
Promjena lijeka	15.07 %	5 %	50 %	33.33 %
Promjena proizvođača/oblika lijeka	2.74 %	1.67 %		
Promjena režima doziranja	4.11 %	6.67 %		
Smanjenje doze lijeka	1.37 %		7.14 %	
Povećanje doze lijeka	20.55 %	21.67 %	14.29 %	
Upućivanje na dijagnostički postupak/pretragu	2.74 %	1.67 %		
Uvođenje nove terapije	16.44 %	50 %	7.14 %	33.33 %

#### 4.7. Prihvaćenost predloženih intervencija

Od ukupno 149 intervencija, 58 (81,69 %) prihvaćeno je od strane liječnika obiteljske medicine (LOM), dok je 13 intervencija (18,31 %) odbijeno. Što se tiče suradnje s pacijentima, 13 intervencija (81,25 %) prihvaćeno je od strane pacijenata, dok su 3 intervencije (18,75 %) odbijene. Velik dio intervencija, njih 56 (37,58 %), još uvijek čeka povratnu informaciju, što predstavlja značajan udio intervencija koje nisu do kraja realizirane. Dodatno, u nekim slučajevima bilo je izazova u uspostavljanju kontakta – 4 intervencije (2,68 %) nisu uspjele zbog nemogućnosti kontakta s liječnikom, dok se 2 intervencije (1,34 %) nisu uspjele provesti

zbog neuspješnog kontakta s pacijentom. Rezultati pokazuju da je gotovo 82 % intervencija bilo uspješno prihvaćeno od strane liječnika, ali postoji značajan broj intervencija koje još nisu razriješene, kao i manji broj odbijenih ili neostvarenih intervencija. Ovi podaci ukazuju na potrebu za poboljšanjem komunikacije i suradnje radi postizanja veće učinkovitosti u provedbi preporučenih intervencija. Studija provedena u Ujedinjenim Arapskim Emiratima (UAE) pokazala je da je 78,8 % farmaceutskih intervencija vezanih za liječenje hiperlipidemije prihvaćeno od strane liječnika. Prihvaćenost je bila najviša kod pacijenata s LDL-C  $\geq$  4,91 mmol/L (93,2 %), dok je kod pacijenata s LDL-C između 1,81 i 4,89 mmol/L prihvaćenost bila 79,4 %. Kod pacijenata s LDL-C ispod 1,81 mmol/L, prihvaćenost je iznosila 22,2 % (AlAhmada i sur., 2023). Detaljan prikaz dan je u tablici broj 11.

Tablica 11. Prihvaćenost intervencija od strane pacijenta i liječnika obiteljske medicine

Prihvaćenost	Broj intervencija	Postotak intervencija
Pacijent: Ne	3	18,75 %
Pacijent: Da	13	81,25 %
LOM: Ne	13	18,31 %
LOM: Da	58	81,69 %
Čekanje povratne informacije	56	37,58 %
Neuspješan kontakt s LOM-om	4	2,68 %
Neuspješan kontakt s pacijentom	2	1,34 %

#### 4.8. Klinički učinak CMM usluge na lipidni profil i postignute terapijske ciljeve kod ispitanika

Učinkovitost provedenih intervencija u smanjenju razine lipida u krvi kod pacijenata s dijagnozom hiperlipidemije (E78) ocijenjena je pomoću t-testa. Rezultati t-testa pokazuju značajno smanjenje razine LDL kolesterola nakon intervencije, sa srednjim vrijednostima koje su pale s 3,09 mmol/L prije intervencije na 2,96 mmol/L nakon intervencije. Varijance su bile 0,93 i 0,94, što ukazuje na sličnu raspršenost rezultata prije i poslije intervencije. t-statistika od 2,90 i dvostrana p-vrijednost od 0,0034 potvrđuju statistički značajno smanjenje LDL-a ( $p < 0,05$ ). Ovaj rezultat sugerira da su intervencije bile učinkovite u snižavanju LDL-a, što je od ključne važnosti za smanjenje kardiovaskularnog rizika kod pacijenata s hiperlipidemijom. Visoke razine LDL-a doprinose nakupljanju masnih naslaga u arterijama, što može dovesti do ateroskleroze i povećati rizik od srčanih i moždanih udara. Smanjenje LDL-a stoga ima direktan

