

Prevalencija terapijskih problema kod žena s rakom dojke u Domu zdravlja Zagreb - Centar

Limić, Karla

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:163:350663>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-19**



Repository / Repozitorij:

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



Karla Limić

**Prevalencija terapijskih problema kod žena s
rakom dojke u Domu zdravlja Zagreb - Centar**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Ljekarnička skrb Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju i Farmakoterapijskom savjetovalištu Dom zdravlja Zagreb - Centar pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

Zahvaljujem se svojoj dragoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo, čije je znanje, podrška i strpljenje uvelike bilo od neprocjenjive vrijednosti tijekom cijelog procesa izrade ovog diplomskog rada. Vaši savjeti i razumijevanje motivirali su me da ustrajem, hvala Vam na tome.

Posebnu zahvalu dugujem svojoj majci, čija je bezuvjetna ljubav, podrška i ohrabrenje moj vječni oslonac. Mama, hvala ti što si mi omogućila da ostvarim svoje snove!

Mome Tomi, hvala što je cijelo moje putovanje popratio s nesebičnom pažnjom i podrškom. Tvoja prisutnost i ljubav učinili su ovaj put lakšim i ljepšim.

Na kraju, želim zahvaliti svim svojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene, pružali podršku i motivirali me. Hvala vam od srca!

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1 Terapijski problemi	1
1.1.1 Definicija terapijskog problema	2
1.1.2 Komponente terapijskog problema	3
1.1.3 Kategorije i uobičajeni uzroci terapijskih problema	3
1.1.4 Određivanje prioriteta terapijskih problema.....	5
1.2 Rak dojke.....	6
1.2.1 Definicija	6
1.2.2 Čimbenici nastanka raka dojke	7
1.2.3 Epidemiologija	7
1.2.4 Klasifikacija	8
1.2.5 Liječenje raka dojke	14
1.3 Terapijski problemi kod raka dojke	16
2. OBRAZLOŽENJE TEME	18
3. MATERIJALI I METODE	19
3.1. Dizajn ispitivanja i ključni kriteriji	19
3.2. Proces prikupljanja podataka za identifikaciju terapijskih problema.....	19
3.3 Utvrđivanje kategorije i mogućih uzroka terapijskih problema.....	19
3.4 Analiza podataka	20
4. REZULTATI I RASPRAVA	21
4.1. Opće karakteristike ispitanica	21
4.2 Identificirani terapijski problemi i predložene intervencije	23
4.3. Prosječan broj lijekova po pacijentu i najčešće korišteni lijekovi	27
4.4 Lijekovi kod kojih su se najčešće predlagale intervencije	27
4.5 Prosječan broj dodataka prehrani po pacijentu i najčešće korišteni dodatci prehrani....	29
4.6 Dodatci prehrani kod kojih su se najčešće predlagale intervencije.....	30
5. ZAKLJUČCI	32
6. LITERATURA	33
7. SAŽETAK/SUMMARY	37

Popis tablica

Tablica 1.1. Kategorije terapijskih problema i njihovi uzroci.....	5
Tablica 1.2. Podtipovi raka dojke i njihovi imunohistokemijski profili.....	9
Tablica 1.3. TNM klasifikacija.....	14
Tablica 4.1. Opće karakteristike ispitanica 1.....	21
Tablica 4.2. Opće karakteristike ispitanica 2.....	22
Tablica 4.3. Učestalost terapijskih problema prema kategorijama.....	24
Tablica 4.4. Najčešće provedene intervencije.....	25
Tablica 4.5. Prihvaćenost intervencija na 1. konzultaciji.....	26
Tablica 4.6. Prihvaćenost intervencija na 2. konzultaciji.....	26
Tablica 4.7. Najčešće korišteni lijekovi.....	27
Tablica 4.8. Lijekovi kod kojih su se najčešće predlagale intervencije.....	29
Tablica 4.9. Najčešće korišteni dodatci prehrani.....	30
Tablica 4.10. Dodatci prehrani kod kojih su se najčešće predlagale intervencije.....	31

1. UVOD

Rak dojke ostaje jedan od najizazovnijih zdravstvenih problema s kojima se suočavaju žene diljem svijeta. Terapijski problemi povezani s rakom dojke često su tema istraživanja i kliničke prakse jer uvelike utječu na kvalitetu života pacijentica i ishode liječenja.

Rak dojke povezan je s povećanim stopama morbiditeta i mortaliteta što ima negativan utjecaj na pacijenta i sam zdravstveni sustav (do Amaral i sur., 2018). Kronične bolesti, zbog svoje dugotrajnosti, ali i mogućnosti razvoja ozbiljnih komplikacija, zahtijevaju konstantno praćenje kliničkih parametara, kako od strane zdravstvenih djelatnika tako i od strane samih pacijenata (do Amaral i sur., 2018). Educiranje pacijenata o važnosti pravilnog uzimanja terapije, prepoznavanju ranih znakova razvoja nuspojava te redovitim kontrolama kliničkih parametara ključno je za uspješno upravljanje kroničnim bolestima. Osim toga, multidisciplinarni pristup, koji uključuje uspješnu komunikaciju i suradnju između liječnika, farmaceuta i drugih zdravstvenih djelatnika, može značajno poboljšati konačne ishode liječenja.

Uz adjuvantnu terapiju raka dojke, često pacijenti koriste lijekove za liječenje ostalih komorbiditeta poput hipertenzije, dislipidemije, dijabetesa i drugih. Takva situacija nerijetko dovodi do pojave politerapije kod pacijenata oboljelih od raka što karakterizira uporaba više različitih lijekova za različita zdravstvena stanja (obično pet ili više lijekova) ili za suzbijanje simptoma koji se pojavljuju kao nuspojave drugih lijekova (do Amaral i sur., 2018). Ova praksa je učestala u onkologiji, a nerijetko je rezultat propisivanja različitih lijekova od strane različitih liječnika za istog pacijenta bez odgovarajuće međusobne komunikacije. Također samoliječenje, što podrazumijeva korištenje bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani, često pogoduje pojavi terapijskih problema. S obzirom da 70% dijagnoza raka dojke čini hormonski ovisan tip (Schnitt, 2010), primjena adjuvantne endokrine terapije (AET) za liječenje istog, pokazuje brojne koristi, ali dugotrajno uzimanje terapije uzrokuje i brojne nuspojave koje utječu na kvalitetu života, pa navedeno doprinosi slabijoj adherenciji i odustajanju od samog liječenja.

