

Evaluacija terapije hipolipemicima u pacijenata s kardiovaskularnim bolestima

Ukić, Anamaria

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:163:448707>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



Anamaria Ukić

**Evaluacija terapije hipolipemicima u pacijenata
s kardiovaskularnim bolestima**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u KB Dubrava i Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom dr.sc. Ivane Marinović i suvoditeljstvom dr.sc. Ivane Samardžić.

Zahvaljujem mentorici dr. sc. Ivani Marinović i komentorici dr. sc. Ivani Samardžić na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala svim prijateljima na nezaboravnim trenucima koje smo zajedno proživjeli tijekom studiranja. Učinili ste ove dane lijepim i nezaboravnim.

Posebno zahvaljujem svom dečku na neizmjernej potpori, ohrabrivanju i motivaciji tijekom studiranja.

Najveće hvala ide mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i vjeri u mene tijekom svih ovih godina.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Kardiovaskularne bolesti	1
1.2. Dislipidemije	2
1.3. Kardiovaskularni rizik	2
1.4. Lipoproteini	3
1.4.1. Metabolizam LDL-a i razvoj ateroskleroze	4
1.4.2. Ciljne vrijednosti LDL kolesterola	4
1.5. Lijekovi za liječenje povišenih serumskih lipida u Republici Hrvatskoj	5
1.5.1. Statini	5
1.5.2. Fibrati	11
1.5.3. Ezetimib	12
1.5.4. Etilni esteri omega-3 masnih kiselina	13
1.5.5. PCSK-9 inhibitori	14
1.5.6. Inkisiran	16
1.6. Strategija upravljanja visokim serumskim vrijednostima lipida	17
1.6.1. Protokol praćenja terapije	18
2. OBRAZLOŽENJE TEME	19
3. ISPITANICI I METODE	20
3.1. Sudionici ispitivanja	20
3.1.1. Kriterij uključivanja i isključivanja	20
3.2. Postupak provođenja istraživanja	20
3.3. Statistička analiza	21
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	22
4.1. Demografske i kliničke karakteristike sudionika	22
5. RASPRAVA	38
6. ZAKLJUČCI	41
7. POPIS KRATICA OZNAKA I SIMBOLA	42
8. LITERATURA	44
9. SAŽETAK/SUMMARY	54

1. UVOD

1.1. Kardiovaskularne bolesti

Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije, kardiovaskularne bolesti (KVB) su najveći uzrok smrti diljem svijeta, odgovorne za 17,9 milijuna smrtnih slučajeva godišnje, što čini 32% svih smrti (www.who.int). Slična slika je i u zemljama Europske unije prema podacima EUROSTAT-a za 2020. godinu gdje su KVB uzrokovale 32,7% smrti (ec.europa.eu/eurostat/). U Republici Hrvatskoj, prema podacima iz 2020. godine, od KVB je umrlo 20 020 osoba, što predstavlja 42,5% ukupne smrtnosti. Četiri dijagnoze iz skupine kardiovaskularnih bolesti nalaze se među 10 najčešćih uzroka smrti u zemlji (www.hzjz.hr).

Kardiovaskularne bolesti obuhvaćaju stanja koja pogađaju srce i krvne žile, uključujući koronarne bolesti srca, cerebrovaskularne bolesti, periferne arterijske bolesti, reumatske bolesti srca, kongenitalna srčana oboljenja, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju (www.who.int). Rizični čimbenici za razvoj KVB dijele se na nepromjenjive (dob, spol, obiteljska anamneza) i promjenjive (povišeni krvni tlak, hiperlipidemija, pušenje, pretilost, nepravilna prehrana, nedovoljna tjelesna aktivnost i šećerna bolest). Modifikacijom promjenjivih čimbenika može se značajno smanjiti rizik od razvoja KVB (www.hzjz.hr).

Svjetska zdravstvena organizacija donijela je „Globalni akcijski plan za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti 2013.-2020.“ s ciljem smanjenja incidencije nezaraznih bolesti, uključujući KVB. Na skupštini Svjetske zdravstvene organizacije 2019. godine donešena je odluka o produženju akcijskog plana do 2030. godine. Ciljevi tog programa uključuju smanjenje globalne prevalencije povišenog krvnog tlaka za 25% do 2025. godine te primjenu farmakoterapije kod najmanje 50% osoba kod kojih postoji potreba za farmakoterapijskim liječenjem za prevenciju srčanih i moždanih udara (www.who.int).

1.2. Dislipidemije

Dislipidemije označavaju poremećaj razina lipida u cirkulaciji te predstavljaju jedan od glavnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. Smatraju se multifaktorijalnom bolesti na koje utječe genetika, okoliš i životne navike pojedinca. Prva klasifikacija dislipidemija, temeljena na Fredricksonovom fenotipu lipoproteina potječe još iz 1960.-ih, ali danas se rjeđe koristi (www.uptodate.com).

Današnja temeljna podjela dislipidemija prema uzroku je na primarnu i sekundarnu. Primarna dislipidemija je uzrokovana genetskim čimbenicima koji mogu podrazumijevati greške u sintezi, transportu i razgradnji lipoproteina. Primjeri primarne dislipidemije su obiteljska kombinirana hiperlipidemija, obiteljska hiperkolesterolemija, obiteljska hipertrigliceridemija i obiteljska disbetalipoproteinemija. Sekundarne dislipidemije su uzrokovane stilom života ili drugim stanjima koji mogu poremetiti razine lipida u serumu, poput alkoholizma, terapije kortikosteroidima, tjelesne neaktivnosti, dijabetesa, hipotireoze i bolesti jetre (Pappan i sur., 2024).

1.3. Kardiovaskularni rizik

Sve aktualne smjernice za primarnu prevenciju aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, uključujući one Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC), prepoznaju multifaktorijalnu prirodu ove bolesti te stoga preporučuju uporabu standardiziranih sustava procjene kardiovaskularnog rizika. Ovi sustavi omogućuju prilagodbu intenziteta liječenja prema procijenjenom riziku, pri čemu se slijedi načelo da viši rizik zahtijeva intenzivnije preventivne mjere (SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, 2021). ESC smjernice iz 2016. godine preporučuju SCORE (engl. *Systematic Coronary Risk Estimation*) model za procjenu desetogodišnjeg rizika od kardiovaskularne smrti. Taj model se koristi za procjenu rizika u naizgled zdravih osoba u dobi od 40 do 65 godina uzimajući u obzir spol, dob, pušenje, sistolički krvni tlak, ukupni kolesterol te rizik države na koju se odnosi (Ponikowski i sur., 2016).

ESC smjernice iz 2021. godine uvode naprednije verzije SCORE sustava. Novi algoritam, SCORE2 (engl. *Systematic Coronary Risk Estimation 2*), procjenjuje desetogodišnji rizik od smrtnog, ali i drugog kardiovaskularnog događaja, poput infarkta miokarda ili moždanog udara. SCORE2 se primjenjuje kod naizgled zdravih osoba u dobi od 40 do 69 godina s rizičnim faktorima koji su netretirani ili se nisu mijenjali nekoliko godina. Nove smjernice također preporučuju primjenu SCORE2-OP (engl. *Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older persons*) sustava za procjenu petogodišnjeg i desetogodišnjeg rizika od fatalnih i ne fatalnih kardiovaskularnih događaja kod osoba starijih od 70 godina koje se čine zdravima. SCORE2 i SCORE2-OP sustavi prilagođeni su za četiri kategorije zemalja, razvrstane prema nacionalnim stopama kardiovaskularne smrtnosti prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije. Hrvatska se svrstava u kategoriju zemalja s visokim rizikom. Pacijenti s potvrđenom kardiovaskularnom bolesti, šećernom bolesti (stariji od 40 godina), bubrežnom bolesti ili sa značajno povišenim pojedinim čimbenicima rizika automatski se svrstavaju u visoko ili vrlo visoke rizične skupine. Za takve pacijente se ne preporučuje procjena rizika korištenjem SCORE algoritma (Visseren i sur., 2021).

1.4. Lipoproteini

Lipidi se u cirkulaciji nalaze u obliku lipoproteina. Prema gustoći, dijele se na hilomikrone, lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteine niske gustoće (LDL), lipoproteine srednje gustoće (IDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL). Nakon što se trigliceridi razgrade u crijevima, sastavne komponente se resorbiraju te se u stanicama crijevnih sluznica ponovo sastavljaju trigliceridi, koji zajedno s tragovima kolesterola i fosfolipida ulaze u krv u obliku hilomikrona. Dio triglicerida se prenosi do masnog tkiva gdje se razgrađuju do masnih kiselina koje se prenose do jetre i mišića te se dijelom oksidiraju. U jetri se iz endogenih triglicerida, kolesterola, fosfolipida i apolipoproteina sintetiziraju HDL i VLDL čestice. Putujući cirkulacijom VLDL prelazi u IDL pa zatim u LDL (Štraus i sur., 2009).

1.4.1. Metabolizam LDL-a i razvoj ateroskleroze

LDL čestice iz cirkulacije se putem LDL receptora vežu za membrane jetrenih stanica, ali i ostalog tkiva te se razgrađuju. Osim toga, LDL se manjim dijelom razgrađuje nespecifičnim djelovanjem makrofaga. Međutim, kad su koncentracije LDL-a u krvi velike ili kad su LDL čestice modificirane, taj put razgradnje postaje dominantan. To može rezultirati formiranjem pjenušavih stanica makrofaga („foam cells“) u kojima se nakupljaju značajne količine estera kolesterola. Razvoj ovakvih stanica predstavljaju ključnu karakteristiku kako ranih tako i kasnih aterosklerotskih plakova (Borghi i Bragagni, 2022).

1.4.2. Ciljne vrijednosti LDL kolesterola

U provedenim istraživanjima dokazana je direktna povezanost smanjenja kardiovaskularnih događaja i smrtnosti s redukcijom koncentracije LDL kolesterola (Aygün i Tokgozoglu, 2022).

Stoga je u ESC smjernicama iz 2019. preporučena analiza LDL kolesterola kao primarnog lipida za otkrivanje, dijagnostiku i terapiju bolesti. Kod pojedinaca s niskim kardiovaskularni rizikom zadovoljavajuće vrijednosti su ispod 3,0 mmol/L (116 mg/dL). Za osobe s umjerenim kardiovaskularnim rizikom, preporučene ciljne vrijednosti LDL kolesterola su ispod 2,6 mmol/L (100 mg/dL). Pacijentima s visokim rizikom savjetuje se postizanje LDL vrijednosti ispod 1,8 mmol/L (70 mg/dL) te smanjenje za 50% ili više u odnosu na početnu vrijednost. Za osobe bez kliničkih simptoma koronarne ili druge kardiovaskularne bolesti (primarna prevencija), ali s izračunatim vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom preporučuje se smanjenje LDL ispod 1,4 mmol/L odnosno za 50% ili više u odnosu na početnu vrijednost.

Osobama kojima je već dijagnosticirana kardiovaskularna bolest te spadaju u skupinu vrlo visokog rizika, također se savjetuje redukcija kolesterola ispod 1,4 mmol/L (55 mg/dL), odnosno za 50% ili više od početne vrijednosti LDL-a. Konačno, kod pacijenata s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću koji su doživjeli dva kardiovaskularna događaja u zadnje dvije godine te su na terapiji maksimalnom podnošljivoj dozom statina preporučuje se smanjenje LDL vrijednosti ispod 1,0 mmol/L (40 mg/dL) (Mach i sur., 2020).

1.5. Lijekovi za liječenje povišenih serumskih lipida u Republici Hrvatskoj

Trenutne preporuke Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) kod liječenja povišenih razina serumskih lipida sugeriraju započinjanje terapije kada je ukupni kolesterol 7,0 mmol/L u primarnoj prevenciji te kada je 5,0 mmol/L kod pacijenata koji su pretrpjeli kardiovaskularni događaj, imaju aterosklerotske promjene ili boluju od dijabetesa (Francetić i sur., 2015). Primjeri registriranih hipolipemika u Republici Hrvatskoj su statini, fibrati, ezetimib, esteri omega-3 masnih kiselina, PCSK-9 inhibitori i inklisiran (www.halmed.hr). Prema Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj za 2022. godinu koji izrađuje Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), lijekovi koji modificiraju lipide (C10) nalaze se na drugom mjestu potrošnje lijekova po terapijskim skupinama ATK klasifikacije prema definiranoj dnevnoj dozi na 1000 stanovnika na dan (www.halmed.hr).

1.5.1. Statini

Statini su skupina lijekova koji selektivno inhibiraju enzim β -hidroksi β -metilglutaril-koenzim A reduktazu. Ovaj enzim igra ključnu ulogu u pretvorbi 3-hidroksil-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat koji je preteča kolesterola. Inhibicijom ovog enzima, statini smanjuju endogenu sintezu kolesterola u jetri. Kao rezultat toga, povećava se ekspresija LDL-receptora na površini hepatocita, što dovodi do povećanog vezanja LDL-kolesterola iz krvi i njegove povećane razgradnje. Na taj način, statini značajno smanjuju razinu ukupnog LDL-kolesterola u serumu (www.halmed.hr; Mollazadeh i sur., 2021; Francetić i sur., 2015; Sirtori, 2014).