utjecaj na smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti, posebice kod pacijenata s visokim početnim vrijednostima ili onih koji su već izloženi riziku zbog drugih komorbiditeta (Rong i sur., 2022). Uloga CMM-a u smanjenju LDL-a podržava ove rezultate, kao što je prikazano u studiji McFarlanda i suradnika (2021). U njihovom istraživanju, primjena CMM-a u primarnoj zdravstvenoj zaštiti dovela je do značajnog poboljšanja lipidnog profila, uključujući sniženje LDL-a, što može pridonijeti smanjenju ukupnog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata. Ovaj rezultat sugerira da su CMM usluge bile učinkovite u snižavanju LDL-a (McFarland i sur., 2021). U ovom istraživanju visoka Pearsonova korelacija od 0,86 također ukazuje na dosljednost promjena u LDL-u među pacijentima, što dodatno potvrđuje pozitivan učinak intervencija. Usporedbe radi, studija provedena od strane Neves i suradnika (2019) pokazala je da su pacijenti uključeni u CMM uslugu postigli značajno smanjenje LDL kolesterola (s 3,10 mmol/L na 2,83 mmol/L,  $p < 0,001$ ), potvrđujući učinkovitost ovakvih intervencija u postizanju ciljnih vrijednosti lipidnog profila (Neves i sur., 2019). Što se tiče ostalih lipidnih parametara—HDL, ukupnog kolesterola (KOL) i triglicerida (TG)—rezultati t-testa pokazali su da promjene u HDL-u i trigliceridima nisu bile statistički značajne, dok je promjena u ukupnom kolesterolu bila statistički značajna. Za HDL, srednje vrijednosti su se promijenile s 1,41 mmol/L na 1,51 mmol/L (t-statistika = -1,026, p-vrijednost = 0,3069), za trigliceride s 1,66 mmol/L na 1,63 mmol/L (t-statistika = 0,921, p-vrijednost = 0,3573), a za ukupni kolesterol s 5,29 mmol/L na 5,14 mmol/L (t-statistika = 2,858, p-vrijednost = 0,0050) (Tablica 12.) Iako je došlo do statistički značajnog smanjenja ukupnog kolesterola, promjene u HDL-u i trigliceridima nisu bile značajne. Ovi rezultati jasno pokazuju da su provedene intervencije bile djelotvorne, posebno u snižavanju LDL kolesterola i ukupnog kolesterola, koji su ključni rizični faktori za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Iako su promjene u nekim drugim lipidnim parametrima, poput HDL-a i TG-a, možda manje izražene i manje konzistentne, značajan učinak na LDL i ukupni kolesterol naglašava značajan doprinos CMM intervencija u poboljšanju lipidnog profila i sveukupnog kardiovaskularnog zdravlja. Slični rezultati zabilježeni su u studiji Skinnera i suradnika (2015), gdje nije postignuta statistička značajnost za HDL i trigliceride, unatoč značajnom smanjenju LDL-a (Skinner i sur., 2015). Daljnja istraživanja i dodatne intervencije mogu pomoći u postizanju još boljih rezultata i preciznijem razumijevanju svih učinaka na lipidni profil.

Tablica 12. Usporedba početnih i krajnjih vrijednosti lipida

Lipidni parametar	Srednja vrijednost na inicijalnoj konzultaciji	Srednja vrijednost na zadnjoj konzultaciji	t-statistika	p-vrijednost
HDL kolesterol	1.41	1.51	-1.03	0.31
LDL kolesterol	3.09	2.96	2.98	0.0034
Trigliceridi	1.66	1.63	0.92	0.36
Ukupni kolesterol	5.29	5.14	2.86	0.0050

\*parni t-test; statistički značajnom smatrala se vrijednost  $p < 0,05$

U ovom istraživanju procjenjivan je klinički učinak CMM usluge na postizanje terapijskih ciljeva kod pacijenata s dijagnozama hiperlipidemije (E78), hipertenzije (I10) i šećerne bolesti tipa 2 (E11). Uspješnost intervencija analizirana je usporedbom udjela pacijenata koji su postigli terapijski cilj na prvoj i zadnjoj konzultaciji. Na prvoj konzultaciji, terapijski cilj za hiperlipidemiju (E78) bio je postignut kod 6,76 % pacijenata, dok je na zadnjoj konzultaciji taj broj porastao na 26,7 % pacijenata. Ovaj porast broja pacijenata s postignutim terapijskim ciljem upućuje na pozitivan učinak CMM usluge na kontrolu lipidnog profila. Slično tomu, u istraživanju objavljenom u časopisu *JAMA Internal Medicine*, koje je ispitivalo učinak CMM usluga koje su provodili klinički farmaceuti za upravljanje lipidima kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću. U toj studiji zabilježeno je značajno poboljšanje u udjelu pacijenata koji su postigli ciljne vrijednosti LDL kolesterola nakon uvođenja CMM usluga. Na početku intervencije, terapijski cilj za LDL kolesterol bio je postignut kod 25,5 % pacijenata, dok je nakon uvođenja CMM usluge taj udio porastao na 72,9 % čime se dodatno potvrđuje učinkovitost CMM intervencija u postizanju terapijskih ciljeva za lipide (Olson i sur., 2005).