Pružanje usluge upravljanja farmakoterapijom (engl. Comprehensive Medication Management services (CMM)) ima za cilj sprječavanje, prepoznavanje i rješavanje terapijskih problema (engl. Drug therapy problems (DTP)), kako bi se omogućilo postizanje terapijskih ciljeva i poboljšali klinički ishodi liječenja (do Amaral i sur., 2018).

1.1 Terapijski problemi

Terapijski problemi klinička su domena pružatelja ljekarničke skrbi - ljekarnika. Svrha identificiranja terapijskih problema je pomoći pacijentima da postignu svoje terapijske ciljeve i ostvare najbolje moguće ishode farmakoterapije. Nedostatak pravovremenog rješavanja

terapijskih problema može dovesti do kliničkih posljedica, naglašavajući važnost uočavanja i tretiranja istih (Cipolle i sur., 2012). U ovom kontekstu, ljekarnici koji pružaju ljekarničku skrb igraju ključnu ulogu u optimizaciji terapije procjenjujući učinkovitosti i sigurnosti propisanih lijekova. Identifikacija terapijskih problema uključuje detaljnu analizu pacijentove medicinske povijesti, trenutne farmakoterapije, te potencijalnih interakcija lijekova. Pružatelji ljekarničke skrbi koriste različite alate i metode za prepoznavanje i rješavanje ovih problema, uključujući edukaciju pacijenata o pravilnom uzimanju lijekova, praćenje pridržavanja terapije te prilagodbu doziranja prema individualnim potrebama pacijenata. Pravovremeno i učinkovito rješavanje terapijskih problema ključno je za smanjenje rizika od štetnih nuspojava, poboljšanje terapijskih ishoda te povećanje kvalitete života pacijenata. Uz to, edukacija pacijenata o potencijalnim terapijskim problemima i važnosti pridržavanja propisane terapije može dodatno smanjiti incidenciju ovih problema i osigurati bolje dugoročne rezultate liječenja. Ovaj pristup ne samo da poboljšava kvalitetu života pacijenata, već također doprinosi učinkovitosti zdravstvenog sustava smanjenjem potrebe za hospitalizacijom i drugim medicinskim intervencijama.

1.1.1 Definicija terapijskog problema

Terapijski problem je svaki neželjeni događaj doživljen od strane pacijenta koji uključuje ili se sumnja da uključuje terapiju lijekovima i ometa postizanje željenih terapijskih ciljeva, a zahtjeva stručnu prosudbu prilikom njegovog rješavanja (Cipolle i sur., 2012). Identificiranje, rješavanje i prevencija terapijskih problema jedinstveni su doprinosi praktičara ljekarničke skrbi (Cipolle i sur., 2012). Oni su posljedica pacijentovih loših iskustava povezanih s lijekovima (prikladnost, učinkovitost, sigurnost primjene lijeka i adherencija pacijenta) i predstavljaju osnovu ljekarničke skrbi. Prepoznavanje terapijskih problema za farmaceuta predstavlja isto što i postavljanje ispravne dijagnoze u liječničkoj profesiji. Važno je naglasiti da je primarni cilj, odgovornost i obaveza pružatelja ljekarničke skrbi prevenirati nove terapijske probleme kao i osvijestiti činjenicu da lijekovi nemaju terapijski problem, već pacijent za kojeg se skrbi. Upravljanje terapijskim problemima zahtijeva sustavan pristup koji uključuje kontinuirano praćenje pacijentovog odgovora na terapiju, kao i prilagodbu terapijskih režima temeljenih na promjenama u pacijentovom zdravstvenom stanju. Praktičari ljekarničke skrbi moraju biti vješti u prepoznavanju ranih znakova i simptoma potencijalnih terapijskih problema, te brzo reagirati kako bi spriječili ozbiljnije komplikacije.

1.1.2 Komponente terapijskog problema

Da bismo identificirali, riješili, i što je još važnije, spriječili terapijske probleme, potrebno je razumjeti kako se pojedini pacijenti s terapijskim problemima prezentiraju u kliničkoj praksi (Cipolle i sur., 2012). Upravljanje bolešću putem terapije ne može se smatrati uspješnim ako pacijent lijekove nije stvarno uzeo. Terapijski problemi uvijek uključuju pacijenta, njegovo zdravstveno stanje i terapiju lijekovima koja ih povezuje.

Iz navedenog proizlazi da se terapijski problemi sastoje od tri komponente (Cipolle i sur., 2012):

- Neželjeni događaj ili rizik događaja kojeg je pacijent doživio. Problem može imati oblik medicinske pritužbe, znaka, simptoma, dijagnoze, bolesti, slabosti, oštećenja, invaliditeta, abnormalne laboratorijske vrijednosti ili sindroma. Taj neželjeni događaj može biti rezultat fizioloških, psiholoških, sociokulturnih ili ekonomskih uvjeta.
- Terapija lijekovima (proizvodi i/ili režim doziranja) povezana s problemom.
- Odnos koji postoji (ili se sumnja da postoji) između neželjenog događaja bolesnika i terapije lijekovima. Ovaj odnos može biti posljedica terapije lijekovima, što ukazuje na izravnu povezanost ili čak uzročno-posljedičnu vezu, a može biti i potreba za dodavanjem ili modificiranjem terapije lijekovima kako bi se riješio ili prevenirao problem. Primjerice, ako pacijent doživi nuspojave zbog određene terapije, može biti potrebno prilagoditi dozu ili zamijeniti lijek kako bi se uklonila nuspojava.

1.1.3 Kategorije i uobičajeni uzroci terapijskih problema

Iako na tržištu postoji jako puno različitih vrsta lijekova i recepata koji se izdaju svake godine te brojne akutne i kronične bolesti koje se liječe lijekovima, postoji samo sedam kategorija terapijskih problema (Cipolle i sur., 2012). To uključuje bilo koje i sve nuspojave, toksične reakcije, neuspjehe liječenja ili potrebu za dodatnim, sinergističkim ili preventivnim liječenjem, kao i probleme s adherencijom. Neophodno je definirati kategorije terapijskih problema te uzroke istih kako bi se što kvalitetnije pristupilo njihovom rješavanju i prevenciji kod pojedinog pacijenta. Kao i kod većine kliničkih problema, terapijski problemi ne mogu se riješiti ili spriječiti sve dok se potpuno ne razjasni uzrok problema (Cipolle i sur., 2012). Svaki pacijent je jedinstven, stoga je personalizirani pristup u farmakoterapiji ključan za uspješno liječenje i prevenciju terapijskih problema. Pregled svih sedam kategorija i mogućih uzroka svakog terapijskog problema opisan je u Tablici 1.1.