Proveden je veliki broj istraživanja o učinkovitosti statina u različitim skupinama ljudi. Metaanaliza koja je obuhvatila 26 ispitivanja, uključujući one koja su uspoređivala različite intenzitete doziranja statina te usporedbu statina s kontrolom, pokazala je da smanjenje LDL kolesterola za 1,0 mmol/L smanjuje smrtnost od svih uzroka za 10% tijekom pet godina (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Colaboration, 2010).

Također, pokazana je logaritamska povezanost između serumske vrijednosti LDL-kolesterola i kardiovaskularnog rizika te da je ukupna korist od liječenja statinima veća kod sekundarne prevencije u odnosu na primarnu (Fabijanić, 2010).

Osim smanjenja kolesterola, statini imaju i druge mehanizme kojima ostvaruju dodatne pozitivne učinke na kardiovaskularni sustav. Ovi učinci, poznati kao pleiotropni, uključuju poboljšanje funkcije endotela, stabilizaciju aterosklerotskih plakova, inhibiciju upalnih procesa, smanjenje oksidativnog stresa i druge (Davignon, 2004).

U Republici Hrvatskoj registrirana su četiri statina: simvastatin, fluvastatin, atorvastatin i rosuvastatin. Smjernica za primjenu svih statina na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a je:

„1. Za sekundarnu prevenciju u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda, ishemični cerebralni infarkt, tranzitornu ishemičnu ataku, ultrazvučno dokazani plak na karotidi ili ultrazvučno dokazanu perifernu arterijsku okluzivnu bolest ili boluju od koronarne bolesti dokazane koronarografijom ili testom opterećenja te za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti uz vrijednosti ukupnog kolesterola iznad 5 mmol/L.

2. U primarnoj prevenciji u bolesnika kojima je, nakon tromjesečnog pridržavanja dijete, vrijednost ukupnog kolesterola iznad 7 mmol/L i to u dva laboratorijska nalaza u razmaku od tri mjeseca. Primarna prevencija bolesnika može se započeti u bolesnika mlađih od 70 godina“ (<https://hzzo.hr/>).

Značaj statina u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj jasno se vidi iz popisa 50 najkorištenijih lijekova prema definiranoj dnevnoj dozi po stanovniku u danu za 2022. godinu, koji je objavio HALMED. Na ovom popisu, atorvastatin (C10AA05) zauzima visoko drugo mjesto, dok se rosuvastatin (C10AA07) nalazi na sedmom mjestu (www.halmed.hr).

Iako svi statini djeluju putem istog mehanizma, postoje značajne razlike među njima u farmakokinetici i učinkovitosti u modificiranju lipida u serumu (Mills i sur., 2008). U Tablici 1 možemo vidjeti učinak svakog statina u svojoj maksimalnoj dozi na različite lipidne frakcije u serumu. Rosuvastatin i atorvastatin su najpotentniji u snižavanju LDL-kolesterola i triglicerida. Najveće povećanje razine HDL-kolesterola zabilježeno je kod simvastatina i rosuvastatina (Schachter, 2005).

Tablica 1. Prikaz djelotvornosti pojedinih statina u modifikaciji različitih serumskih lipida
(preuzeto i prilagođeno prema Schachter, 2005)

	Simvastatin (maksimalna doza)	Fluvastatin (maksimalna doza)	Atorvastatin (maksimalna doza)	Rosuvastatin (maksimalna doza)
Smanjenje LDL-a (%)	47	36	60	63
Povećanje HDL-a (%)	8	6	5	15
Smanjenje triglicerida (%)	18	16	28	26

^aLDL- lipoprotein niske gustoće; ^bHDL-lipoprotein visoke gustoće

U Tablici 2 prikazana su farmakokinetička svojstva statina. Apsolutna bioraspodivnost statina varira od 5% za simvastatin do 20% za rosuvastatin. Svi statini postižu maksimalnu koncentraciju u plazmi relativno brzo, unutar četiri sata. Simvastatin, fluvastatin i atorvastatin su lipofilni, dok je rosuvastatin hidrofilan, što rezultira manjim ulaskom u ekstrahepatička tkiva i boljim sigurnosnim profilom (Luvai i sur., 2012).

Poluvrijeme eliminacije se dosta razlikuje među statinima. Fluvastatin i simvastatin imaju poluvrijeme eliminacije do 3 sata, što zahtijeva njihovo uzimanje navečer kad je sinteza kolesterola najveća. S druge strane, atorvastatin i rosuvastatin imaju duže poluvrijeme eliminacije te prednost u fleksibilnosti vremena uzimanja (Nigović i sur., 2007).

Tablica 2. Farmakokinetička svojstva statina (preuzeto i prilagođeno prema Fabijanić, 2010; www.halmed.hr)

	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
Raspon doza (mg/dan)	5 - 80	20 - 80	10 - 80	10 - 40
Biodostupnost (%)	5	19-29	12-14	20
Lipofilnost	lipofilan	lipofilan	lipofilan	hidrofilan
Poluvrijeme eliminacije (h)	2-3	0,5-2,3	15-30	20,8
T _{max}	1,3-2,4	0,5-1	2-3	3
Metabolizam	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9
Eliminacija fecesom (%)	58	90	70	90
Vežanje za proteine plazme (%)	94-98	>99	80-90	88

^aT_{max}- vrijeme postizanje maksimalne koncentracije lijeka u plazmi

U Tablici 3 prikazani su statini prema terapijskoj učinkovitosti. Rosuvastatin i atorvastatin su više potentni od simvastatina, lovastatina, pravastatina i fluvastatina. Fluvastatin u dozi 40 mg/dan je najmanje potentan statin, ali u dozama od 80 mg/dan je jednako učinkovit kao i ostali statini izuzev rosuvastatina i atorvastatina. Simvastatin u dozi od 80 mg/dan se smatra visoko potentnim. Međutim rizik od razvoja miopatije veći je u bolesnika koji uzimaju simvastatin u dozi od 80 mg u usporedbi s drugim statinskim lijekovima sa sličnim učinkom na sniženje LDL

kolesterola. Stoga se liječenje simvastatinom u dozi većoj od 40 mg/dan izbjegava, osim u posebno ograničenim slučajevima (Grundy i sur., 2019).

Tablica 3. Podjela statina prema terapijskoj učinkovitosti (preuzeto i prilagođeno prema Grundy i sur., 2019)

	Niska učinkovitost	Umjerena učinkovitost	Visoka učinkovitost
Simvastatin	10 mg	20 – 40 mg	-
Fluvastatin	20 - 40 mg	40 mg dvaput dnevno (ili XL 80 mg jednom dnevno)	-
Atorvastatin	-	10 – 20 mg	40 – 80 mg
Rosuvastatin	-	5 - 10 mg	20 – 40 mg

Glavni izoenzim za metabolizam atorvastatina i simvastatina je CYP 3A4, dok se fluvastatin metabolizira pomoću CYP 2C9 (Shitara i Sugiyama, 2006). Rosuvastatin se u manjoj mjeri metabolizira (oko 10%). U njegov metabolizam najviše je uključen CYP 2C9. Statini se većinom eliminiraju putem fecesa. Svi statini su u velikoj mjeri vezani za proteine plazme pa je sistemska izloženost lijeku vrlo mala.

Kod rosuvastatina je potrebno prilagoditi dozu uslijed oštećenja bubrega. Primjena rosuvastatina je kontraindicirana kod teškog oštećenja bubrega (ClCr < 30 ml/min) u bilo kojoj dozi. Kod umjereno narušene funkcije bubrega (ClCr < 60 ml/min), preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina, dok je doza od 40 mg kontraindicirana (www.halmed.hr). Nuspojave statina rijetko se pojavljuju, najčešće zbog interakcija s drugim lijekovima. Među značajnijim nuspojavama je oštećenje skeletnih mišića. Studije pokazuju da statini negativno utječu na funkciju mitohondrija, ometaju proizvodnju energije i interferiraju s procesima razgradnje mišićnih proteina, što rezultira mišićnim tegobama (Stroes i sur., 2015). Mišićne nuspojave variraju od blagih bolova u mišićima, miopatije, ukočenosti do ozbiljne rabdomiolize koju može pratiti i akutna bubrežna insuficijencija (Francetić i sur., 2015).

Kod rabdomiolize dolazi do razgradnje skeletnih mišića i oslobađanja njihovih strukturnih komponenata u krvotok, poput kreatin kinaze (CK), mioglobina, laktat dehidrogenaze, aldolaza i elektrolita (Safitri i sur., 2021). Učestalost miopatije kod pacijenata na terapiji statinima, procijenjena iz kohortnih studija, iznosi 11 na 100 000 ispitanika, dok je incidencija rabdomiolize 3,4 na 100 000 (Law i Rudnicka, 2006). Ostale nuspojave uključuju povećanje jetrenih enzima, umor, gastrointestinalne nuspojave, nesanicu i neurokognitivne smetnje (Stroes i sur., 2015).

Prema ESC smjernicama, preporučuje se praćenje jetrenih i mišićnih enzima prije početka i tijekom terapije hipolipemicima. Prije uvođenja terapije potrebno je izmjeriti vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i kreatin kinaze (CK). Nakon 8 do 12 tjedana od početka ili od prilagodbe doze, treba se ponovno provjeriti vrijednosti ALT-a. Ako se vrijednost ALT-a poveća iznad trostruke gornje granice referentne vrijednosti, terapija se prekida i razmatra se ponovno uvođenje nakon normalizacije vrijednosti. Mjerenje vrijednosti kreatin kinaze preporučuje se ako pacijent razvije mišićne nuspojave. Ako je vrijednost CK-a jednaka ili veća od četverostruke gornje granice referentne vrijednosti, uz prisutnost mišićnih simptoma, terapija se ukida i prati se normalizacija razine CK-a prije uvođenja novih farmakoterapijskih opcija (Mach i sur., 2020).

Kako bi se izbjegao razvoj nuspojava, ali i postigla odgovarajuća doza potrebno je obratiti pozornost na interakcije statina s drugim lijekovima. Većina interakcija statina se događa u fazi metabolizma. Atorvastatin i simvastatin se metaboliziraju preko izoenzima CYP 3A4 te stoga mogu stupiti u interakcije s inhibitorima i induktorima tog izoenzima. Inhibitori CYP 3A4, poput amiodarona, ciklosporina, azolnih antifungalnih lijekova (itakonazol, flukonazol), inhibitora proteaze (ritonavir), makrolidnih antibiotika (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) mogu povećati koncentraciju atorvastatina i simvastatina u plazmi te povećati rizik od razvoja nuspojava. S druge strane, induktori CYP 3A4, kao što je rifampicin i efavirenz, mogu smanjiti koncentraciju atorvastatina i simvastatina u plazmi te potencijalno smanjiti njihovu djelotvornost. Kod fluvastatina i rosuvastatina, koji koriste metabolički put preko CYP 2C9 treba obratiti pozornost na interakcije s lijekovima koji su također supstrati tog izoenzima, poput varfarina, fenitoina, pantoprazola, amiodarona i flukonazola (www.halmed.hr; Grgurević, 2022).

1.5.2. Fibrati

U Republici Hrvatskoj iz skupine fibrata registriran je samo fenofibrat. Smjernica HZZO-a za propisivanje glasi:

„Propisuje se samo ako, nakon tri mjeseca dijete, trigliceridi u krvi nisu manji od 2 mmol/L “
(<https://hzzo.hr/>).

Mehanizam djelovanja fibrata temelji se na aktivaciji PPAR- α (receptora aktiviranih proliferatorom peroksisoma tipa α). To dovodi do smanjenja hepatičke sinteze apoproteina CIII i povećanja lipolize putem lipoprotein lipaze. Fibrati također povećavaju unos i katabolizam masnih kiselina te povećavaju sintezu apoproteina AI i AII koji su sastavni dijelovi HDL-a. Ovi mehanizmi rezultiraju smanjenjem razina VLDL-a i LDL-a te povećanjem razine HDL kolesterola (www.halmed.hr; Steals i sur., 1998). Kliničke studije su pokazale da primjena fibrata smanjuje razine triglicerida za 40-55%, ukupnog kolesterola za 20-25%, te LDL-a do 20%. Istovremeno dolazi do povećanja razine HDL-kolesterola za do 30% (www.halmed.hr; Mach i sur., 2020). Provedena je meta-analiza koja je obuhvatila pet studija te je pokazala učinkovitost fibrata u smanjenju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata s visokim razinama triglicerida i niskim HDL-kolesterolom (Bruckert i sur. 2011).