Važno je naglasiti da su hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 među vodećim čimbenicima rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, stoga učinkovito liječenje ovih stanja ima ključnu ulogu u sveobuhvatnoj strategiji smanjenja kardiovaskularnog rizika kod starijih pacijenata. Praćenje ovih stanja ključno je zbog njihovog međusobnog utjecaja i sinergijskog djelovanja na razvoj ateroskleroze i drugih kardiovaskularnih komplikacija (Gaede i sur., 2003). Na primjer, šećerna bolest tipa 2 često je povezana s hiperlipidemijom, što pridonosi ubrzanom razvoju aterosklerotskih lezija i značajno povećava rizik od kardiovaskularnih događaja poput srčanog i moždanog udara. Stoga je kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 ključno redovito pratiti i kontrolirati lipidni profil kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik (ElSayed i sur., 2023). Hipertenzija, s druge strane, dodatno pogoršava ovaj rizik jer visoki krvni tlak oštećuje stijenke krvnih žila, olakšavajući taloženje lipida i formiranje aterosklerotskih plakova. Kombinacija hipertenzije i hiperlipidemije povećava vjerojatnost rupture plakova, što može dovesti do

akutnih kardiovaskularnih događaja. Osim toga, hipertenzija pridonosi razvoju srčane insuficijencije, osobito kod pacijenata sa šećernom bolesti, jer srce mora pumpati protiv povećanog otpora u krvnim žilama, što s vremenom dovodi do njegovog slabljenja (Williams i sur., 2018). Što se tiče dijagnoze hipertenzije (I10), na početku, terapijski cilj za hipertenziju bio je postignut kod 27,6 % pacijenata, dok je nakon intervencija taj broj porastao na 48,8 % pacijenta. Ovaj porast u broju pacijenata s postignutim ciljem pokazuje pozitivan učinak CMM usluge na regulaciju krvnog tlaka, što ima značajan doprinos u smanjenju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata s hipertenzijom. Ovaj rezultat ukazuje na uspješnost intervencija u postizanju ciljeva liječenja kod pacijenata s hipertenzijom. Slični rezultati uočeni su i u studiji objavljenoj 2023. godine u časopisu *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*, gdje su pacijenti uključeni u program CMM-a također pokazali značajno poboljšanje u kontroli krvnog tlaka. U toj studiji, na početku intervencije 11 % pacijenata imalo je kontrolirani krvni tlak, dok je na kraju intervencije taj udio porastao na 41 %. Prosječna razlika u sistoličkom i dijastoličkom tlaku iznosila je  $4,3 \pm 21,2$  mmHg i  $2,3 \pm 14,0$  mmHg, što dodatno potvrđuje učinkovitost CMM intervencija u poboljšanju kontrole krvnog tlaka (Rezende i sur., 2023.)

Slično tome, kod pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 (E11), na početku je terapijski cilj bio postignut kod 27,9 % pacijenata, dok je nakon intervencija taj broj porastao na 51,3 % pacijenata. Ovaj porast ukazuje na pozitivan učinak CMM usluge u upravljanju šećernom bolešću tipa 2, što doprinosi boljoj kontroli glikemije i smanjenju kardiovaskularnog rizika kod ove skupine pacijenata. U studiji iz 2021. godine, objavljenoj u časopisu PLOS ONE, zabilježen je značajan pad udjela pacijenata s hiperglikemijom, sa 68 % prije intervencije na 40,3 % nakon intervencije. Ovi rezultati dodatno potvrđuju učinkovitost intervencija u poboljšanju kontrole šećera u krvi kod pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 (Negash i sur. 2021).

Tablica 13. Usporedba postignutih, nepostignutih i neprimjenjivih terapijskih ciljeva na inicijalnoj i zadnjoj konzultaciji za hiperlipidemiju, hipertenziju i šećernu bolest tip 2

MKB-10 šifra	Inicijalna konzultacija			Zadnja konzultacija		
	DA (%)	NE (%)	NP (%)	DA (%)	NE (%)	NP (%)
E78	6,76	90,50	2,70	26,67	60,00	13,33
I10	27,91	72,09	0,00	51,28	48,71	0,00
E11	27,60	67,30	5,10	48,81	48,81	2,38