Tablica 1.1. Kategorije terapijskih problema i njihovi uzroci (Izvor: Cipolle i sur., 2012)

Kategorija terapijskog problema	Mogući uzroci terapijskih problema
1. Nepotrebna terapija	1. Nema medicinske indikacije 2. Ovisnost 3. Nefarmakološke mjere su prikladnije 4. Duplikacija terapije 5. Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije	6. Neliječeno stanje 7. Potreba za sinergističkim djelovanjem 8. Potreba za prevencijom 39. Promjena prehrane
3. Neučinkoviti lijek	9. Neprikladan oblik lijeka 10. Prisutna kontraindikacija 11. Pacijentovo stanje ne reagira na lijek 12. Lijek nije indiciran za to stanje 13. Dostupan je učinkovitiji lijek
4. Preniska doza	14. Neučinkovita doza 15. Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu) 16. Prerijetka učestalost primjene lijeka 17. Prekratko trajanje primjene lijeka 18. Neispravno čuvanje lijeka 19. Neodgovarajući put primjene 20. Interakcija koja dovodi do smanjenja koncentracije lijeka što dovodi do izostanka učinka lijeka (lijek-lijek, lijek-bolest, lijek-hrana) 40. Neodgovarajuće vrijeme doziranja
5. Nuspojava lijeka	21. Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu 42. Neželjeni učinak (nuspojava) vezan za dozu

	<p>22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike</p> <p>23. Interakcija koja dovodi do nuspojave koja nije ovisna o dozi lijeka</p> <p>24. Neodgovarajući put primjene lijeka</p> <p>25. Alergijska reakcija</p> <p>26. Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza iv primjena lijeka)</p>
6. Previsoka doza	<p>27. Previsoka doza</p> <p>28. Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu)</p> <p>29. Prečesta primjena lijeka</p> <p>30. Predugo trajanje primjene lijeka</p> <p>31. Interakcija koja dovodi do povećanja koncentracije lijeka što rezultira toksičnošću (lijek-lijek, lijek-bolest, lijek-hrana)</p> <p>41. Neodgovarajuće vrijeme doziranja</p>
7. Suradljivost	<p>32. Lijek nije dostupan</p> <p>33. Pacijent si ne može priuštiti lijek</p> <p>34. Pacijent zaboravlja</p> <p>35. Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek</p> <p>36. Pacijent ne razumije upute</p> <p>37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan</p> <p>38. Pojednostavljenje primjene lijekova</p>

1.1.4 Određivanje prioriteta terapijskih problema

Nakon što su terapijski problemi identificirani, ključno je odrediti njihov prioritet i hitnost rješavanja. Određivanje prioriteta temelji se na procjeni potencijalne štete po pacijenta, uzimajući u obzir brzinu nastanka problema i pacijentovu percepciju rizika. Uključivanje pacijenta u donošenje odluka o prioritetima ključno je za uspostavu individualiziranog plana terapije. Potrebno je jasno informirati pacijenta o svakom terapijskom problemu i zajedno s njim razmotriti hitnost njihova rješavanja.

Kod pacijenata s više terapijskih problema, važno je razvrstati ih prema prioritetima, ali isto tako osigurati da se problemi nižeg prioriteta ne zanemaruju.

Nakon što je popis terapijskih problema prioritiziran prema riziku za pacijenta, popis se pregledava i rješavaju sljedeća pitanja (Cipolle i sur., 2012):

- Koji problemi se moraju odmah riješiti (ili spriječiti), a koji mogu pričekati?
- Koje probleme mogu riješiti kliničar i pacijent izravno?
- Što zahtijeva intervencije od strane nekog drugog (možda člana obitelji, liječnika, medicinske sestre, njegovatelja ili nekog drugog stručnjaka)?

1.2 Rak dojke

Rak dojke i dalje predstavlja značajan globalni zdravstveni problem, s primjetnim porastom učestalosti i smrtnosti tijekom proteklih godina (*Breast Cancer Statistics and Resources, 2024*). U današnjem svijetu, rak dojke jedan je od najčešćih oblika raka među ženama. Prema zadnjim podacima Svjetske zdravstvene organizacije, rak dojke danas je "najčešći oblik raka među ženama, kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama" (ref 2024). Njegova raširenost i ozbiljnost čine ga predmetom intenzivnih istraživanja, medicinskih intervencija i javnozdravstvenih napora širom svijeta. Unatoč napretku u dijagnostici i terapiji, rak dojke i dalje predstavlja značajan javnozdravstveni izazov s ozbiljnim implikacijama na kvalitetu života pacijentica i njihovih obitelji.

1.2.1 Definicija

Rak dojke je zloćudna bolest koja nastaje kada normalne žljezdane stanice dojke promijene svoja svojstva te počnu nekontrolirano rasti, umnožavati se i uništavati okolno zdravo tkivo (*Što trebate znati o raku dojke?, 2022*). Može zahvatiti epitelne (karcinom) ili žljezdane (adenokarcinom) stanice (Vrdoljak i sur., 2013). Tumorske stanice raka dojke mogu se odvojiti od primarnog tumora i proširiti kroz krv ili limfni sustav do drugih dijelova tijela. Kada se takve tumorske stanice zaustave i počnu rasti i razmnožavati se u novim organima, nastaju novi tumori. Tada, govorimo o nastanku presadnica ili metastaza, odnosno o metastatskom raku dojke. Najčešća mjesta gdje se metastaze raka dojke pojavljuju su jetra, pluća, kosti, mozak i limfni čvorovi (*Rak dojke, 2024*).