Fenofibrat je dostupan u dozama od 145 mg do maksimalno 215 mg. Također, postoji fiksna kombinacija fenofibrata sa simvastatinom, čiji su učinci komplementarni.

Prema smjernici HZZO-a, kombinacija fenofibrata i simvastatina se propisuje:

„Kao dodatna terapija dijete i tjelovježbi, odraslim bolesnicima s miješanom dislipidemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (bolesnici koji su preboljeli infarkt miokarda, ishemični cerebralni infarkt, tranzitornu ishemičnu ataku, ultrazvučno dokazani plak na karotidi ili ultrazvučno dokazanu perifernu arterijsku okluzivnu bolest ili boluju od koronarne bolesti dokazane koronarografijom ili testom opterećenja te za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti) radi smanjivanja razina triglicerida ispod 2,0 mmol/l i povećavanja razine HDL-kolesterola

iznad 1,0 mmol/l kod muškaraca i iznad 1,2 mmol/l kod žena, kada su razine LDL-kolesterola odgovarajuće kontrolirane “ (<https://hzzo.hr/>).

Istraživanja su pokazala da je kombinacija fenofibrata i statina učinkovitija u snižavanju razina triglicerida i povećanju razina HDL-kolesterola u usporedbi s monoterapijom statina (www.halmed.hr). Međutim, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje na pacijentima sa šećernom bolesti tipa 2 pokazalo je da kombinacija simvastatina i fenofibrata nije smanjila učestalost smrtnih kardiovaskularnih događaja, nefatalnog infarkta miokarda ili moždanog udara u usporedbi s pacijentima koji su bili na terapiji samo sa simvastatinom (Accord Study Group, 2010).

Metabolizam fenofibrata odvija se putem hidrolize do fenofibrične kiseline, čiji poluvijek eliminacije iznosi približno 20 sati. Eliminacija se većinom odvija putem urina (60%) te se u velikoj mjeri veže za proteine plazme. Iako se fibrati uglavnom dobro podnose, često se javljaju gastrointestinalne nuspojave (www.halmed.hr). Ostale nuspojave uključuju miopatije, povišene jetrene enzime, kolelitijazu i duboku vensku trombozu. (Davidson i sur., 2007) Važno je obratiti posebnu pažnju na interakcije fenofibrata s određenim lijekovima tijekom istovremene terapije, posebno s oralnim antikoagulansima, ciklosporinom i statinima (www.halmed.hr).

1.5.3. Ezetimib

Mehanizam djelovanja ezetimiba temelji se na inhibiciji Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) transportera koji se nalazi u crijevima. Inhibicijom NPC1L1 transportera smanjuje se unos kolesterola i fitosterola, posljedično manja količina dolazi do jetre. Kao rezultat tih procesa, dolazi do veće ekspresije LDL-receptora, koji povećano vežu LDL-kolesterol iz seruma (www.halmed.hr, Mach i sur, 2020).

Preporuka HZZO-a za propisivanje ezetimiba je:

„Za liječenje primarne hiperkolesterolemije uz statine u bolesnika s vrlo visokim ili visokim kardiovaskularnim rizikom u kojih je, na terapiju statinom, razina LDL-kolesterola \geq 2,5 mmol/L, po preporuci specijalista internista, kardiologa ili endokrinologa“ (<https://hzzo.hr/>).

Meta-analiza koja je obuhvatila osam ispitivanja s pacijentima na monoterapiji ezetimibom tijekom minimalno 12 tjedana pokazala je smanjenje LDL-kolesterola za 19%, smanjenje triglicerida za 8% te povećanje razina HDL-kolesterola za 3% (Pandor i sur., 2009). U Republici Hrvatskoj ezetimib je registriran u dozi od 10 mg. Također su dostupne fiksne kombinacije sa statinima, zbog njihovog dokazanog sinergističkog učinka.

Smjernica HZZO-a za kombinaciju ezetimiba i statina:

„Za liječenje primarne hiperkolesterolemije umjesto statina u bolesnika s vrlo visokim ili visokim kardiovaskularnim rizikom u kojih je, na terapiju statinom, razina LDL-kolesterola \geq 2,5 mmol/L, po preporuci specijalista internista, kardiologa ili endokrinologa“

[\(https://hzzo.hr/\)](https://hzzo.hr/).

Ispitivanje IMPROVE-IT (engl. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) koje je uključilo 18 144 pacijenata pokazalo je da kod kombinacije ezetimiba sa simvastatinom zabilježeno 170 manje kardiovaskularnih događaja u odnosu na monoterapiju simvastatinom (Cannon i sur., 2015). Ezetimib se brzo apsorbira i uglavnom metabolizira u glukuronid koji je farmakološki aktivan. Poluvrijeme eliminacije ezetimiba iznosi približno 22 sata, a većinom se izlučuje putem fecesa. Neki od neželjenih učinaka zabilježenih tijekom terapije ezetimibom uključuju bol u abdomenu, flatulenciju, proljev, povišene jetrene enzime i mialgiju. Ezetimib ne stupa u značajan broj interakcija s drugim lijekovima, ali je potreban dodatan oprez kod istovremene primjene s ciklosporinom (Kosoglou i sur., 2005).

1.5.4. Etilni esteri omega-3 masnih kiselina

Eioksapentaenoatna kiselina (EPA) i dokosaheksaenoatna kiselina (DHA) snižavaju razine VLDL-a, što rezultira sniženjem triglicerida u krvi (www.halmed.hr).

Preporuka HZZO-a za propisivanje etilnih estera omega-3 masnih kiselina glasi:

„Propisuje se samo ako, nakon tri mjeseca dijete, trigliceridi u krvi nisu manji od 2 mmol/L“ (<https://hzzo.hr/>).

Istraživanja su pokazala da uzimanje eikosapentaenoatne kiseline može smanjiti razine triglicerida do 45%, ovisno o dozi (Mach i sur., 2020). Iako su omega-3 masne kiseline nekada korištene u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda, Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) je objavila da nisu dovoljno učinkovite za tu indikaciju. Danas se prvenstveno koriste za liječenje hipertrigliceridemije (www.ema.europa.eu). Meta-analize nisu pokazale zadovoljavajuće učinke omega-3 masnih kiselina na smanjenje smrtnosti i rizika od kardiovaskularnih događaja (Abdelhamid i sur, 2020).

Preporučene dnevne doze omega-3 masnih kiselina kreću se od 2000 mg do 4000 mg (www.halmed.hr). Najčešći neželjeni učinci povezani su s gastrointestinalnim sustavom. Također, treba biti oprezan pri kombinaciji omega-3 masnih kiselina s oralnim antikoagulansima zbog mogućih interakcija (Mach i sur, 2020).

1.5.5. PCSK-9 inhibitori

Godine 2003. identificirana je molekula proprotein konvertaza subtilizin/keksin 9 (PCSK-9), koja je odgovorna za razgradnju LDL-receptora. Kada se molekula PCSK-9 veže za LDL receptore, dolazi do njihove lizosomalne degradacije. Smanjenjem broja LDL-receptora na membranama hepatocita, manja količina LDL-a se veže iz seruma, što rezultira povećanom koncentracijom kolesterola u cirkulaciji (Seidah, 2013). Razvoj monoklonskih protutijela usmjerenih na inhibiciju PCSK-9 molekula otvorio je nove mogućnosti za terapiju snižavanja lipida u krvi. Na Hrvatskoj registrirana su dva takva monoklonska protutijela: alirokumab i evolokumab.

HZZO je odredio kriterij za propisivanje alirokumaba i evolokumaba:

„1. Za bolesnike s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom (koji imaju 6 ili više bodova prema kriterijima za postavljanje kliničke dijagnoze porodične hiperkolesterolemije prema »Dutch Lipid Clinic Network«) bez aterosklerotske KVB kod kojih su vrijednosti LDL-K više od 5 mmol/l unatoč liječenju maksimalno podnošljivom dozom potentnog statina (rosuvastatin/ atorvastatin) i ezetimibom u dozi od 10 mg, i za bolesnike s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom, koji imaju aterosklerotsku KV bolest koji unatoč liječenju maksimalno podnošljivom dozom potentnog statina (rosuvastatina/ atorvastatina) i ezetimibom u dozi od 10 mg imaju vrijednosti LDL-K više od 2,6 mmol/l po preporuci specijalista endokrinologa, kardiologa ili internista. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove svakih 6 mjeseci kroz prvu godinu dana, a nakon toga svakih 12 mjeseci liječenja.

2. Za bolesnike s preboljenim akutnim koronarnim sindromom kod kojih su vrijednosti LDL kolesterola više od 2,6 mmol/l unatoč liječenju maksimalno podnošljivom dozom potentnog statina (rosuvastatin/ atorvastatin) i ezetimibom u dozi od 10 mg, po preporuci specijalista, kardiologa, internista ili endokrinologa. Liječenje se može započeti unutar 12 mjeseci od akutnog događaja. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove svakih 6 mjeseci kroz prvu godinu dana, a nakon toga svakih 12 mjeseci liječenja“ (<https://hzzo.hr/>).

Kako bi se dokazala dugoročna učinkovitosti sigurnost primjene alirokumaba osmišljen je ODYSSEY klinički program, koji se sastoji od 14 studija i više od 23 500 ispitanika. U okviru ovog programa, studija ODYSSEY MONO pokazala je superiornost terapije alirokumabom u odnosu na ezetimib kod pacijenata s umjerenim KV rizikom. Kod alirokumaba je zabilježeno prosječno sniženje LDL-a za 47,2% u odnosu na ezetimib koji je snizio za 15,6%. ODYSSEY LONG TERM istraživanje, koje je uključivalo 2341 pacijenta na terapiji maksimalno podnošljivom dozom statina, pokazalo je smanjenje koncentracije LDL-a za 62% kod pacijenata kojima je dodan alirokumab, u usporedbi s placebom gdje je zabilježeno povećanje LDL-a za 0,8%. Studija je također pokazala dugotrajan učinak alirokumaba budući da su rezultati potrajali tijekom 78 tjedana (Parčina, 2019; Roth, 2015). Alirokumab je također, pokazao zadovoljavajuće rezultate u smanjenju KV ishoda. U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom istraživanju ODYSSEY OUTCOMES, koje je uključivalo pacijente s

akutnim koronarnim sindromom koji su već bili na terapiji statinima, dodavanje alirokumaba rezultiralo je manjim brojem KV događaja u usporedbi s placebom (Schwartz i sur, 2018). Evolokumab je procijenjen u PROFICIO (engl. *Program to reduce LDL-C and cardiovascular outcomes following inhibition of PCSK-9 in different populations*) programu koje je uključivalo 32 klinička ispitivanja s otprilike 38700 ispitanika. Randomizirano kliničko ispitivanju LAPLACE-2 pokazalo je da evolokumab dodan statinima umjerenog ili visokog intenziteta dodatno smanjuje početne vrijednosti LDL-kolesterola, triglicerida i ukupnog kolesterola (Parčina, 2019; Robinson i sur., 2014) U ispitivanju FOURIER, dodavanje evolokumaba statinskoj terapiji rezultiralo je smanjenjem LDL-a za 59% u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s placebom. Također, dokazana je smanjena učestalost KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara kod pacijenata koji su primali evolokumab u odnosu na placebo (Sabatine i sur., 2017). Evolokumab i alirokumab se primjenjuju subkutano svaka 2 tjedna ili jednom mjesečno. Ne ulaze u interakcije s drugim lijekovima. Terapija PCSK-9 inhibitorima se općenito dobro podnosi. Neke od prijavljene nuspojave uključuju reakcije na mjestu injiciranja, stanje slično gripi te mialgiju (Gürgöze i sur., 2019).

1.5.6. Inklisiran

Inklisiran je mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (engl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) čije djelovanje se temelji na razgradnji mRNA za proprotein konvertazu subtilizin/keksin 9. Dolazi do smanjena lizosomalne razgradnje LDL-receptora i povećane ekspresije LDL-receptora na membranama hepatocita. Kao rezultat toga više LDL-a se veže čime se smanjuje njegova koncentracija u cirkulaciji (www.ema.europa.eu). Smjernica HZZOa za primjenu jednaka je kao i kod alirokumaba i evolokumaba (<https://hzzo.hr/>). Provedena su dva ispitivanja, kontrolirana placebom, ORINON 10 i ORION 11, koji su uzeli u obzir pacijente s aterosklerotskom KV bolesti i ekvivalentima rizika za aterosklerotsku KV koji nisu postigli zadovoljavajuće sniženje LDL-a unatoč terapiji statinima. Inklisiran je primijenjen supkutanom injekcijom 1. dana, 90. dana, a zatim svakih 6 mjeseci tijekom sljedećih 540 dana. Na 510. dan ispitivanja zabilježeno je sniženje LDL-a za 52% u ispitivanju ORION 10 i 50% u ispitivanju

ORION 11, u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom (Ray i sur., 2020). Nije još utvrđeno ima li inkulisiran utjecaj na KV morbiditet i smrtnost. Pozitivne strane inkulisirana uključuju rijetku primjenu i ne stupanje u interakcije s drugim lijekovima. Nadalje, jedine prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene (www.ema.europa.eu).