NP – nije primjenjivo



Iako rezultati pokazuju značajan utjecaj ljekarničkih intervencija na poboljšanje lipidnog profila kod starijih pacijenata, što može pridonijeti smanjenju kardiovaskularnog rizika, važno je istaknuti i određena ograničenja ovog istraživanja. Veličina uzorka bila je relativno mala, što može ograničiti mogućnost generalizacije rezultata na širu populaciju. Nadalje, mali broj dostupnih podataka onemogućio je primjenu McNemarova testa za procjenu statističke značajne promjene u postizanju terapijskih ciljeva između prve i zadnje konzultacije. Također, u trenutku pisanja rada, neke intervencije još nisu bile u potpunosti evaluirane, što otvara prostor za dodatna istraživanja. Buduća istraživanja mogla bi se usmjeriti na dugoročne učinke ovih intervencija te na učinkovitost novih terapija, poput inhibitora PCSK9, s posebnim fokusom na prilagodbu liječenja specifičnim potrebama starijih pacijenata.

## 5. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja o utjecaju pružene usluge upravljanja farmakoterapijom na lipidni profil kod starijih pacijenata s hiperlipidemijom, može se zaključiti da su intervencije poput savjetovanja, prilagodbe terapije i promjene lijekova imale značajan utjecaj na poboljšanje kliničkih ishoda i potencijalno na smanjenje kardiovaskularnog rizika. Slijede ključne točke zaključka:

1. U ovom istraživanju istaknuta je značajna potreba za uslugom upravljanja farmakoterapijom kod pacijenata s hiperlipidemijom, što naglašava važnost suradnje između pacijenata, liječnika i farmaceuta u postizanju optimalnih terapijskih ishoda.
2. Najčešće intervencije bile su uvođenje novog lijeka i povećanje doze što ukazuje na čestu poddoziranost kod pacijenata s hiperlipidemijom. To naglašava važnost kontinuiranog praćenja, jer uzimanje statina ne garantira učinkovitost terapije ako doza nije optimalna.
3. Istraživanje pokazuje da su uvođenje novog lijeka, povećanje doze lijeka i promjena lijeka bile najučestalije intervencije. Ovi podaci ukazuju na to da, osim potrebe za prilagodbom doza, značajan broj pacijenata zahtijeva uvođenje nove hipolipemične terapije ili promjenu zbog nedovoljne učinkovitosti ili nuspojava. Kontrola laboratorijskih nalaza također igra ključnu ulogu u praćenju terapijskog odgovora i sigurnosti liječenja, što sugerira važnost redovitog praćenja biokemijskih parametara za optimizaciju terapije.
4. Rezultati procjene učinka usluge upravljanja farmakoterapijom pokazali su značajan učinak usluge na kliničke ishode, uključujući postizanje ciljnih vrijednosti LDL kolesterola, smanjenje ukupnog kolesterola te bolju kontrolu hipertenzije i dijabetesa tipa 2, što potvrđuje iznimnu ulogu CMM usluge u kontroli hiperlipidemije i potencijalno smanjenju kardiovaskularnog rizika kod starijih pacijenata.
5. Ovo istraživanje pokazalo je da usluga upravljanja farmakoterapijom može imati značajnu ulogu u optimizaciji farmakoterapije hiperlipidemije kod starijih pacijenata, te da ona značajno pridonosi poboljšanju lipidnog profila, kao i boljoj kontroli najčešćih komorbideta uz hiperlipidemiju, što upućuje na potrebu za širenjem ove usluge i u druge domove zdravlja kako bi dostupnost bila što veća, a sve s ciljem unaprjeđenja zdravstvene skrbi ove populacije.

## 6. LITERATURA

Abbasi S, Khan A, Choudhry MW. New Insights Into the Treatment of Hyperlipidemia: Pharmacological Updates and Emerging Treatments. *Cureus* 2024, 24;16(6):e63078

AlAhmad MM, ZainAlAbdin S, AlAhmad K, AlAhmad I, AbuRuz S. Value of the clinical pharmacist interventions in the application of the American College of Cardiology (ACC/AHA) 2018 guideline for cholesterol management. *PLOS ONE*, 2023 27;18(3)

Alwahsh M, Rahaf Alejel, Hasan A, Abuzaid H, Tariq Al-Qirim. The Application of Metabolomics in Hyperlipidemia: Insights into Biomarker Discovery and Treatment Efficacy Assessment. *Metabolites* 2024,14(8):438-448.

Anantharamaiah GM, Garber DW, Segrest JP. Structure of the Plasma Lipoproteins. 2003, 1;51–67.

Bays HE, Agarwala A, German C, Satish P, Iluyomade A, Dudum R, i sur. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors 2022. *Am J Prev Cardiol.* 2022;10(10):100342.

Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP i sur. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet.* 2015;386(10003):2145-54.