Dojka se sastoji od različitih dijelova, od kojih svaki ima specifičnu funkciju i može biti mjesto nastanka karcinoma. Uglavnom započinje u izvodnim kanalićima (duktusima) ili žljezdanim režnjevima (lobulima) (*What is Breast Cancer?, 2021*). U početnom stadiju, dok je tumor malen, obično nema simptoma. Najčešći fizički znakovi su opipljiva, bezbolna kvržica,

promjena u veličini, obliku i izgledu dojke i same bradavice, te se takve fizičke promjene obično otkriju mamografskim ili ultrazvučnim pregledom (*Breast Cancer Signs and Symptoms*, 2022).

1.2.2 Čimbenici nastanka raka dojke

Ženski spol predstavlja najznačajniji faktor rizika za nastanak raka dojke. Gotovo 99% slučajeva raka dojke dijagnosticira se kod žena, dok se 0,5–1% slučajeva javlja kod muškaraca. Terapija raka dojke kod muškaraca slijedi iste smjernice kao i kod žena (*Breast cancer*, 2024). Rizik za nastanak raka dojke pripisuje se brojnim čimbenicima u koje se ubraja starija životna dob, pretilost, štetna upotreba alkohola i duhana, obiteljska povijest raka dojke, povijest izloženosti zračenju, reproduktivna povijest (poput dobi kada su započele menstruacije i dobi prve trudnoće) i postmenopauzalna hormonska terapija. Otprilike polovica žena koje obolijevaju od raka dojke nemaju prepoznatljiv čimbenik rizika osim spola (ženskog) i dobi (preko 40 godina), što bi značilo da, u velikom postotku, razlog nastanka raka dojke ostaje nepoznat. Iako obiteljska povijest raka dojke povećava rizik, većina žena kojima je dijagnosticiran rak dojke nema poznatu obiteljsku anamnezu te bolesti. Nedostatak poznate obiteljske anamneze ne znači nužno i smanjen rizik. Određene nasljedne mutacije gena visokog penetracijskog rizika znatno povećavaju vjerojatnost razvoja raka dojke, pri čemu su najčešće mutacije gena BRCA1, BRCA2 i PALB-2. Žene s ovim mutacijama mogu razmotriti strategije smanjenja rizika, poput preventivnog uklanjanja obje dojke ili kemoprevencije (*Breast cancer*, 2024).

1.2.3 Epidemiologija

U 2022. godini, 2,3 milijuna žena diljem svijeta dijagnosticiran je rak dojke, a 670 000 je izgubilo život zbog ove bolesti (*Breast Cancer Statistics and Resources*, 2024). Svakih 14 sekundi, negdje u svijetu, jednoj ženi dijagnosticira se rak dojke. Rak dojke javlja se u svakoj zemlji svijeta kod žena bilo koje dobi nakon puberteta, ali s povećanim stopama rizika u kasnijoj životnoj dobi. Rak dojke najčešći je rak među ženama globalno, kako u razvijenim tako i u manje razvijenim regijama. Rak dojke je najčešće dijagnosticirani rak među ženama u 157 od 185 zemalja svijeta. U 2012. godini, činio je približno 12% svih novih slučajeva raka i 25% svih slučajeva raka kod žena. Od 2008. godine, globalna učestalost raka dojke povećala se za više od 20%, dok je u istom razdoblju, mortalitet od raka dojke povećan za 14% (*Breast Cancer Statistics and Resources*, 2024). Općenito, prosječni rizik da žena razvije rak dojke tijekom svog života iznosi otprilike 13%. To bi značilo da će svaka osma žena na svijetu oboljeti od raka dojke tijekom svog života. S druge strane, to također znači da postoji šansa da 7 od 8 žena

nikada neće imati tu bolest (*Key Statistics for Breast Cancer, 2024*). Globalne procjene otkrivaju značajne nejednakosti u opterećenju rakom dojke prema ljudskom razvoju. Na primjer, u zemljama s vrlo visokim indeksom ljudskog razvoja (HDI), 1 od 12 žena će tijekom svog života biti dijagnosticirana s rakom dojke, a 1 od 71 žena će umrijeti od njega. Nasuprot tome, u zemljama s niskim indeksom ljudskog razvoja, dok će samo 1 od 27 žena biti dijagnosticirana s rakom dojke tijekom svog života, 1 od 48 žena će umrijeti od njega (*Breast cancer, 2024*).

1.2.4 Klasifikacija

Zbog različitih strukturnih značajki, varijabilnih ishoda liječenja, ali i različitih odgovora na terapijske opcije, rak dojke nije jedna bolest, već heterogena skupina različitih podtipova zloćudne bolesti koju je moguće klasificirati na više načina.

U današnjem vremenu još nije postignuta „savršena“ i unificirana klasifikacija raka dojke, pa tako razlikujemo histopatološku, molekularnu, imunohistokemijsku i TNM klasifikaciju (Viale, 2012).

Klinička iskoristivost je ograničena kod histopatološke klasifikacije zbog nedostatne moći predviđanja i postavljanja prognoza. Stoga, kategorizacija koja se temelji na imunohistokemijskoj karakterizaciji raka dojke mnogo bolje može predvidjeti kliničke ishode i odrediti najbolji odabir terapije liječenja za taj tip raka dojke (Viale, 2012).

Prema vrsti stanica u kojima započinje rak, adenokarcinomi čine većinu slučajeva raka dojke i započinju u žljezdanim stanicama dojke (*Types of Breast Cancer, 2021*). Rak dojke može se klasificirati prema tome je li se proširio ili ne, pa ih tako dijelimo u dvije skupine: neinvazivne i invazivne.

Neinvazivni karcinomi dojke se još nazivaju i karcinomi in situ te razlikujemo duktalni karcinom in situ (DCIS) i lobularni karcinom in situ (LCIS) (Džono Boban, 2024). Kod neinvazivnog raka dojke, ne dolazi do proboja bazalne membrane i širenja već ostaju lokalizirani, dok s druge strane, invazivni rak prodire kroz bazalnu membranu i širi se na okolno tkivo dojke (*Types of Breast Cancer, 2021*). Najčešća vrsta od svih karcinoma dojke, u postotku od 70–80%, je invazivni duktalni karcinom (IDC), a manji dio, otprilike 10%, svih karcinoma dojke predstavlja invazivni lobularni karcinom (ILC). Od ostalih 10% zloćudnih tumora dojke najpoznatiji su Pagetova bolest dojke koja započinje u bradavici i areoli i inflamatorni rak dojke koji je vrlo agresivan i brzo rastući (Džono Boban, 2024).