1.6. Strategija upravljanja visokim serumskim vrijednostima lipida

Prije započinjanja terapije hipolipemicima, nužno je isključiti mogućnost da prekomjerno povišeni lipidi nisu posljedica nekog drugog stanja, poput alkoholizma ili terapije kortikosteroidima. Najnovije ESC smjernice ističu važnost postepenog pristupa liječenju. Prvi korak uključuje inicijalno tretiranje rizičnih čimbenika, dok se u drugom koraku intenzivira terapija kako bi se postigle ciljne vrijednosti lipida (Visseren i sur., 2021). Iznimno kod pacijenata s vrlo visokim rizikom, može se odmah ciljati postizanje najnižih ciljnih vrijednosti. Promjene životnih navika preporučuju se svim pacijentima. To uključuje promjenu prehrambenih navika, smanjenje tjelesne težine, redovitu tjelesnu aktivnost, prestanak pušenja i ograničeno konzumiranje alkohola (Janse, 2018; Maeda i sur., 2003; Rimm i sur., 1999). Općenito, za osobe s niskim i umjerenim kardiovaskularnim rizikom, terapija rizičnih čimbenika nije indicirana. Kod osoba s visokim kardiovaskularnim rizikom, terapiju je potrebno razmotriti, dok se za osobe koje spadaju u kategoriju vrlo visokog rizika, terapija rizičnih čimbenika preporučuje kao obavezna (Visseren i sur., 2021). Prva linija liječenja uključuje primjenu statina u najvećoj podnošljivoj dozi potrebnoj za postizanje ciljnih vrijednosti kolesterola. Istraživanja su pokazala da intenzivniji režimi liječenja statinima značajno smanjuju smrtnu i druge kardiovaskularne događaje (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Colaboration, 2010). Ako maksimalna doza statina ne dovede do postizanja ciljnih vrijednosti, dodaje se ezetimib. Kombinacijom statina i ezetimiba postiže se dodatno sniženje LDL-kolesterola te poboljšava kardiovaskularne ishode (Cannon i sur., 2015). Za primarnu prevenciju kod osoba s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom i za sekundarnu prevenciju pacijenata, ako ciljne vrijednosti nisu postignute kombinacijom statina u najvećoj podnošljivoj dozi s ezetimibom, preporučuje se uvođenje PCSK-9 inhibitora u terapiju.

U slučaju da se terapija statinima ne podnosi, najčešće zbog mišićnih nuspojava, preporučuje se primjena drugih hipolipemika. Prvi izbor je ezetimib, koji u monoterapiju smanjuje vrijednost LDL-kolesterola za 20% i obično se dobro podnosi (Alonso i sur., 2019). Osim ezetimiba, može se razmotriti i dodavanje PCSK-9 inhibitora kao dodatne terapijske opcije (Khan i sur., 2022).

1.6.1. Protokol praćenja terapije

Prije početka terapije snižavanja serumskih lipida, potrebno je izmjeriti lipide najmanje dva puta u razmaku od jednog do 12 tjedana, osim u slučajevima kada je hitno započeti terapiju.

Nakon 4 do 12 tjedana od početka terapije te nakon svake prilagodbe terapije, također je potrebno provjeriti lipidni status. Kada se postignu ciljne vrijednosti lipida terapijom, preporučuje se minimalno jednom godišnje kontrolirati stanje (Mach i sur., 2020).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kardiovaskularne bolesti trenutno se smatraju odgovornima za većinu morbiditeta i mortaliteta u svijetu, pa tako i u Republici Hrvatskoj (www.hzjz.hr). Glavni uzrok kardiovaskularnih bolesti je ateroskleroza koja se povezuje s visokim koncentracijama LDL-kolesterola u cirkulaciji (Barquera i sur., 2015). Budući da se smanjenjem serumskih vrijednosti LDL-a izravno smanjuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, tu ključnu ulogu imaju lijekovi koji snižavaju lipide (Fabijanić, 2010). Odgovarajuća terapija propisuje se na temelju podataka o kardiovaskularnom riziku i lipidnom statusu pacijenta, među kojima se LDL-kolesterol smatra najboljim pokazateljem. Prema najnovijim ESC smjernicama iz 2021. godine, kardiovaskularni rizik se određuje pomoću algoritama SCORE2 i SCORE2-OP. Na temelju izračunatog rizika postavljaju se ciljne vrijednosti LDL-kolesterola koje se nastoji postići farmakoterapijom.

U terapiji se koriste različiti lijekovi uključujući statine, ezetimib, fibrate, omega-3 masne kiseline, a u novije vrijeme i PCSK-9 inhibitore.

Osnovni cilj ovog rada je analizirati terapiju hipolipemicima kod kardioloških pacijenata pri prijemu u bolnicu primjenom NMMP (Najbolja moguća medikacijska povijest). Dobiveni podaci dati će vrijedne podatke o terapiji hipolipemicima kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima te ukazati na mogućnosti optimizacije terapije u cilju prevencije kardiovaskularnih događaja.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Sudionici ispitivanja

U istraživanje su uključeni pacijenti zaprimljeni u Kliničku bolnicu Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, u razdoblju od rujna 2023. do siječnja 2024. godine. Svi pacijenti potpisali su informirani pristanak prije prikupljanja podataka.

3.1.1. Kriterij uključivanja i isključivanja

Kriterij za sudjelovanje u istraživanju bio je utvrđen najmanje jedan lijek za snižavanje razine lipida u NMMP pri prijemu u bolnicu.

U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti kod kojih zbog kliničkog stanja nije bilo moguće prikupiti NMMP.

3.2. Postupak provođenja istraživanja

Prilikom prijema pacijenata, klinički farmaceuti su obavili razgovor s pacijentima i prikupljali podatke za najbolju moguću medikacijsku povijest (NMMP). Standardizirani obrasci za prikupljanje NMMP-a uključivali su podatke o spolu, dobi, tjelesnoj težini, tjelesnoj visini, razlogu primitka u bolnicu, prethodnim hospitalizacijama, ostalim komorbiditetima koje pacijent ima, propisanim lijekovima koje je pacijent uzimao prije dolaska u bolnicu, uključujući dozu i interval primjene lijekova. Također su ispitane i životne navike pacijenata (konzumiranje alkohola, cigareta i droge) te potencijalne nuspojave i alergije na lijekove. Podaci o bubrežnoj funkciji, vrijednostima LDL-kolesterola pri prijemu dokumentirani su putem BIS-a (Bolnički informacijski sustav). Korištenjem programa Lexicomp® utvrđene su interakcije lijekova koje se klasificiraju prema stupnju ozbiljnosti (A,B,C,D i X). Zabilježene su samo interakcije C stupnja, koje zahtijevaju posebno praćenje pacijenta tijekom liječenja, D stupnja kod kojih se

preporučuje promjena terapije uz procjenu koristi i rizika te interakcije X stupnja kod kojih je liječenje kontraindicirano (www.uptodate.com).

3.3. Statistička analiza

Obradom podataka u Microsoft Excelu dobiveni su podaci o demografskim i kliničkim karakteristikama sudionika, učestalosti pojedinih komorbiditeta prema MKB-10 klasifikaciji, terapijskim skupinama i podskupinama lijekova prema ATK klasifikaciji. Prikazani su podaci o učestalosti pojedinog kardiovaskularnog rizika, distribuciji LDL vrijednosti i primjeni hipolipemika u terapiji. Za statističku obradu korištene su standardne deskriptivne statističke metode, a rezultati su izraženi u obliku udjela ili postotaka, medijana i interkvartilnih raspona.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. Demografske i kliničke karakteristike sudionika

U istraživanju je sudjelovalo 88 ispitanika koji su zaprimljeni na Zavod za bolesti srca i krvnih žila Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Tablica 4 prikazuje demografske i kliničke karakteristike sudionika istraživanja. Medijan dobi je 69 godina s interkvartilnim rasponom (IQR) od 25 do 91 godina. Najveći broj sudionika, njih 46, pripada dobnoj skupini od 47 do 69 godina, dok 39 sudionika imaju 70 ili više godina. Najmanje zastupljena dobna skupina je ona između 25 i 46 godina, s ukupno 3 sudionika. Muškarci čine većinu sudionika sa 62,5 %. Indeks tjelesne mase (engl. *body mass indeks*, BMI) ima medijan od 28,57 kg/m², s interkvartilnim rasponom od 17,65 do 40,40 kg/m². Medijan vrijednosti LDL kolesterola svih ispitanika je 2 mmol/L s rasponom od najmanje vrijednosti od 0,8 mmol/L do najveće od 6,2 mmol/L. Prema KDIGO klasifikaciji, pacijenti su podijeljeni u sljedeće skupine: 17,01% pacijenata ima normalnu ili visoku funkciju bubrega (G1), 47,73% pacijenata ima blago sniženu funkciju (G2), 20,45% pacijenata blago do umjereno sniženu funkciju (G3a) te 10,23% pacijenata ima umjereno do izrazito sniženu funkciju (G3b). Izrazito sniženu funkciju bubrega (G4) ima 2,27% pacijenata te je isti postotak pacijenata u stadiju zatajenja bubrega (G5). Broj dijagnoza, koje pacijenti imaju, ima medijan od 8, s interkvartilnim rasponom od 3 do 16. Medijan broja propisanih lijekova (NMMP) iznosi 10, a značajan udio pacijenata, njih čak 54,55 % ima propisano 10 ili više lijekova (NMMP).

Tablica 4. Demografske i kliničke karakteristike sudionika

Obilježje	Uzorak (N=88)
Dob, godine, medijan (IQR)	69 (25 - 91)
25-46	3
47-69	46
≥ 70	39
Spol	
Muškarci, n (%)	55 (62,5)
Tjelesna težina, kg, medijan (IQR)	81 (51 - 122)
Tjelesna visina, cm, medijan (IQR)	172 (150 - 186)
BMI (kg/m ²), medijan (IQR)	28,57 (17,65 - 40,40)
LDL-kolesterol (mmol/L), medijan (IQR)	2 (0,8 - 6,2)
Kreatinin u serumu (μmol/L), medijan (IQR)	89,0 (14,4 - 368)
CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	68,2 (11,4 - 128,5)
eGFR stadij (KDIGO klasifikacija), n (%)	
G1 Normalna ili visoka	15 (17,01)
G2 Blago snižena	42 (47,73)
G3a Blago do umjereno snižena	18 (20,45)
G3b Umjereno do izrazito snižena	9 (10,23)
G4 Izrazito snižena	2 (2,27)
G5 Zatajenje bubrega	2 (2,27)
Prijem u bolnicu, n (%)	
Hitni	20 (22,72)
Naručeni	68 (77,27)

Prethodna hospitalizacija, n (%)	49 (55,68)
Broj dijagnoza, medijan (IQR)	8 (3 - 16)
Broj propisanih lijekova (NMMP), medijan (IQR)	10 (2 - 19)
Propisani lijekovi (NMMP), broj pacijenata (%)	
Primjena manjeg broja lijekova (<5 lijekova)	6 (6,82)
Politerapija (5-9 lijekova)	34 (38,64)
Pretjerana politerapija (≥ 10 lijekova)	48 (54,55)

^a IQR - interkvartilni raspon; ^b BMI - Body Mass Index; ^c LDL - lipoprotein niske gustoće ^dCKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ^e eGFR - estimated glomerular filtration rate; ^fKDIGO-Kidney Disease:Improving Global Outcomes; ^g NMMP – Najbolja moguća medikacijska povijest.

Tablica 5 prikazuje dijagnoze sudionika prema MKB-10 klasifikaciji i učestalost pojedinih dijagnoza. Najzastupljenije su bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (I00-I99), koje čine 47,11 % od ukupnog broja utvrđenih dijagnoza. Nakon toga slijede endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti (E00-E90) s udjelom od 16,67 % i čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama (Z00-Z99) s udjelom od 13,25 %.