Bedenković I. Multimorbiditet i polifarmacija kao rastući problem u obiteljskoj medicini [diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016 Dostupno na: <https://dabar.srce.hr/islandora/object/mef%3A1217> pristupljeno: 17.9.2024.

Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* 2021 22;43(4).

Castaldo L, Narváez A, Izzo L, Graziani G, Gaspari A, Minno G, i sur. Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules*, 2018, 8;24(19):3626.

Chung TH, Hernandez RJ, Libaud-Moal A, Nguyen LK, Lal LS, Michael JM, Swint PJJ, Lansangan Y-C. The evaluation of comprehensive medication management for chronic diseases in primary care clinics, a Texas delivery system reform incentive payment program. *BMC Health Serv Res*, 2020, 20:671.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services, 3rd Edition, New York, McGraw Hill, 2012.

Daniels SR, Greer FR. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*, 2008, 1;122(1):198–208.

Dyslipidaemias (Management of) ESC Guidelines, 2019., <https://www.escardio.org>, pristupljeno 10.07.2024.

- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i sur. Introduction and methodology: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1)–S4.
- Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. *Nih.gov*. MDText.com, Inc.; 2024.
- Fox D, Ried LD, Klein GE, Myers W, Foli K. A medication therapy management program's impact on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in Medicare Part D patients with diabetes. *J Am Pharm Assoc*, 2009;49(2):192–9.
- Francetić I, Vitezić D, Klinička farmakologija, Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str.284
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, 348(5):383-93.
- Glenn AJ, Guasch-Ferré M, Malik V, Cyril W.C. Kendall, Ann J, Rimm EB, i sur. Portfolio Diet Score and Risk of Cardiovascular Disease: Findings From 3 Prospective Cohort Studies. *Circulation*, 2023, 148(22)
- Hatfield Sapp EC, Fowler SM, Hay AE. Implementation of Pharmacist-Driven Comprehensive Medication Management as Part of an Interdisciplinary Team in Primary Care Physicians' Offices. *Am J Manag Care*, 2020, 26(12) – AJMC 1.
- Hill MF, Bordoni B. Hyperlipidemia. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan
- Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022.g. – tablični podaci, 2022., <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 19.08.2024.
- Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2023. godini, <https://www.halmed.hr/>, pristupljeno 21.08.2024.
- Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, i sur. Pathophysiology of Atherosclerosis, *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3346.
- Kim MI. Hypothyroidism in the Elderly *Nih.gov*. MDText.com, Inc.; 2020. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279005/>
- Kujundžić M, i sur., Klinička patofiziologija za student Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, 2003, str. 148
- Lazzeroni D, Villatore A, Souryal G, Pili G, Peretto G. The Aging Heart: A Molecular and Clinical Challenge. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):16033.
- Lee VWY, Fan CSY, Li AWM, Chau ACY. Clinical impact of a pharmacist-physician co-managed programme on hyperlipidaemia management in Hong Kong. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(4):407–14.

Lüthold RV, Rozsnyai Z, Weir KR, Streit S, Jungo KT. Exploring GP and patient attitudes towards the use and deprescribing of dietary supplements: a survey study in Switzerland. *BMC Prim Care*, 2024, 3;25(1).

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, i sur. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J*, 2019, 31;41(1).

Mahbube Ebrahimpur, Mohammadi-Vajari E, Sharifi Y, Ghotbi L, Sarvari M, Ayati A, i sur. Evaluation of the prevalence of cardiometabolic disorders (diabetes, hypertension, and hyperlipidemia) diagnosed, undiagnosed, treated, and treatment goal in the elderly: Bushehr Elderly Health Program (BEH). *BMC Endocr Disord*, 2024, 5;24(1).

Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 10(2):191-200.

Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003, 57(1):6-14.

Marupuru S, Roether A, Guimond AJ, Stanley C, Pesqueira T, Axon DR. A Systematic Review of Clinical Outcomes from Pharmacist Provided Medication Therapy Management (MTM) among Patients with Diabetes, Hypertension, or Dyslipidemia. *Healthcare*, 2022, 10(7):1207.

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11).

Matthew K, Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR i sur. Hypothyroidism in Older Adults. *Endotext*, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020.

Mendonça S de AM, Melo AC, Pereira GCC, Santos DM de SS dos, Grossi EB, Sousa M do CVB, i sur. Clinical outcomes of medication therapy management services in primary health care. *Braz J Pharm Sci*, 2016, 52(3):365–73.

Metode za Nacionalno izvješće o statistici dijabetesa 2024. <https://www.cdc.gov> pristupljeno: 13.09.2024.

Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*, 2018, 10(10):289–98.