Rak dojke klasificira se i prema specifičnim proteinima ili genima koje svaki tumor može izražavati. Nakon biopsije, stanice raka dojke testiraju se na prisutnost estrogenskih receptora (ER) i progesteronskih receptora (PR), kao i gena ili proteina HER2. Poznavanje ovih

biomarkera omogućava precizno prilagođavanje terapije za svakog pacijenta (*Types of Breast Cancer*, 2021). S obzirom na genska obilježja razlikujemo hormonski ovisan rak dojke (luminalni tip A, luminalni tip B HER2 pozitivan, luminalni tip B HER2 negativan), HER2 pozitivni rak dojke koji je hormonski neovisan i trostruko negativan karcinom dojke (Tečić Vuger i sur., 2020). Detaljna podjela na podtipove i njihove imunohistokemijske profile je prikazana u Tablici 1.2.

Tablica 1.2. Podtipovi raka dojke i njihovi imunohistokemijski profili (Izvor: Mrklič, 2023)

PODTIP	IMUNOHISTOKEMIJSKI PROFIL
Luminalni A	ER: + PR: + HER2: - Ki-67 < 20%
Luminalni B (HER2-negativni)	ER: + HER2: - Ki-67 ≥ 20% i/ili PR: - ili nizak
Luminalni B (HER2-pozitivni)	ER: + HER2: +
HER2-pozitivni	ER: - PR: - HER2: +
Trostruko negativni	ER: - PR: - HER2: -

Luminalni tip A raka dojke prepoznatljiv je po tumorskih stanicama koje izražavaju estrogenske (ER) ili progesteronske receptore (PR), ali ne eksprimiraju protein HER2 (HER2-negativan). Ovi tumori razvijaju se pod utjecajem hormona estrogena ili progesterona koji potiču rast tumorskih stanica. Karakteristika luminalnog tipa A je nizak proliferacijski indeks (Ki-67) što ukazuje na sporiji rast i manje agresivan oblik raka dojke. Ovaj podtip čini značajan dio svih slučajeva raka dojke, a prognoza za luminalni tip A je povoljnija u usporedbi s drugim podtipovima, dijelom zbog sporijeg rasta tumora i visoke osjetljivosti na antihormonsku terapiju (*Molekularni tipovi raka dojke*, 2022).

Luminalni tip B raka dojke može biti HER2 pozitivan ili negativan. Karakteriziraju ga tumorske stanice koje izražavaju estrogenske (ER) ili progesteronske receptore (PR), ali se razlikuje od luminalnog tipa A po višem proliferacijskom indeksu (Ki-67), što ukazuje na bržu diobu i veću agresivnost tumorskih stanica. Zbog toga je luminalni tip B povezan s gorim tijekom bolesti i većim rizikom od povrata bolesti (*Molekularni tipovi raka dojke*, 2022).

HER2 pozitivan rak dojke je agresivan podtip raka dojke koji prekomjerno izražava HER2 receptore s visokim proliferativnim indeksom, a to rezultira bržim rastom i širenjem tumora. Taj podtip je hormonski neovisan što bi značilo da ne izražava gene za estrogenske i progesteronske receptore (Vazdar i sur., 2014).

Trostruko negativan podtip raka dojke (TNBC) ne izražava gene za estrogenske, progesteronske i HER2 receptore (*Trostruko negativan rak dojke*, 2024). Javlja se u otprilike 12%-17% slučajeva raka dojke, najčešće kod mlađih žena, te ga karakterizira iznimno agresivna priroda. Takav tip raka dojke je osjetljiv na kemoterapiju i daje bolji odgovor na nju u odnosu na druge podtipove. Međutim, unatoč boljem odgovoru na kemoterapiju, konačni ishod liječenja je znatno lošiji od drugih podtipova raka dojke te je taj fenomen poznat kao „TNBC paradoks“ (Tečić Vuger i sur., 2020).

TNM klasifikacija koristi se za određivanje stupnja proširenosti raka dojke, temeljena na tri glavne komponente: veličini tumora i lokalizacija primarnog tumora u dojci (T), statusu odnosno zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) i postojanju udaljenih metastaza (M). Ova klasifikacija primjenjuje se za sve oblike duktalnog karcinoma in situ (DCIS) i invazivne karcinome dojke (Džono Boban, 2024).

Kombiniranjem ovih komponenti određuje se stadij bolesti, koji može varirati od stadija 0 (neinvazivni tumor bez zahvaćenosti limfnih čvorova) do stadija IV (prisutnost udaljenih metastaza) (Džono Boban, 2024). Detaljna TNM klasifikacija prema AJCC (American Joint Committee on Cancer) je prikazana u tablici 1.3.

Tablica 1.3. TNM klasifikacija (Izvor: Amin i sur., 2017)

KATEGORIJA	KRITERIJ
Tx	Primarni tumor se ne može dokazati
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis (DCIS)	Duktalni karcinom in situ
Tis (Paget)	Pagetova bolest bradavice koja nije povezana s invazivnim karcinomom i/ili karcinomom in situ (DCIS-om) u osnovnom parenhimu dojke
T1	Tumor s najvećim promjerom ≤ 20 mm
T1mi	Tumor s najvećim promjerom ≤ 1 mm
T1a	Tumor s najvećim promjerom između 1 i 5 mm
T1b	Tumor s najvećim promjerom između 5 i 10 mm
T1c	Tumor s najvećim promjerom između 10 i 20 mm
T2	Tumor s najvećim promjerom između 20 i 50 mm
T3	Tumor s najvećim promjerom većim od 50 mm
T4	Tumor s izravnim proširenjem na zid prsnog koša i/ili na kožu (ulceracija ili makroskopski noduli). Invazija samo dermisa ne kvalificira se kao T4
T4a	Tumor s invazijom zida prsnog koša
T4b	Tumor dojke koji zahvaća kožu: edem kože/ulceracije/satelitski čvorići na koži
T4c	Tumor koji obuhvaća T4a i t4b
T4d	Karcinom dojke s upalnim promjenama
M0	Nema kliničkih ni radiografskih dokaza o udaljenim metastazama