Tablica 5. Prikaz svih dijagnoza prema MKB-10 klasifikaciji

Komorbiditeti (MKB)	N (%)
A00-B99 Određene infekcijske i parazitske bolesti	9 (1,18)
C00-D48 Neoplazme	9 (1,18)
D50-D89 Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	18 (2,36)
E00-E90 Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti	127 (16,67)
F00-F99 Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	7 (0,01)
G00-G99 Bolesti živčanog sustava	2 (0,002)
H60-H95 Bolesti uha i mastoidnih procesa	1 (0,001)
I00-I99 Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	359 (47,11)
J00-J99 Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	20 (2,57)
K00-K93 Bolesti probavnog sustava	20 (2,62)
L00-L99 Bolesti kože i potkožnog tkiva	6 (0,01)

M00-M99 Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	12 (1,57)
N00-N99 Bolesti genitalno-urinarnog sustava	23 (3,02)
Q00-Q99 Prirođene malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti	1 (0,001)
R00-R99 Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	11 (1,44)
S00-T98 Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	10 (1,31)
V01-Y98 Vanjski uzroci pobola i smrtnosti	27 (3,54)
Z00-Z99 Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama	101 (13,25)

^aMKB - međunarodna klasifikacija bolesti

Najčešći komorbiditeti prikazani su u Tablici 6. Među sudionicima istraživanja, najčešća dijagnoza prema MKB-10 klasifikaciji je esencijalna (primarna) hipertenzija, koja je prisutna kod 92,45% ispitanika. Prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka (implantata) i presađenih dijelova zabilježena je kod 88,64% ispitanika. Poremećaj metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije ima njih 72,73%, dok 60,23% sudionika boluje od kronične ishemijske bolesti srca.

Tablica 6. Prikaz deset najčešćih dijagnoza prema MKB-10 klasifikaciji

Najčešće komorbiditeti (MKB)	Ukupan broj ispitanika (%)
I10 Esencijalna (primarna) hipertenzija	81 (92,45)
Z95 Prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka (implantata) i presađenih dijelova	78 (88,64)
E78 Poremećaji metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije	64 (72,73)
I25 Kronična ishemijska bolest srca	53 (60,23)
I48 Fibrilacija atrijska i undulacija	29 (32,95)
I50 Insuficijencija srca	26 (29,55)
E11 Dijabetes melitus neovisan o inzulinu	25 (28,41)
I35 Aortna stenoza	25 (28,41)
I34 Mitralna insuficijencija	19 (21,59)
N18 Kronično bubrežno zatajenje (insuficijencija)	11 (12,5)

^aMKB - međunarodna klasifikacija bolesti

Tablica 7 prikazuje najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova koje su pacijenti uzimali prije prijema u bolnicu, razvrstane prema ATK klasifikaciji. Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (skupina C) čine 49,61% ukupnog broja lijekova. Unutar te skupine, najzastupljeniji su pripravci koji modificiraju lipide s udjelom od 10,99%, diuretici s udjelom

od 9,99% te pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav s udjelom od 8,32%. Druga najzastupljenija skupina su lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (skupina A), koji čine 18,42% ukupnog broja propisanih lijekova. U toj skupini, najzastupljeniji su pripravci za liječenje šećerne bolesti s udjelom od 9,66%.

U tablici 8 prikazano je deset najčešćih lijekova utvrđenih u NMMP. Pet najzastupljenijih lijekova pri prijemu pacijenata u bolnicu su atorvastatin, bisoprolol, pantoprazol, amlodipin i furosemid.

Tablica 7. Prikaz najčešćih skupina i terapijskih podskupina lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova (NMMP)

Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova (NMMP)	N (%)
C Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	447 (49,61)
C10 Pripravci koji modificiraju lipide	99 (10,99)
C03 Diuretici	90 (9,99)
C09 Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	75 (8,32)
C07 Blokatori beta-adrenergičkih receptora	67 (7,44)
C08 Blokatori kalcijevih kanala	48 (5,33)
C01 Pripravci koji djeluju na srce	46 (5,11)
C02 Antihipertenzivi	17 (1,89)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	166 (18,42)
A10 Pripravci za liječenje šećerne bolesti	87 (9,66)
A02 Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku	52 (5,77)
A12 Minerali	18 (2,0)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	76 (8,44)
B01 Antitrombotici	71 (7,88)

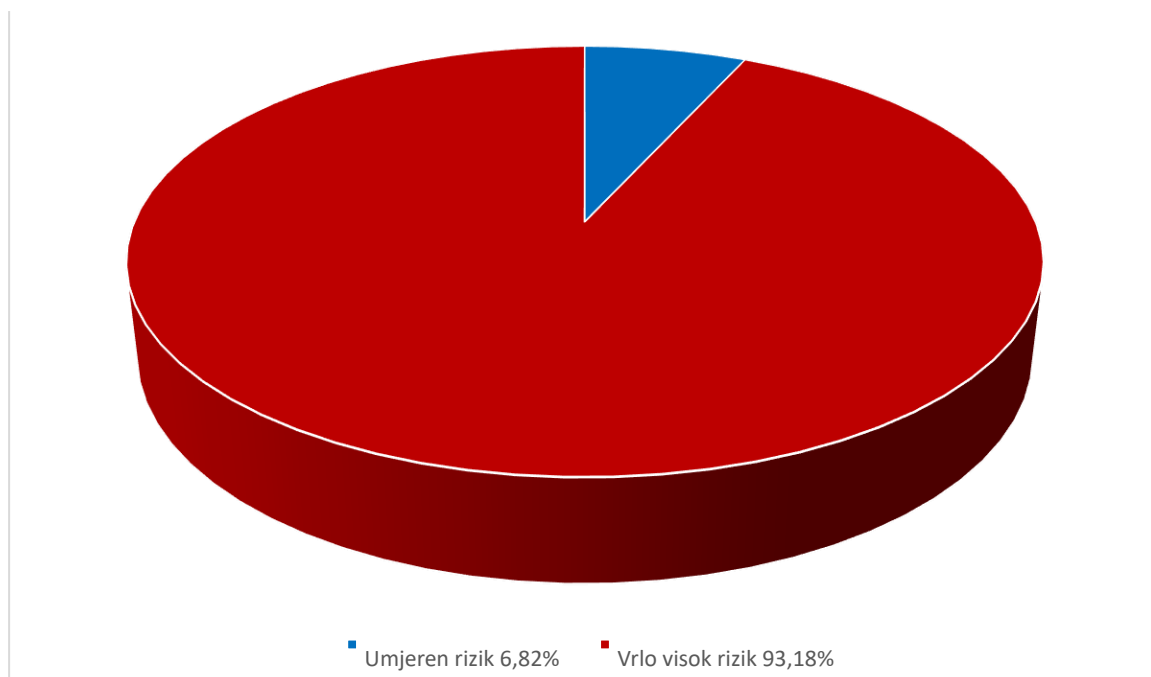
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	64 (7,1)
N05 Psiholeptici	32 (3,55)
N02 Analgetici	21 (2,33)
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	29 (3,22)
R03 Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva	24 (2,66)

^aATK - anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova; ^b NMMP – Najbolja moguća medikacijska povijest.

Tablica 8. Prikaz deset najčešćih lijekova u NMMP i njihovog udjela u ukupnom broju lijekova

ATK	Lijek	N(%)
C10AA05	Atorvastatin	68 (7,55)
C07AB07	Bisoprolol	44 (4,88)
A02BC02	Pantoprazol	43 (4,77)
C08CA01	Amlodipin	40 (4,44)
C03CA01	Furosemid	36 (4,0)
C09AA04	Perindopril	33 (4,05)
B01AC06	Acetilsalicilna kiselina	30 (3,66)
C03BA11	Indapamid	25 (2,77)
A10BA02	Metformin	25 (2,77)
C03DA04	Eplerenon	21 (2,33)

^aATK - anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova



Slika 1. Prikaz udjela bolesnika s određenim kardiovaskularnim rizikom

Slika 1 prikazuje podjelu bolesnika prema skupinama kardiovaskularnog rizika. Značajan dio pacijenata automatski je kategoriziran u skupinu vrlo visokog rizika na temelju prisutnih dijagnoza. Za preostale bolesnike ukupni kardiovaskularni rizik procijenjen je primjenom algoritama SCORE2 i SCORE2-OP (Visseren i sur. 2021). Rezultati pokazuju da je 6,82% ispitanika u skupini umjerenog rizika, dok čak 93,18% ispitanika spada u kategoriju vrlo visokog kardiovaskularnog rizika.

Tablica 9. Prikaz broja ispitanika i postignutih ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola pri prijemu u bolnicu u odnosu na utvrđenu hipolipemijsku terapiju i kardiovaskularni rizik

	Zadovoljavajući LDL (%)	Nezadovoljavajući LDL (%)
Svi ispitanici	21 (23,86)	67 (76,14)
Umjereni rizik	3 (50,0)	3 (50,0)
Vrlo visoki rizik	18 (21,95)	64 (78,05)

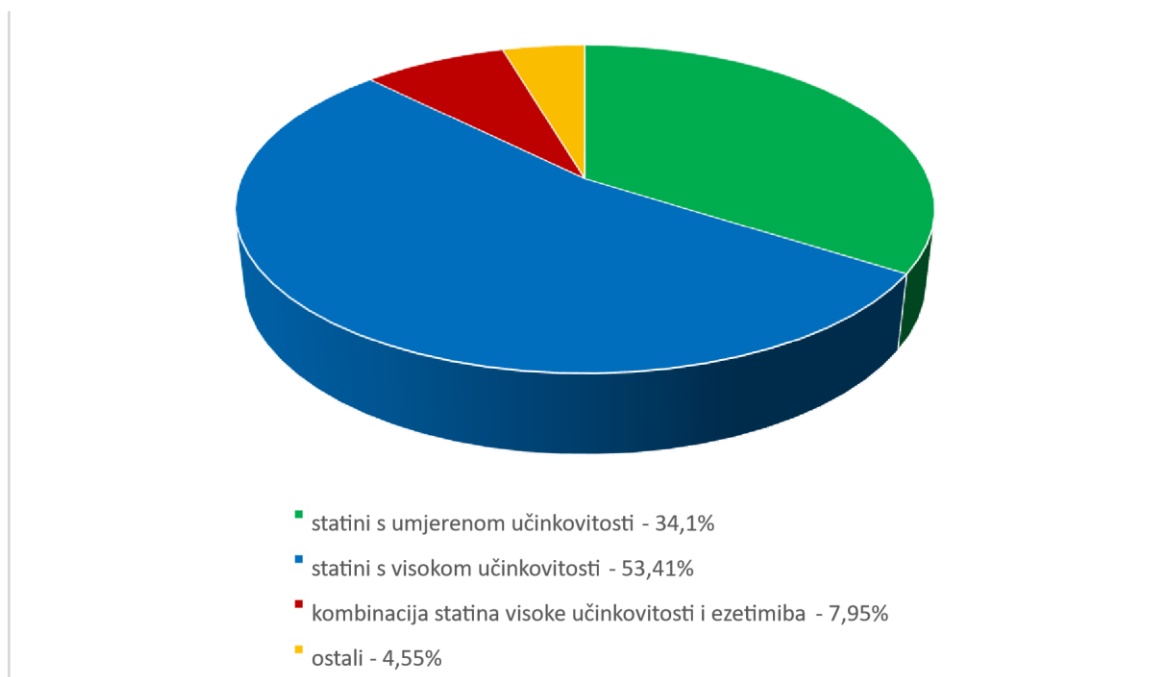
^a LDL - lipoprotein niske gustoće

Pri prijemu u bolnicu 23,86% ispitanika imalo je zadovoljavajuće LDL vrijednosti u odnosu na svoj kardiovaskularni rizik. Od ispitanika umjerenog rizika 50,0% imalo je uredne LDL vrijednosti, dok je među ispitanicima vrlo visokog rizika samo 21,95% zadovoljilo ciljne vrijednosti.

Tablica 10. Prikaz vrijednosti LDL-kolesterola s obzirom na kardiovaskularni rizik

KV rizik	LDL kolesterol, mmol/L, medijan (IQR)
Umjeren KV rizik	2,7 (1,5-6,2)
Vrlo visok KV rizik	2,0 (0,8-4,0)

^a LDL - lipoprotein niske gustoće; ^b KV - kardiovaskularni



Slika 2. Prikaz učestalosti propisanih skupina hipolipemika utvrđenih primjenom NMMP. Najveći udio pacijenata, 53,41%, imao je propisanu terapiju statinima visoke učinkovitosti. Atorvastatin je bio najčešće propisivan, s ukupno 60 ispitanika koji su ga imali propisanim u monoterapiji pri prijemu. Od toga broja, 20 ispitanika je imalo propisanu maksimalnu dozu od 80 mg atorvastatina. Na drugom mjestu po učestalosti je rosuvastatin, kojeg je uzimalo 12 ispitanika u monoterapiji prije prijema u bolnicu.