Moşteoru S, Gaiță L, Gaiță D. Sport as Medicine for Dyslipidemia (and Other Risk Factors). *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(9):613–7.

Mucalo I, Brajković A, Jukić I, Jonjić D, Radin D, Balenović A, de Oliveira DR. Comprehensive Medication Management Services as a Solution to Medication Mismanagement: A European Perspective. *RAD CASA - Medical Sciences*, 2019, 540:33-40.

- Muli S, Meisinger C, Heier M, Thorand B, Peters A, Amann U. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in older people: results from the population-based KORA-age 1 study. *BMC Public Health*. 2020, 20(1):1–10.
- Negash Z, Berha AB, Shibeshi W, Ahmed A, Woldu MA, Engidawork E. Impact of medication therapy management service on selected clinical and humanistic outcomes in the ambulatory diabetes patients of Tikur Anbessa Specialist Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLOS ONE*, 2021, 2;16(6)
- Neodgovarajuće propisivanje i dostupnost sigurnosti lijekova i usluga upravljanja lijekovima kod starijih pacijenata u Europi i drugim zemljama, 2020. Euroageism <https://portal.faf.cuni.cz/> pristupljeno: 10.9.2024.
- Neves CdM, do Nascimento MMG, da Silva DAM, Ramalho-de-Oliveira D. Clinical Results of Comprehensive Medication Management Services in Primary Care in Belo Horizonte. *Pharmacy*, 2019, 7(2):58.
- Olson KL, Rasmussen J, Sandhoff BG. Lipid management in patients with coronary artery disease by a clinical pharmacy service in a group model health maintenance organization. *Arch Intern Med*, 2005, 165(1):49-54.
- O'Mahony D, Cherubini A, Renom Guiteras A, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G, van der Velde N, Petrovic M, Curtin D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*, 2023, 14(4):625-632
- Pavlatos N, Kalra DK. The Role of Lipoprotein(a) in Peripheral Artery Disease. *Biomedicines*, 2024, 12(6):1229–9.
- Pludowski P, Kos-Kudła B, Walczak M i sur. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*, 2023, 15(3):695
- Popis stanovništva, kućanstva i stanova 2021. – konačni rezultati, <https://dzs.gov.hr/>, pristupljeno 22.09.2024.
- Potencijalno neprikladni lijekovi u starijoj životnoj dobi prema Beers kriterijima, <https://www.guidelinecentral.com/>, pristupljeno 14.9.2024.
- Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*, 2015, 385(9967):549-62.
- Prirodno kretanje stanovništva 2021. <https://podaci.dzs.hr/hr/> pristupljeno: 15.9.2024.
- Prudencio J, Cutler T, Roberts S, Marin S, Wilson M. The Effect of Clinical Pharmacist-Led Comprehensive Medication Management on Chronic Disease State Goal Attainment in a Patient-Centered Medical Home. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(5):423–9.

Raghupathi V, Raghupathi W. The Influence of Education on Health: an Empirical Assessment of OECD Countries for the Period 1995–2015. *Arch Public Health*, 2020, 78(1):1–18.

Rezende C de P, do Nascimento MMG, Ferreira SG, Santos BD, Neves C de M, de Oliveira GCB, i sur. Clinical impact of comprehensive medication management services offered to geriatric and hypertensive patients. *J Pharm Health Serv Res*, 2023, 14(3):285–90.

Rieckert A, Trampisch US, Klaaßen-Mielke R, Drewelow E, Esmail A, Johansson T, i sur. Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC Fam Pract*, 2018, 18;19(1)

Rong S, Li B, Chen L, Sun Y, Du Y, Liu B, Robinson JG, Bao W. Association of low-density lipoprotein cholesterol levels with more than 20-year risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(15)

Shattat GF. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomed Pharmacol J*, 2015, 7(1):399–409.

Skinner JS, Poe B, Hopper R, Boyer A, Wilkins CH. Assessing the Effectiveness of Pharmacist-Directed Medication Therapy Management in Improving Diabetes Outcomes in Patients With Poorly Controlled Diabetes. *Diabetes Educ*, 2015, 41(4):459–65.

Starenje i zdravlje, 2024., [www.who.int/](http://www.who.int/), pristupljeno 15.9.2024.

Starije osobe 2024. <https://emergency.unhcr.org> pristupljeno: 15.9.2024.

Vidonsky Lüthold R, Rozsnyai Z, Weir KR, Streit S, Jungo KT. Exploring GP and patient attitudes towards the use and deprescribing of dietary supplements: a survey study in Switzerland. *BMC Prim Care*, 2024, 25:359.