cM0(i+)	Nema kliničkih ili radiografskih dokaza o udaljenim metastazama, ali postoje naslage molekularno ili mikroskopski otkrivenih tumorskih stanica u cirkulirajućoj krvi, koštanoj srži ili drugim ne-regionalnim limfnim tkivima koje nisu veće od 0,2 mm kod pacijenta bez simptoma ili znakova metastaza
cM1	Udaljene metastaze koje se mogu otkriti klasičnim kliničkim i radiografskim metodama
pM1	Udaljene metastaze koje se mogu histološki dokazati, metastaze veće od 0,2 mm
cNX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti (npr. prethodno uklonjeni)
cN0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
cN1	Metastaze u pomičnim ipsilateralnim aksilarnim limfnim čvorovima razine I, II
cN1 mi	Mikrometastaze (približno 200 stanica većih od 0,2 mm, ali ne veće od 2 mm)
cN2	Metastaze u ipsilateralnim aksilarnim limfnim čvorovima razine I, II koji su klinički fiksirani ili slijepljeni; ili u klinički otkrivenim ipsilateralnim unutarnjim prsnim limfnim čvorovima u odsutnosti klinički evidentnih metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima
cN2a	Metastaze u ipsilateralnim aksilarnim limfnim čvorovima razine I, II slijepljenima međusobno (matted) ili s drugim strukturama
cN2b	Metastaze samo u klinički otkrivenim ipsilateralnim unutarnjim prsnim limfnim čvorovima u odsutnosti klinički evidentnih

	metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima razine I, II
cN3	Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom (level III aksilarnom) limfnom čvoru sa ili bez uključenja level I, II aksilarnog limfnog čvora
cN3a	Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom limfnom čvoru
cN3b	Metastaze u ipsilateralnom unutrašnjem limfnom čvoru i aksilarnim limfnim čvorovima
cN3c	Metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfnom čvoru
pNX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti (na primjer, prethodno uklonjeni ili nisu uklonjeni za patološku analizu)
pN0	Nema identificiranih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
pN0(i+)	Izolirane nakupine tumorskih stanica (ITC) (maligne nakupine stanice ne veće od 0,2 mm) u regionalnim limfnim čvorovima
pN0(mol+)	Pozitivnim molekularni nalazi (RT-PCR); bez dokazanih ITC
pN1	Mikrometastaze ili metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora
pN1mi	Mikrometastaze (oko 200 stanica između 0,2 i 2,0 mm)
pN1a	Metastaze u najmanje 1-3 aksilarna limfna čvora, jedna metastaza veća od 2,0 mm
pN1b	Metastaze u ipsilateralnom unutarnjem sentinelnom čvoru; isključujući ITC
pN1c	Kombinacija pN1 a i pN1 b

pN2	Metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova ili metastaze u ipsilateralnom unutarnjem sentinelnom čvoru
pN2a	Metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova (najmanje jedna metastaza veća od 2,0 mm)
pN2b	Metastaze u klinički otkrivenim unutarnjim limfnim čvorovima dojke s ili bez mikroskopske potvrde, s patološki negativnim aksilarnim čvorovima
pN3	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova
pN3a	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm
pN3b	pN1a ili pN2a u prisutnosti cN2b ili pN2a u prisutnosti pN1b
pN3c	metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima

1.2.5 Liječenje raka dojke

Odabir liječenja ovisi o stadiju bolesti, vrsti raka dojke, veličini tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova (drugi i treći stadij) i širenju na ostale dijelove tijela (četvrti stadij) (*Breast cancer*, 2024). Često se kombiniraju različiti načini liječenja raka dojke u koje se ubraja operativni (kirurški) zahvat, zračenje i terapija lijekovima (kemoterapija, endokrini terapija ili ciljana biološka terapija), sve sa ciljem smanjivanja mogućnosti povrata bolesti. Na tijek bolesti i uspješnost samog liječenja uvelike utječe što raniji početak liječenja i provođenje istog do samog kraja (*Breast cancer*, 2024).

Kirurško liječenje raka dojke obuhvaća poštudne i radikalne zahvate. Poštudni zahvati, poput tumorektomije, segmentektomije i kvadrantektomije, zahtijevaju postavljanje titanskih klipsi u područje tumorskog ležišta kako bi se precizno obilježilo mjesto za radioterapijski „boost“. S druge strane, radikalni zahvati uključuju potpuno odstranjivanje tkiva dojke, što može biti izvedeno putem mastektomije, mastektomije s očuvanjem kože ili mastektomije s očuvanjem kože i bradavice, te se provodi kod inflamatornog raka dojke, lupusa ili trudnoće. Kod kirurških zahvata moguće je odmah izvršiti rekonstrukciju dojke (primarna rekonstrukcija) ili se rekonstrukcija može obaviti kasnije (odgođena rekonstrukcija). Kirurški se također mogu

ukloniti i limfni čvorovi, što je slučaj kod invazivnih karcinoma. Najčešće se odstranjuje limfni čvor stražar (engl. Sentinel lymph node) iz pazušne jame (Belac Lovasić i sur., 2022).

Preostale mikroskopske stanice raka u dojčkama i/ili limfnim čvorovima se mogu liječiti radioterapijom kako bi se umanjio rizik za recidiv bolesti i mortalitet od raka dojke (Belac Lovasić i sur., 2022). Radioterapija podrazumijeva korištenje kontroliranih doza zračenja visokoenergetskim zrakama za uništavanje stanica raka (Džono Boban, 2024).

Sustavno liječenje, koje može biti adjuvantno ili neoadjuvantno, uključuje upotrebu kemoterapije (KT), endokrine terapije (ET), imunoterapije te suportivno – simptomatske terapije (Belac Lovasić i sur., 2022). Neoadjuvantim liječenjem pokušava se smanjiti veličina i opseg raka prije upotrebe radikalnih intervencija liječenja (npr. operativni zahvat, radioterapija...) (Valentini i sur., 2002).

Kod HER2 pozitivnog tumora, trostruko negativnog tumora, luminalnim tumorima visokog rizika i kod pozitivnih limfnih čvorova pazuha, preporuča se provođenje adjuvantne kemoterapije, odnosno nakon operativnog zahvata i to najčešće u 6 do 8 ciklusa. Kao standard se primjenjuje kombinacija antraciklina i taksana (AC – T protokol). Kod mlađih pacijentica ili kod pacijentica s agresivnijim oblikom raka dojke, često se primjenjuje AC – T protokol u inteziviranoj formi uz primjenu filgrastima ili pegfilgrastima (Belac Lovasić i sur., 2022).