Tablica 11. Prikaz učestalosti pojedinih hipolipemika i njihovih doza u NMMP

ATK	Lijek/ovi	Ukupan broj ispitanika (%)
C10AA05	Atorvastatin	60 (68,18)
	10 mg	4 (4,55)
	20 mg	14 (15,91)
	40 mg	21 (23,87)
	60 mg	1 (1,14)
	80 mg	20 (22,73)

C10AA07	Rosuvastatin	12 (13,64)
	10 mg	7 (7,95)
	20 mg	2 (2,27)
	30 mg	1 (1,14)
	40 mg	2 (2,27)
C10BA05	Atorvastatin/ezetimib	4 (4,55)
	40 mg/10 mg	2 (2,27)
	80 mg/10 mg	2 (2,27)
C10BA06	Rosuvastatin/ezetimib	3 (3,41)
	20 mg/10 mg	2 (2,27)
	40 mg/10 mg	1 (1,14)
C10AA01	Simvastatin	3 (3,41)
	20 mg	2 (2,27)
	40 mg	1 (1,14)
C10AA04	Fluvastatin	2 (2,27)
	80 mg	2 (2,27)
C10AX09	Ezetimib	1 (1,14)
	10 mg	1 (1,14)
C10AA05, C10AB05	Atorvastatin, Fenofibrat	1 (1,14)
	20 mg, 160 mg	1 (1,14)
C10BA04	Simvastatin/fenofibrat	1 (1,14)
	20 mg/145 mg	1 (1,14)
C10AX06	Rosuvastatin/ester omega-3 masnih kiselina	1 (1,14)
	20 mg/1000 mg	1 (1,14)

^aATK - anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

Tablica 12. Prikaz broja ispitanika sa zadovoljavajućim LDL vrijednostima prema skupini propisanih hipolipemika pri prijemu u bolnicu

	Zadovoljavajući LDL (%)	Nezadovoljavajući LDL (%)
Svi hipolipemici	21 (23,86)	67 (76,14)
Statini umjerene učinkovitosti	5 (16,67)	25 (83,33)
Statini visoke učinkovitosti	10 (21,28)	37 (78,72)
Kombinacija ezetimiba i statina	5 (71,43)	2 (28,57)
Ostali hipolipemici	1 (25,0)	3 (75,0)

^a LDL - lipoprotein niske gustoće

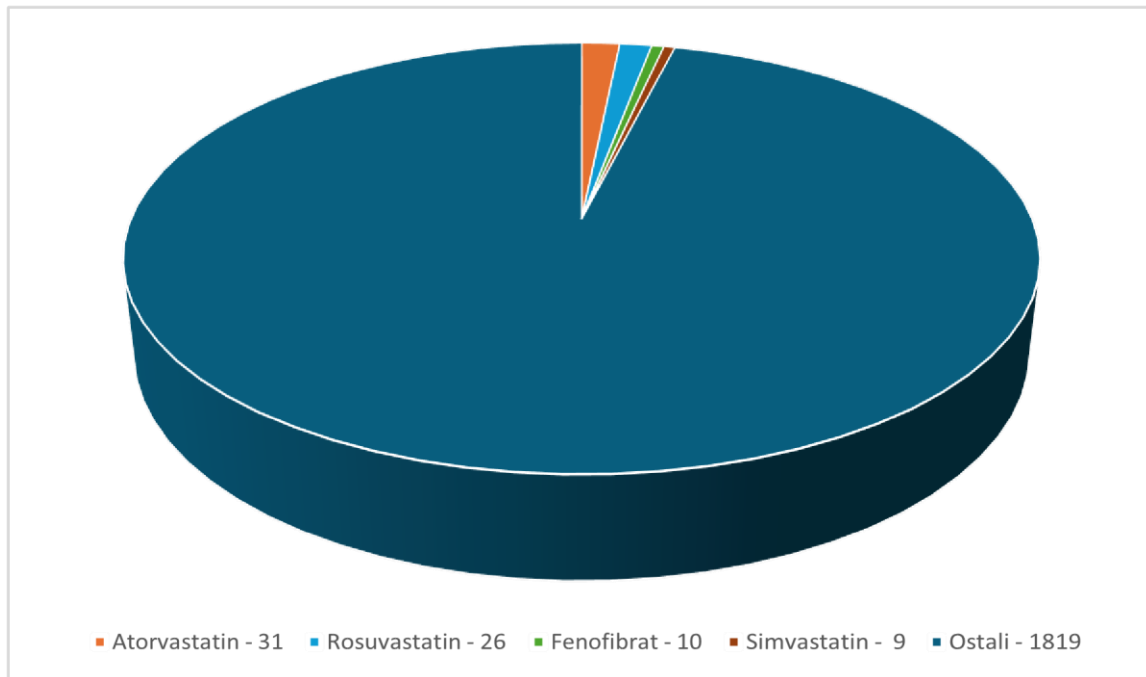
Udio pacijenata sa zadovoljavajućim LDL vrijednostima, koji su imali propisan hipolipemik u NMMP, iznosi 23,86%. Najbolje rezultate postigli su pacijenti na kombinaciji ezetimiba i statina, od kojih je 71,43% imalo uredne LDL vrijednosti, s medijanom LDL vrijednosti od 1,4 mmol/L. Za usporedbu, pacijenti na terapiji monoterapiji statina, imali su medijan LDL-a od 2,1 mmol/L.

Tablica 13. Prikaz vrijednosti LDL-kolesterola pri prijemu u bolnicu s obzirom na primjenu određene skupine hipolipemika

	LDL kolesterol, mmol/L, medijan (IQR)
Svi statini	2,1 (0,8-6,2)
Statini umjerene učinkovitosti	2,0 (0,8-4,0)
Statini visoke učinkovitosti	2,1 (1,0-6,2)
Kombinacija statina i ezetimiba	1,4 (0,8-3,6)
Ostali hipolipemici	1,65 (1,1-3,6)

^aLDL - lipoprotein niske gustoće; ^b IQR - interkvartilni raspon

Slika 3 prikazuje zastupljenost pojedinih hipolipemika u ukupnom broju potencijalnih interakcija lijekova C stupnja kliničke značajnosti utvrđenih primjenom NMMP. Ukupan broj interakcija C stupnja iznosi 1895, od kojih 76 uključuje hipolipemike. Od hipolipemika najčešće je atorvastatin (n=31) sudjelovao u interakcijama C stupnja.



Slika 3. Prikaz zastupljenosti hipolipemika u klinički značajnim interakcijama C stupnja

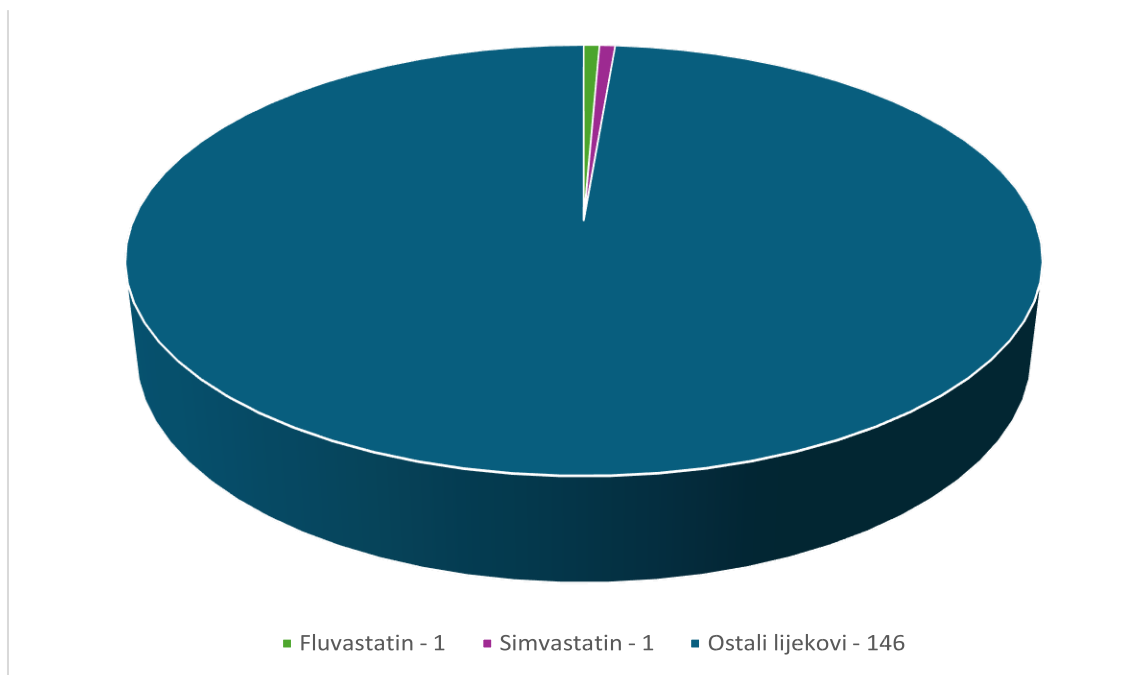
U Tablici 14 prikazane su potencijalne interakcije lijekova C stupnja kliničke značajnosti. Najčešća interakcija C stupnja s hipolipemicima bila je između atorvastatina i midazolama.

Tablica 14. Potencijalne klinički značajne interakcije C stupnja kod hipolipemika

Lijek interaktant (hipolipemik)	Lijek interaktant	Ukupan broj interakcija
Atorvastatin	Midazolam	23

Rosuvastatin	Klopidogrel	13
Rosuvastatin	Varfarin	12
Fenofibrat	Gliklazid	8
Simvastatin	Varfarin	8
Atorvastatin	Sakubitril/ valsartan	2
Atorvastatin	Sitagliptin	2
Rosuvastatin	Dronedaron	2
Atorvastatin	Fenofibrat	2
Fenofibrat	Simvastatin	2
Atorvastatin	Amiodaron	1
Atorvastatin	Tikagrelor	1

Slika 4 prikazuje zastupljenost pojedinih hipolipemika u ukupnom broju potencijalnih interakcija lijekova D stupnja kliničke značajnosti utvrđenih primjenom NMMP. Ukupan broj interakcija D stupnja iznosi 148, od kojih su 2 uključivale hipolipemike, fluvastatin i simvastatin.



Slika 4. Prikaz zastupljenosti hipolipemika u klinički značajnim interakcijama D stupnja

Potencijalne klinički značajne interakcije D stupnja prikazane su u Tablici 15. Ukupan broj potencijalnih klinički značajnih interakcija X stupnja je bio 16. Nije utvrđena nijedna X interakcija koja uključuje hipolipemike.

Tablica 15. Potencijalne klinički značajne interakcije D stupnja kod hipolipemika

Lijek interaktant (hipolipemik)	Lijek interaktant	Ukupan broj interakcija
Fluvastatin	Ciklosporin	1
Simvastatin	Amlodipin	1

5. RASPRAVA

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok pobola i smrtnosti u svijetu. Najčešći uzrok nastanka kardiovaskularnih bolesti je pojava ateroskleroze. Hiperkolesterolemija je izravno uključena u etiopatogenezu ateroskleroze. Utvrđivanje standardnog lipidnog profila ima značajan doprinos u procjeni rizika za pojavu kardioloških bolesti. Primjenom hipolipemika nastoje se postići ciljne vrijednosti LDL-kolesterola. Ovo istraživanje daje uvid o terapiji hipolipemicima kod kardioloških pacijenata. U istraživanje je bilo uključeno 88 ispitanika. Medijan broja dijagnoza iznosio je 8, od čega su 47,11% bile bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava. Ukupno 92,45% ispitanika imalo je dijagnosticiranu esencijalnu (primarnu) hipertenziju, dok je kod 88,64% ispitanika zabilježena prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka (implantata) i presađenih dijelova. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, kardiovaskularne bolesti su u 2019. godini bile glavni uzrok hospitalizacija u Republici Hrvatskoj, s ukupno 83 719 zabilježenih slučajeva. Najzastupljenije dijagnoze među njima bile su akutni infarkt miokarda (I21) s udjelom od 11,8%, cerebralni infarkt (I63) s udjelom od 11,3% te angina pectoris (I20) s udjelom od 10,0% (www.hzjz.hr).

Ključnu ulogu u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja imaju sustavi za procjenu kardiovaskularnih rizika (van Trier i sur., 2024). Prema ESC smjernicama iz 2021. godine, preporučuju se SCORE2 i SCORE2-OP sustavi, koje uzimaju u obzir informacije o spolu, dobi, sistoličkom krvnom tlaku, non-HDL kolesterolu i pušenju (Visseren i sur., 2021). U ovom istraživanju 93,18% ispitanika je svrstano u skupinu vrlo visokog rizika te 6,82% u skupinu umjerenog rizika. Dokazano je da se apsolutnim smanjenjem vrijednosti LDL-kolesterola proporcionalno smanjuje i aterosklerotski kardiovaskularni rizik. Stoga su određene ciljne vrijednosti LDL-a, koje prema zadnjim smjernicama iznose 1,4 mmol/L za vrlo visoki rizik, 1,8 mmol/L za visoki rizik, 2,6 mmol/L za umjereni rizik te 3,0 mmol/L za nizak kardiovaskularni rizik (Mach i sur., 2020). U ovom istraživanju, 23,86% pacijenata zaprimljena u bolnicu imala su zadovoljavajuće LDL vrijednosti. Od toga, 21,95% pacijenata vrlo visokog rizika imalo je zadovoljavajući LDL pri prijemu, dok je 50% pacijenata umjerenog rizika imala ciljne vrijednosti LDL-a. Ovi rezultati se otprilike poklapaju s rezultatima iz DA VINCI studije koja je uključila 5888 pacijenata primarne i sekundarne prevencije koji su primali hipolipemike. U toj studiji, 51,75% pacijenata je bilo vrlo visokog rizika, 14,42% visokog rizika, 29,64%

umjerenog rizika, te 4,48% niskog KV rizika. Ukupno 33% pacijenata imalo je zadovoljavajuće LDL vrijednosti, s time da je samo 18% pacijenata vrlo visokog rizika imalo ciljni LDL. Kod pacijenata umjerenog rizika, njih 60% je imalo zadovoljavajući LDL (Ray i sur., 2021).