Više od polovice odraslih u EU-u ima prekomjernu tjelesnu težinu, 2021., <https://ec.europa.eu/> pristupljeno 15.9.2024.

Wang Q, Pang D, Wang H. Effect of overall lifestyle on the all-cause mortality and cardiovascular disease death in dyslipidemia patients with or without lipid-lowering therapy: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 4;23(1).

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2018, 71(6).

Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018, 36(10):1953-2041.

World Heart Report 2023. <https://world-heart-federation.org/> pristupljeno: 10.8.2024.

Xie M, You JHS. Deprescribing of proton pump inhibitors in older patients: A cost-effectiveness analysis. *PLOS ONE*, 2024, 7;19(10)

|



## 7. SAŽETAK / SUMMARY

**Cilj:** Cilj ovog rada je ispitati utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na lipidogram i postizanje terapijskih ciljeva kod starijih pacijenata sa statinima u Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb Centar.

**Metode i ispitanici:** Istraživanje obuhvaća 128 pacijenata starijih od 65 godina, kod kojih su identificirani terapijski problemi vezani uz primjenu lijekova za hiperlipidemiju te kojima je pružena usluga upravljanja farmakoterapijom s ciljem poboljšanja ishoda. Tijekom inicijalne konzultacije prikupljeni su podaci o sociodemografskim karakteristikama, komorbiditetima i trenutnoj terapiji. Na prvoj i zadnjoj konzultaciji prikupljane su vrijednosti lipidnog profila (ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi), a istovremeno je procjenjivano postizanje terapijskih ciljeva u kontroli hiperlipidemije, hipertenzije i šećerne bolesti tip 2.

**Rezultati i rasprava:** Identificirano je ukupno 149 terapijskih problema povezanih s primjenom statina. Najčešći terapijski problemi bili su preniska doza (34,23 %, N=51) i potreba za uvođenjem dodatne terapije (30,87 %, N=46). Provedene intervencije uključivale su uvođenje nove terapije (28,86 %, N=43), povećanje doze lijeka (20,13 %, N=30), promjenu lijeka (15,44 %, N=23) i kontrolu laboratorijskih nalaza (13,42 %, N=20). Statistička analiza pokazala je značajno smanjenje razine LDL kolesterola nakon intervencije, s prosječne vrijednosti od 3,09 mmol/L na 2,96 mmol/L ( $p=0,0034$ ), dok je ukupni kolesterol smanjen s 5,29 mmol/L na 5,14 mmol/L ( $p=0,0050$ ). Rezultati ukazuju pozitivan učinak CMM usluge na postizanje terapijskih ciljeva kod pacijenata s hiperlipidemijom, hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2. U slučaju hiperlipidemije (E78), udio pacijenata s postignutim terapijskim ciljem za LDL kolesterol porastao je s 6,76 % na 26,7 %. Kod pacijenata s hipertenzijom (I10), udio onih koji su postigli ciljne vrijednosti krvnog tlaka porastao je s 27,9 % na 51,3 %. Konačno, kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 (E11), postotak onih koji su postigli terapijski cilj porastao je s 27,6 % na 48,8 %.

**Zaključak:** Dobiveni rezultati ovog istraživanja upućuju na to da usluga upravljanja farmakoterapijom pružena u okviru Farmakoterapijskog savjetovališta učinkovito doprinosi optimizaciji terapije, poboljšanju lipidnog profila kod pacijenata te potencijalno smanjenju kardiovaskularnog rizika kod starijih pacijenata s hiperlipidemijom, naglašavajući važnost individualizacije terapije.

**Ključne riječi:** usluga upravljanja farmakoterapijom, kardiovaskularni rizik, stariji pacijenti, optimizacija terapije, lipidni profil

**Objectives:** The aim of this study was to assess the impact of comprehensive medication management (CMM) services on lipid profile and achievement of therapeutic goals in elderly patients at the Pharmacotherapy Counseling Center of the Health Care Center Zagreb-Centar.

**Methods and Subjects:** The study included 128 patients over the age of 65, identified with drug therapy problems related to the use of hyperlipidemia medications. During initial consultation, data on sociodemographic characteristics, comorbidities, and current therapy were collected. At the first and last consultations, lipid profile values (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides) were collected, and the achievement of therapeutic goals for managing hyperlipidemia, hypertension, and diabetes was evaluated.