Neoadjuvantna kemoterapija indicirana je za liječenje lokalno uznapredovalog raka dojke, inflamatornog raka dojke, te u slučajevima gdje postoji nepovoljan odnos veličine tumora i veličine dojke. Također je indicirana kod operabilnih, trostruko negativnih i HER2 pozitivnih tumora koji su ≥ 2 cm, te kod luminalnog visokorizičnog raka dojke, kao i kod tumora s inicijalno pozitivnim limfnim čvorovima pazuha. Neoadjuvantna kemoterapija najčešće uključuje kombinaciju antraciklina i taksana, osim u slučajevima kada komorbiditeti ili nuspojave onemogućuju njezinu primjenu (Belac Lovasić i sur., 2022).

Anti HER-2 terapija je indicirana u pacijentica s HER-2 pozitivnim rakom dojke u sklopu liječenja. Kada se koristi ciljana biološka terapija kao u ovom slučaju, onda se kombinira s kemoterapijom koja je dio adjuvantnog ili neoadjuvantnog liječenja. Najčešće korišteni biološki lijekovi su: pertuzumab i trastuzumab (Belac Lovasić i sur., 2022).

Kod hormon ovisnog raka dojke, odnosno tipa raka dojke koji izražava hormonske receptore (estrogenski receptor (ER) i/ili progesteronski receptor (PR)) i na neki način ovisi o hormonima (estrogen i/ili progesteron), koristi se adjuvantna endokrina terapija koja sprječava djelovanje hormona i smanjuje njihove razine u tijelu (Džono Boban, 2024). Adjuvantna endokrina terapija podrazumijeva korištenje tamoksifena ili aromataznih inhibitora (anastrozol, letrozol, eksemestan) tijekom 5 do 10 godina čime se smanjuje vjerojatnost povrata bolesti. Takva terapija vrlo često može uzrokovati neugodne simptome menopauze. Također, kod

premenopausalnih žena s visokim rizikom povrata bolesti savjetuje se uvođenje u menopauzu ovarijesalpingektomijom ili primjenom goserelina koji je LHRH agonist (Belac Lovasić i sur., 2022). Odabir lijeka će ovisiti o komorbiditetima, menopausalnom statusu i o riziku povrata bolesti (*Breast cancer*, 2024).

Kod hormon ovisnog metastatskog raka dojke najčešće se koristi kombinacija endokrine terapije koja čini hormonsku blokadu i CDK4/6 inhibitora koji inhibira stanični ciklus, odnosno rast stanica raka (Šeparović i Tečić Vuger, 2024). U CDK4/6 inhibitore ubrajamo ribociklib, palbociklib i abemaciclib (Conner, 2024).

1.3 Terapijski problemi kod raka dojke

Provedeno je opservacijsko retrospektivno istraživanje u onkološkoj ambulanti bolnice u regiji Triângulo Mineiro, Minas Gerais u Brazilu u periodu od svibnja 2014. godine do prosinca 2015. godine koje je za cilj imalo prikazati rezultate pružanja usluge upravljanja farmakoterapijom pacijentima oboljelima od raka dojke. Svi terapijski problemi su bili identificirani od strane pružatelja usluge upravljanja farmakoterapijom i svrstani u 7 osnovnih kategorija terapijskih problema prema Cipolle i sur., 2012 klasifikaciji. Sudjelovale su 93 pacijentice koje su se liječile adjuvantnom endokrinom terapijom prosječne dobi od 61 godine. Čak 67.74% pacijentica je koristilo tamoksifen što ukazuje da se radilo o pacijenticama koje su započele liječenje u premenopausalnoj dobi. U prosijeku su koristile $6 (\pm 3,20)$ lijekova i bolovale od $2 (\pm 1,35)$ komorbiditeta od kojih je najčešći bila hipertenzija. Ukupno je bilo identificirano 185 terapijskih problema od kojih je 48,11% uspješno riješeno. Najčešće kategorije terapijskih problema su bile indikacija (37,84%) i sigurnost (23,78%) (do Amaral i sur., 2018).

Također, slične rezultate prikazuje i istraživanje provedeno u Etiopiji na onkološkom odjelu Sveučilišne bolnice Gondar za sveobuhvatnu specijaliziranu medicinu. Ukupno je bilo identificirano 203 terapijska problema kod 76 pacijentica oboljelih od raka dojke. Najčešći identificirani terapijski problemi uključivali su nuspojavu lijeka (48,6%), potrebu za uvođenjem dodatne terapije (45,8%) i adherenciju (32,7%). Pacijentice, koje uz dijagnozu raka dojke imaju i druge komorbiditete, su imale gotovo tri puta veću vjerojatnost za pojavu terapijskih problema za razliku od pacijentica koje nisu imale pridružene komorbiditete. Nadalje, u pacijentica liječenih neoadjuvantnim kemoterapijskim režimima bila je 0,34 puta manja vjerojatnost da će imati terapijske probleme u usporedbi s pacijenticama koje su liječenje adjuvantnim režimom (Degu i Kebede, 2020). Iz navedenog se da zaključiti da prisutnost komorbiditeta i neoadjuvantno liječenje mogu biti značajni prediktori terapijskih problema kod žena oboljelih od raka dojke.

U prosincu 2007. godine na Sveučilištu u Bonnu, Njemačka, Reineking N i suradnici su analizirali najčešće terapijske probleme koje se javljaju kod pacijentice s rakom dojke. Sudjelovale su 36 pacijentice te je u prosjeku bilo identificirano 7 terapijskih problema po pacijentici. Daleko najčešći identificirani terapijski problem bila je nuspojava lijeka (70,94%), a zatim su slijedile interakcija i adherencija. Korelacija između dobi pacijentica i broja identificiranih terapijskih problema nije bila pronađena (Reineking i sur., 2008).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Liječenje raka dojke često je praćeno brojnim nuspojavama koje mogu značajno narušiti kvalitetu života pacijentica. Sukladno s time, javlja se velika potreba za zdravstvenom skrbi oboljelih žena, ali također i promicanju svijesti o raku dojke. Zdravstvena skrb žena s rakom dojke zahtijeva integrirani pristup koji uključuje praćenje terapije, upravljanje nuspojavama, podršku mentalnog zdravlja te edukaciju o važnosti redovitog praćenja i prevencije. Osim toga, važno je istaknuti i potrebu za prevencijom raka dojke kroz rano otkrivanje, što može značajno smanjiti stopu morbiditeta i mortaliteta.