Možemo zaključiti da postoji niska stopa postizanja ciljnih vrijednosti LDL-a čak i kod pacijenata s visokim ili vrlo visokim rizikom (Mostaza i Escobar, 2024). Smanjenje LDL kolesterola na ciljne vrijednosti koje preporučuju smjernice ključno je za smanjenje rizika od kardiovaskularnih komplikacija.

U ovom istraživanju pri prijemu pacijenata, 34,1% ih je liječeno statinima umjerene učinkovitosti, 53,41% pacijenata statinima visoke učinkovitosti, dok je kombinacijom statina visoke učinkovitosti i ezetimiba liječeno 7,95% pacijenata. Ostalih 4,55% liječeno je monoterapijom ezetimiba ili kombinacijom statina i fibrata te statina i estera omega-3 masnih kiselina. Terapija PCSK-9 inhibitorima nije zabilježena. U DA VINCI studiji, 51,8% pacijenata bilo je liječeno umjerenom učinkovitim statinima, 27,6% visoko intenzivnim statinom, 9,2% kombinacijom s ezetimibom te 1,2 % kombinacijom s PCSK-9 inhibitorom (Ray i sur., 2021).

Najveći udio pacijenata s zadovoljavajućim LDL-om, njih 71,43%, bilo je na terapiji kombinacijom statina i ezetimiba. Medijan vrijednosti LDL-kolesterola kod pacijenata na monoterapiji statinima iznosio je 2,1 mmol/L, dok je kod pacijenata na terapiji s kombinacijom statina i ezetimiba iznosio 1,4 mmol/L. Studija IMPROVE-IT pokazala je da su kombinacijom statina i ezetimiba smanjene vrijednost LDL-a za 24% više u odnosu na monoterapiju statinima. Prosječna vrijednost LDL kolesterola kod pacijenata s terapijom ezetimiba i statina bila je 1,4 mmol/L, u usporedbi s 1,8 mmol/L kod pacijenata na monoterapiji statinima (Cannon i sur., 2015).

U ovom istraživanju u NMMP uključenih pacijenata nije utvrđena primjena terapije PCSK-9 inhibitorima. ESC smjernice iz 2019. godine preporučuju uvođenje PCSK-9 inhibitora ako se ne postignu ciljne vrijednosti na terapiji maksimalno podnošljivom dozom statina i ezetimiba. Međutim, HZZO je postavio niz kriterija koje pacijenti moraju ispuniti za propisivanje ovih

lijekova (<https://hzzo.hr/>). Također, cijena liječenja PCSK-9 inhibitorima je visoka te značajno premašuje cijenu statina (Parčina, 2019).

U ovom istraživanju zabilježeno je ukupno 1895 klinički značajnih interakcija C stupnja, u kojima su hipolipemici sudjelovali u udjelu od 4,01%. Najveći broj C interakcija, njih 23, zabilježeno je između atorvastatina i midazolama. Midazolam je derivat benzodiazepina koji djeluje hipnotički i sedativno te se metabolizira putem CYP3A4, kao i atorvastatin. Istovremena primjena ovih lijekova može smanjiti klirens midazolama te potencijalno uzrokovati respiratornu depresiju ili produljenu sedaciju (Mc Donnell i sur., 2003). Nadalje, zabilježeno je 13 interakcija C stupnja kod istovremene primjene atorvastatina i klopidogrela, pri čemu može doći do smanjenog antitrombotičkog učinka klopidogrela (Suarez Ferreira i sur., 2023). U interakcijama D stupnja hipolipemici su sudjelovali u udjelu od 1,35%, dok u X interakcijama uopće ne sudjeluju. Statini ulaze u interakcije s različitim lijekovima budući da se metaboliziraju preko CYP enzima te koriste različite transportere za apsorpciju i eliminaciju, poput OAT-a, BCRP-a. Te klinički značajne interakcije mogu, na primjer, povećati rizik od miopatija uzrokovanih statinima ili pojačati antikoagulacijski učinak varfarina. Zbog toga je važno prilikom svake prilagodbe terapije provjeriti potencijal za klinički značajne interakcije između lijekova (www.uptodate.com).

6. ZAKLJUČCI

Postizanje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola važno je za smanjenje rizika od kardiovaskularnih komplikacija.

U ovom istraživanju 93,18% kardioloških pacijenata svrstano je u kategoriju vrlo visokog kardiovaskularnog rizika. Prema ESC smjernicama njihov KV rizik zahtijeva razine LDLkolesterola ispod 1,4 mmol/L.

Rezultati istraživanja su pokazali da mali udio pacijenata pri prijemu ima zadovoljavajuće LDLvrijednosti. U ovom istraživanju, 23,86% pacijenata zaprimljena u bolnicu imala su zadovoljavajuće LDL vrijednosti. Od toga, 21,95% pacijenata vrlo visokog rizika imalo je zadovoljavajući LDL pri prijemu, dok je 50% pacijenata umjerenog rizika imala ciljne vrijednosti LDL-a.

Najčešće propisani hipolipemici bili su statini i to redom: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin i fluvastatin.

Velik udio pacijenata imalo je propisanu politerapiju i prekomjernu politerapiju. Osim odabira odgovarajućeg hipolipemika, važno je razmotriti i potencijalne interakcije hipolipemika s drugim lijekovima. U potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova najčešće su bili uključeni statini. Statini su najčešće utvrđeni u interakcijama C stupnja kliničke značajnosti.

Atorvastatin je bio najčešće utvrđeni hipolipemik u potencijalnim klinički značajnim interakcijama.

Prijem u bolnicu jedna je od kritičnih točaka za evaluaciju i optimizaciju farmakoterapije.

Regulacija lipida složen je proces, koji osim primjene odgovarajućeg hipolipemika zahtijeva visok stupanj adherencije pacijenta, redovitu evaluaciju farmakoterapije te optimalno praćenje pacijenta. Najbolja moguća medikacijska povijest daje uvid u farmakoterapijsku anamnezu, adherenciju pacijenta i potrebne ciljeve liječenja. Kako bi se poboljšala kontrola LDL- a, na prijemu u bolnicu osobito je važno utvrditi bolesnike s visokim/vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom.

7. POPIS KRATICA OZNAKA I SIMBOLA

ALT - alanin aminotransferaza

ATK – anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

BIS - Bolnički informacijski sustav

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

CK - kreatin kinaza

CKD-EPI - engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

ClCr - klirens kreatinina (engl. *Creatinine Clearance*)

CTT - engl. *Cholesterol Treatment Trialists'*

CYP – citokrom P450

DHA - dokosaheksaenoatna kiselina

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*)

EMA - Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

EPA - eioksapentaenoatna kiselina

ESC - Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

EUROSTAT - European statistics

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IDL - lipoprotein srednje gustoće (engl. *intermediate-density lipoprotein*)

IMPROVE-IT - engl. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*

IQR - interkvartilni raspon

KB - klinička bolnica

KDIGO - engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KV – kardiovaskularni

KVB – kardiovaskularne bolesti

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

MKB - međunarodna klasifikacija bolesti

mRNA - glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger ribonucleic acid*)

NMMP – najbolja moguća medikacijska povijest

NPC1L1 - Niemann-Pick C1Like 1

PCSK - proprotein konvertaza subtilizin/keksin

PPAR - receptor aktiviran proliferatorom peroksisoma (engl. *peroxisome proliferatoractivated receptor*)

PROFICIO - engl. *Program to reduce LDL-C and cardiovascular outcomes following inhibition of PCSK-9 in different populations*

SCORE - engl. *Systematic Coronary Risk Estimation*

SCORE2-OP - engl. *Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older persons*

T_{max} - vrijeme postizanja maksimalne koncentracije lijeka u plazmi

VLDL - lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. *very low-density lipoprotein*)

8. LITERATURA

Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*.

2020;3(3):CD003177.

Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563_1574.

Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(3):207-215.

Adult dosing, major side effects, and drug interaction potential of lipid-lowering drugs, 2024., <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD/77498>, pristupljeno 28.6.2024.

Atorvastatin Genericon 10 mg filmom obložene tablete, 2024., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Atorvastatin-Genericon-SPC.pdf>, pristupljeno 6.6.2024.

Aygun S, Tokgozoglu L. Comparison of Current International Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *J. Clin. Med*, 2021; 11(23), 7249.

Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*. 2015; 46(5):328-38.

Baza lijekova, 2024., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, pristupljeno 5.6.2024.

Borghesi C, Bragagni A. Use of lipid-lowering therapy: the guidelines, the drugs or the patient?. *Eur Heart J Suppl*, 2022; 24(Suppl I), I29–I33.

Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267_272.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The N Engl J Med*, 2015; 372(25), 2387–2397.

Cardiovascular diseases statistics, 2023,
https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics, pristupljeno 10.6.2024.

Cardiovascular diseases, 2024
https://www.who.int/healthtopics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 pristupljeno 10.6.2024.

Cardiovascular diseases (CVDs), 2021,
[https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), pristupljeno 10.6.2024.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753):1670-81.

Cholib 145 mg/20 mg filmom obložene tablete, 2018,
https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/cholib-epar-productinformation_hr.pdf, pristupljeno 8.6.2024.

Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C_18C.

Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004; 109(23 Suppl 1), III39–III43

Ezetrol 10 mg tablete, 2021, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ezetrol-SPC.pdf>, pristupljeno 8.6.2024.

Fabijanić D. Statini općenito. *Medicus*. 2010; 19(2), 147-161

Fluvascol 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem, 2023. <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Fluvascol-SPC.pdf>, pristupljeno 6.6.2024.

Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015. str. 273-281.

Grgurević D. Retrospektivno istraživanje klinički značajnih interakcija statina s drugim lijekovima u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2002.-2015 [Disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2022 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na:

<https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:204599>

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(24):e285-e350.

Gürgöze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, Galema-Boers AMH, Boersma E, Roeters van Lennep JE. Adverse Events Associated With PCSK9 Inhibitors: A Real-World Experience. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(2):496-504.

Indikacije smjernice, 2024., <https://hzzo.hr/indikacije-smjernice>, pristupljeno 5.6.2024.

Izješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. godini, 2023., <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnjilijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2022/>, pristupljeno 5.6.2024.

Janse Van Rensburg WJ. Lifestyle Change Alone Sufficient to Lower Cholesterol in Male Patient With Moderately Elevated Cholesterol: A Case Report. *Am J Lifestyle Med.* 2018; 13(2):148-155.

Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N, Bekkering GET, Vandvik PO, Riaz IB, Li S, Aertgeerts B, Rodondi N. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2022; 377:e069116.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 2013;3:1-150.

Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(5):467-494.

Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *The Am J Cardiol.* 2006; 97(8A), 52C–60C.

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, 2020, https://www.ema.europa.eu/hr/documents/productinformation/leqvio-epar-productinformation_hr.pdf, pristupljeno 11.6.2024.

Lexi-Interact. Lexicomp. [Internet]. Hudson, OH: Wolters Kluwer Health; 2024 [Pristupljeno 09.04.2024]. Dostupno na: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/pro/lexidrug> Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis, 2023, <https://www.uptodate.com/contents/lipoprotein-classification-metabolismandroleinatherosclerosis#H3525341633>, pristupljeno 11.6.2024.

Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth, J. H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights. Cardiol.* 2012; 6, 17–33.
Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1):111-188.

Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003; 37(4):283-90.

Mc Donnell CG, Harte S, O'Driscoll J, O'Loughlin C, Van Pelt FN, Shorten GD. The effects of concurrent atorvastatin therapy on the pharmacokinetics of intravenous midazolam. *Anaesthesia.* 2003 Sep;58(9):899-904.

Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(22), 1769–1781.

Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, Bo S, Banach M, Pirro M, von Haehling S, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021; 12(2), 237–251.

Mostaza JM, Escobar C. Rosuvastatin-Based Lipid-Lowering Therapy for the Control of LDL Cholesterol in Patients at High Vascular Risk. *J Clin Med*. 2024; 13(7):1894.

Nigović B, Fabijanić P, Bacić-Vrca V. Statini. *Farm Glas*. 2007, 63,315-331.