**Results and Discussion:** A total of 149 drug therapy problems related to the use of statins were identified. The most common therapy problems were low dosage (34.23%, N=51) and the need for additional therapy (30.87%, N=46). The interventions included introducing new therapy (28.86%, N=43), increasing the drug dose (20.13%, N=30), changing medication (15.44%, N=23), and monitoring laboratory results (13.42%, N=20). Statistical analysis showed a significant reduction in LDL cholesterol levels after the intervention, from an average of 3.09 mmol/L to 2.96 mmol/L ( $t=2.90$ ;  $p=0.0034$ ), while total cholesterol decreased from 5.29 mmol/L to 5.14 mmol/L ( $t=2.86$ ;  $p=0.0050$ ). The results show a positive effect of CMM services on achieving therapeutic goals in patients with hyperlipidemia, hypertension, and type 2 diabetes. For hyperlipidemia (E78), the proportion of patients who achieved the therapeutic goal for LDL cholesterol increased from 6.76% to 26.7%. Among patients with hypertension (I10), the percentage of those who reached target blood pressure values increased from 27.9% to 51.3%. Finally, in patients with type 2 diabetes (E11), the percentage of those who achieved the therapeutic goal increased from 27.6% to 48.8%.

**Conclusion:** The results of this study indicate that Comprehensive Medication Management services provided at the Pharmacotherapy Counseling Center effectively contribute to therapy optimization, improvement of patients' lipid profiles, and potential reduction in cardiovascular risk among elderly patients, emphasizing the importance of individualized therapy.

**Keywords:** comprehensive medication management services, cardiovascular risk, elderly patients, therapy optimization, lipid profile

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Klinička farmacija s farmakoterapijom  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na lipidogram u pacijenata starije životne dobi u Domu zdravlja Zagreb Centar

Lorena Jozić

### SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom (CMM) na lipidogram kod starijih pacijenata koji koriste statine u terapiji u Domu zdravlja Zagreb Centar, opisati predložene intervencije za rješavanje terapijskih problema povezanih sa statinima te stupanj njihove prihvaćenosti, kao i procijeniti učinak CMM usluge na postizanje terapijskih ciljeva u liječenju hiperlipidemije, hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2, najčešćih komorbiditeta povezanih s hiperlipidemijom. Provedeno je prospektivno intervencijsko istraživanje u trajanju od šest godina. U istraživanju je sudjelovalo 128 pacijenata prosječne starosti 74 godina i većinom ženskog spola. Najčešće intervencije koje su provedene radi rješavanja terapijskih problema vezanih uz statine uključivale su uvođenje nove terapije, povećanje doze lijeka, promjenu lijeka i kontrolu laboratorijskih nalaza. Istraživanje je pokazalo statistički značajan pad LDL kolesterola i ukupnog kolesterola kod starijih pacijenata. Rezultati su pokazali da CMM usluga doprinosi postizanju terapijskih ciljeva i optimizaciji liječenja hiperlipidemije te boljoj kontroli komorbiditeta kod starijih pacijenata, što ukazuje na potrebu širenja ove usluge u druge domove zdravlja radi unaprjeđenja zdravstvene skrbi za stariju populaciju.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 57 stranica, 13 tablica i 69 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: usluga upravljanja farmakoterapijom, kardiovaskularni rizik, stariji pacijenti, optimizacija terapije, lipidni profil

Mentor: **Dr. sc. Andrea Brajković**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Andrea Brajković**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: studeni, 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Clinical pharmacy with pharmacotherapy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### **The Impact of Comprehensive Medication Management Services on the Lipid Profile in Elderly Patients at the Zagreb-Center Health Center.**

**Lorena Jozić**

#### **SUMMARY**

The objective of this study was to assess the impact of Comprehensive Medication Management (CMM) services on the lipid profile of elderly patients on statin therapy at the Zagreb-Center Health Center, to describe proposed interventions aimed at resolving drug therapy problems (DTP) with statins and their acceptance rates, and to evaluate the effectiveness of CMM in achieving therapeutic goals for managing hyperlipidemia, hypertension, and type 2 diabetes—the most common comorbidities associated with hyperlipidemia. This six-year prospective interventional study included 128 patients, with an average age of 74 years, the majority of whom were female. The most frequently proposed interventions to address DTP with statins included initiating new therapy, increasing drug doses, switching medications, and monitoring laboratory results. Most interventions involved atorvastatin and rosuvastatin, the statins most commonly used in therapy and those required the most adjustments. The results showed that CMM services contribute to achieving therapeutic goals, optimizing hyperlipidemia treatment, and improving control of comorbidities in elderly patients. These findings highlight the need to expand CMM services to other health centers to improve healthcare for the elderly population.

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

Thesis includes: 57 pages, 13 tables and 69 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** Comprehensive medication management services, cardiovascular risk, elderly patients, therapy optimization, lipid profile

**Mentor:** **Andrea Brajković, Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Reviewers:** **Andrea Brajković, Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Kristina Radić, Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: November, 2024