Omacor 1000 mg meke kapsule, 2024,
<https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Omacor1000mgmeke-kapsule-SPC.pdf>, pristupljeno
10.6.2024.

Omega-3 fatty acid medicines no longer considered effective in preventing heart disease, 2019,
https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/referral/omega_3-phc_december_en.pdf,
pristupljeno 10.6.2024.

Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568_580.

Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>

Parčina H. Inhibitori proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 u liječenju hiperlipidemije [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutskobiokemijski fakultet; 2019 [pristupljeno 16.6.2024.]. Dostupno na:
<https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:166291>

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, GonzálezJuanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2016. 37(27), 2129–2200.

Publikacija: Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj, 2022, <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/publikacija-kardiovaskularne-bolesti-u-republicihrvatskoj/>, pristupljeno 10.6.2024.

Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, Murphy J, Banach M, De Servi S, Gaita D, Gouni-Berthold I, Hovingh GK, Jozwiak JJ, Jukema JW, Kiss RG, Kownator S, Iversen HK, Maher V, Masana L, Parkhomenko A, Peeters A, Clifford P, Raslova K, Siostrzonek P, Romeo S, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Catapano AL, Poulter NR. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28(11):12791289.

Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020; 382(16):15071519.

Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319(7224):1523-8.

Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311(18):18.

Rosuvastatin Genericon 10 mg filmom obložene, 2023. <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Rosuvastatin-Genericon-SPC.pdf>, pristupljeno 7.6.2024.

Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol.* 2015;11(1):27-37.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.

Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdulah R. A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug, Healthc Saf*. 2021; 13, 211–219.

Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19(1), 117–125.

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg J M, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107.

SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*, 2021, 42(25), 2439–2454.

Seidah NG. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia and other pathologies. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(17):3161-72.

Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy3methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006; 112:71–105.

Simvastatin Genericon 20 mg filmom obložene tablete, 2023.
https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Simvastatin-Genericon-SPC_1.pdf, pristupljeno 6.6.2024.

Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014, 88, 3-11.

Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation.* 1998; 98(19), 2088–2093.

Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglul, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:10121022

Suarez Ferreira SP, Hall RP, Majumdar M, Goudot G, Jessula S, Bellomo T, Lee I, Kukreja N, Parmar G, Boada AE, Dua A. Atorvastatin Effect on Clopidogrel Efficacy in Patients with Peripheral Artery Disease. *Ann Vasc Surg.* 2023; 95:74-79.

Štraus B, Petrik J. Lipidi i lipoproteini. U: Čvorišćec D, Čepelak I, urednici. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str.141-153

TRICOR 145 mg filmom obložene tablete, 2023.
https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/TricorSPC_1.pdf, pristupljeno 7.6.2024.

van Trier TJ, Snarterse M, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, Dorresteijn JAN, Peters RJG, Jørstad HT. Validation of Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-Older Persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(2):182-189.

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannier C, Williams

B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*, 2021;42(34):3227-3337.

9. SAŽETAK/SUMMARY

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u Republici Hrvatskoj, kao i širom svijeta. Ključnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti ima ateroskleroza koja nastaje kao posljedica visokih razina kolesterola u krvi. Dokazana je direktna povezanost redukcije LDL kolesterola sa smanjenjem kardiovaskularnih događaja. Pacijenti se prema desetogodišnjem riziku od smrtnih i ostalih kardiovaskularnog rizika svrstavaju u četiri skupine: nizak, umjereni, visoki i vrlo visoki kardiovaskularni rizik. Ovisno o razini kardiovaskularnog rizika određene su ciljne vrijednosti LDL kolesterola koje se postižu različitim hipolipemicima. U Republici Hrvatskoj dostupni su različiti lijekovi za sniženje lipida u serumu, uključujući statine, fibrate, PCSK-9 inhibitore i inklisiran. U ovo istraživanje uključeno je 88 ispitanika koji su zaprimljeni na Zavod za bolesti srca i krvnih žila Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Temeljni cilj istraživanja bio je analizirati farmakoterapiju hipolipemicima kod kardioloških pacijenata pri prijemu u bolnicu primjenom NMMP (Najbolja moguća medikacijska povijest). Isto tako, cilj je bio utvrditi učestalost interakcija hipolipemika s ostalim lijekovima koji pacijenti imaju u terapiji. Vrijednosti LDL kolesterola pri prijemu pacijenata bilježeni su putem BIS-a (Bolnički informacijski sustav), dok je za utvrđivanje stupnja klinički značajnih interakcija korišten program Lexicomp®. Od uključenih ispitanika, 93,18% je svrstano u kategoriju vrlo visokog rizika. U ovom istraživanju, 23,86% pacijenata zaprimljena u bolnicu imala su zadovoljavajuće LDL vrijednosti. Od toga, 21,95% pacijenata vrlo visokog rizika imalo je zadovoljavajući LDL pri prijemu, dok je 50% pacijenata umjerenog rizika imala ciljne vrijednosti LDL-a. Velik udio pacijenata imalo je propisanu politerapiju i prekomjernu politerapiju. Osim odabira odgovarajućeg hipolipemika, važno je razmotriti i potencijalne interakcije hipolipemika s drugim lijekovima. U potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova najčešće su bili uključeni statini. Atorvastatin je bio najčešće utvrđeni hipolipemik u potencijalnim klinički značajnim interakcijama. Kako bi se poboljšala kontrola LDL- a, na prijemu u bolnicu osobito je važno utvrditi bolesnike s visokim/vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom.

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in the Republic of Croatia and worldwide. Atherosclerosis, caused by high levels of cholesterol in the blood, plays a crucial role in the pathogenesis of these diseases. There is a proven direct correlation between reducing LDL cholesterol and decreasing cardiovascular events. Patients are classified into four groups based on their ten-year risk of fatal and other cardiovascular events: low, medium, high and very high cardiovascular risk. Depending on the level of cardiovascular risk, target LDL cholesterol values are determined and achieved through the use of various hypolipemic agents. In the Republic of Croatia, various lipid-lowering drugs are accessible, such as statins, fibrates, PCSK-9 inhibitors, and others. This study involved 88 participants admitted to the Department of Cardiovascular Diseases at Dubrava Clinic Hospital in Zagreb. The primary aim of the study was to gain insight into the hypolipemic therapy of cardiology patients upon hospital admission using the Best Possible Medication History (BMPH). Another goal was to assess the frequency of interactions between hypolipemic drugs and other medications in the patient's therapy. LDL cholesterol levels at patient admission were documented using the Hospital Information System while the Lexicomp® program was utilized to assess the extent of clinically significant interactions. In total 93.18% patients were classified as patients with very high cardiovascular risk. In this study, 23.86% of patients admitted to the hospital had recommended LDL values. Of these, 21.95% of very high-risk patients had recommended LDL at admission, while 50% of moderate-risk patients had LDL target values. A large proportion of patients had prescribed polytherapy and excessive polytherapy. In order to optimize pharmacotherapy, it is important to consider the potential interactions of the hypolipemic agents with other drugs. Statins were most often involved in potential clinically significant drug-drug interactions. Atorvastatin was the most frequently identified hypolipemic drug in potential clinically significant drug-drug interactions. In order to improve LDL control, it is particularly important to identify patients with high/very high cardiovascular risk at hospital admission.

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

EVALUACIJA TERAPIJE HIPOLIPEMICIMA U PACIJENATA S KARDIOVASKULARNIM BOLESTIMA

Anamaria Ukić

SAŽETAK

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u Republici Hrvatskoj, kao i širom svijeta. Ključnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti ima ateroskleroza koja nastaje kao posljedica visokih razina kolesterola u krvi. Dokazana je direktna povezanost redukcije LDL kolesterola sa smanjenjem kardiovaskularnih događaja. Pacijenti se prema desetogodišnjem riziku od smrtnih i ostalih kardiovaskularnog rizika svrstavaju u četiri skupine: nizak, umjereni, visoki i vrlo visoki kardiovaskularni rizik. Ovisno o razini kardiovaskularnog rizika određene su ciljne vrijednosti LDL kolesterola koje se postižu različitim hipolipemicima. U Republici Hrvatskoj dostupni su različiti lijekovi za sniženje lipida u serumu, uključujući statine, fibrate, PCSK-9 inhibitore i inklisiran. U ovo istraživanje uključeno je 88 ispitanika koji su zaprimljeni na Zavod za bolesti srca i krvnih žila Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Temeljni cilj istraživanja bio je analizirati farmakoterapiju hipolipemicima kod kardioloških pacijenata pri prijemu u bolnicu primjenom NMMP (Najbolja moguća medikacijska povijest). Isto tako, cilj je bio utvrditi učestalost interakcija hipolipemika s ostalim lijekovima koji pacijenti imaju u terapiji. Vrijednosti LDL kolesterola pri prijemu pacijenata bilježeni su putem BIS-a (Bolnički informacijski sustav), dok je za utvrđivanje stupnja klinički značajnih interakcija korišten program Lexicomp®. Od uključenih ispitanika, 93,18% je svrstano u kategoriju vrlo visokog rizika. U ovom istraživanju, 23,86% pacijenata zaprimljena u bolnicu imala su zadovoljavajuće LDL vrijednosti. Od toga, 21,95% pacijenata vrlo visokog rizika imalo je zadovoljavajuće LDL pri prijemu, dok je 50% pacijenata umjerenog rizika imala ciljne vrijednosti LDL-a. Velik udio pacijenata imalo je propisanu politerapiju i prekomjernu politerapiju. Osim odabira odgovarajućeg hipolipemika, važno je razmotriti i potencijalne interakcije hipolipemika s drugim lijekovima. U potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova najčešće su bili uključeni statini. Atorvastatin je bio najčešće utvrđeni hipolipemik u potencijalnim klinički značajnim interakcijama. Kako bi se poboljšala kontrola LDL- a, na prijemu u bolnicu osobito je važno utvrditi bolesnike s visokim/vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom.

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

Rad sadrži: 55 stranica, 4 grafičkih prikaza, 15 tablica i 68 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Kardiovaskularni lijekovi, kardiovaskularni rizik, hipolipemici, statini, NMMP, LDL kolesterol

Mentor: **nasl. doc. dr. sc. Ivana Marinović**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Komentor: **nasl. doc. dr. sc. Ivana Samardžić**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **nasl. doc.dr. sc. Ivana Marinović**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

nasl. doc. dr. sc. Ivana Samardžić, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Izv. prof. dr. sc. Maja Friščić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: 18.7.2024.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

EVALUATION OF LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Anamaria Ukić

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in the Republic of Croatia and worldwide. Atherosclerosis, caused by high levels of cholesterol in the blood, plays a crucial role in the pathogenesis of these diseases. There is a proven direct correlation between reducing LDL cholesterol and decreasing cardiovascular events. Patients are classified into four groups based on their ten-year risk of fatal and other cardiovascular events: low, medium, high and very high cardiovascular risk. Depending on the level of cardiovascular risk, target LDL cholesterol values are determined and achieved through the use of various hypolipemic agents. In the Republic of Croatia, various lipid-lowering drugs are accessible, such as statins, fibrates, PCSK-9 inhibitors, and others. This study involved 88 participants admitted to the Department of Cardiovascular Diseases at Dubrava Clinic Hospital in Zagreb. The primary aim of the study was to gain insight into the hypolipemic therapy of cardiology patients upon hospital admission using the Best Possible Medication History (BMPH). Another goal was to assess the frequency of interactions between hypolipemic drugs and other medications in the patient's therapy. LDL cholesterol levels at patient admission were documented using the Hospital Information System while the Lexicomp® program was utilized to assess the extent of clinically significant interactions. In total 93.18% patients were classified as patients with very high cardiovascular risk. In this study, 23.86% of patients admitted to the hospital had recommended LDL values. Of these, 21.95% of very high-risk patients had recommended LDL at admission, while 50% of moderate-risk patients had LDL target values. A large proportion of patients had prescribed polytherapy and excessive polytherapy. In order to optimize pharmacotherapy, it is important to consider the potential interactions of the hypolipemic agents with other drugs. Statins were most often involved in potential clinically significant drug-drug interactions. Atorvastatin was the most frequently identified hypolipemic drug in potential clinically significant drug-drug interactions. In order to improve LDL control, it is particularly important to identify patients with high/very high cardiovascular risk at hospital admission.

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

Thesis includes: 55 pages, 4 figures, 15 tables and 68 references. Original is in Croatian language.
Keywords: Cardiovascular drugs, cardiovascular risk, hypolipemics, statins, best possible medication history, LDL cholesterol
Mentor: **Ivana Marinović, Ph.D.** Research Associate, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Co-mentor: **Ivana Samardžić, Ph.D.** Research Associate, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Reviewers: **Ivana Marinović, Ph.D.** Research Associate, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Ivana Samardžić, Ph.D. Research Associate, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Friščić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 18, 2024.