Rak dojke ima značajne stope morbiditeta i mortaliteta povezane s terapijskim problemima što također predstavlja značajan ekonomski teret za zdravstvene sustave (do Amaral i sur., 2018). Prema podacima istraživanja Chan i sur., 2014., gotovo 13% hospitalizacija žena oboljelih od raka dojke bilo je uzrokovano terapijskim problemima, pri čemu je polovina tih problema mogla biti spriječena na vrijeme.

Svrha ovog diplomskog rada je detaljno istražiti vrstu i učestalost terapijskih problema kod žena s dijagnozom raka dojke kojima je u Domu zdravlja Zagreb - Centar pružena usluga upravljanja farmakoterapijom. Ovim radom teži se pridonijeti boljem razumijevanju izazova s kojima se pacijentice suočavaju tijekom liječenja te predložiti preporuke za poboljšanje zdravstvene skrbi i smanjenje terapijskih problema kod ove skupine pacijentica.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Dizajn ispitivanja i uključni kriteriji

Provedeno je prospektivno intervencijsko istraživanje u sklopu Farmakoterapijskog savjetovaništa (FTS) u Domu zdravlja Zagreb – Centar (DZZC) u periodu od studenog 2022. godine do travnja 2024. godine. Svi potrebni sociodemografski i antropometrijski podaci o pacijenticama su prikupljeni na prvoj konzultaciji iz razgovora s pacijenticama i iz njihove medicinske dokumentacije. Podaci o lijekovima i terapijskim problemima su ekstrahirani iz sustava za dokumentaciju, a identifikacija terapijskih problema se temeljila na kategorizaciji prema Cipolle i sur., 2012. Na prvim konzultacijama, uz prikupljanje podataka, određeni su terapijski problemi i definirani terapijski ciljevi, a na kontrolnim konzultacijama (koje se neće obrađivati niti prikazati ovim diplomskim radom) su se pratili klinički ishodi. U ispitivanje je bila uključena 81 pacijentica prosječne dobi 58 godina, a uključujući kriterij je bio dijagnoza raka dojke.

3.2. Proces prikupljanja podataka za identifikaciju terapijskih problema

Za identifikaciju terapijskih problema, sociodemografski i antropometrijski podaci od pacijentica su prikupljeni prilikom prvog posjeta FTS-u i zabilježeni u interni sustav za dokumentaciju, a podaci vezani za lijekove i probleme vezane za terapije su prikupljeni prilikom prvog i drugog posjeta dolaska u FTS kako bi bili sigurni da smo prikupili sve relevantne kliničke podatke i shodno tome analizirali sve terapijske probleme.

Identifikacija terapijskih problema temeljila se na klasifikaciji prema Cipolle i sur., 2012. Lijekovi su kategorizirani prema ATK (Anatomsko-terapijsko-kemijska) klasifikaciji lijekova, a bolesti, simptomi i drugi zdravstveni problemi su klasificirani prema MKB-10 (Međunarodna klasifikacija bolesti) klasifikaciji koja je odobrena od strane Svjetske zdravstvene organizacije.

Nakon prikupljanja podataka, uslijedila je njihova obrada i statistička analiza.

3.3 Utvrđivanje kategorije i mogućih uzroka terapijskih problema

U ovom istraživanju, koristila se kategorizacija prema Cipolle i sur., 2012 (tablica 1.1) za određivanje kategorije terapijskih problema. Sve pacijentice koje su sudjelovale u istraživanju, unesene su u interni sustav dokumentacije. U tom sustavu evidentirani su svi pripadajući podaci, uključujući terapijske probleme i njihove moguće uzroke. Na taj način omogućeno je sveobuhvatno praćenje i analiza podataka, što je ključno za kasniju statističku obradu podataka.

3.4 Analiza podataka

Za dokumentiranje i obradu podataka korišten je Microsoft Office Excel (verzija 2024.). Podaci o općim karakteristikama ispitanica, terapijskim problemima i uzroka istih te upotrebe lijekova i prisutnosti komorbiditeta prikazani su deskriptivnom i postotnom vrijednošću.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Opće karakteristike ispitanica

U istraživanju je sudjelovala ukupno 81 pacijentica dobi od 33 do 100 godina. Prosječna životna dob je iznosila $58,2 \pm 12,76$ godina. U prosjeku su, uz postavljenu dijagnozu raka dojke, bolovale od $10,1 (\pm 7,09)$ komorbiditeta, dok je istraživanje u Brazilu na 93 pacijentice, dobi od 61 godine ($\pm 11,92$), pokazalo prosječno $2 (\pm 1,35)$ komorbiditeta po pacijentici (do Amaral i sur., 2018). Provedena je i analiza ispitanica po stupnju obrazovanja gdje 44,44% (N=36) pacijentica ima visoku stručnu spremu, 11,11% (N=9) višu stručnu spremu, 34,57% (N=28) srednju stručnu spremu i 1,23% (N=1) nisku stručnu spremu. Za 8,64% (N=7) pacijentica podatak o obrazovanju ostaje nepoznat. Životne navike, poput konzumacije alkohola i duhanskih proizvoda, mogu utjecati na terapiju i tijek bolesti. Ukupno se 82,72% (N=67) ispitanica izjasnilo da su prestale pušiti ili nikad nisu pušile, dok se 12,35% (N=10) pacijentica, u trenutku provođenja istraživanja, izjasnilo da puši. Alkohol najčešće konzumiraju prigodno (53,09% (N=43)) ili uopće ne (40,74% (N=33)). Prema prosječnom indeksu tjelesne mase (ITM), koji iznosi $26,25 (\pm 5,54)$, može se zaključiti da se radi o ženama s prekomjernom tjelesnom masom.

Prilikom prvog dolaska u FTS u prosjeku su pacijentice koristile $6,89 (\pm 4,44)$ lijekova i $3,85 (\pm 3,90)$ dodataka prehrani. Prosječan broj lijekova po pacijentici koji je pokazan u ovom istraživanju je sličan rezultatu od $6 (\pm 3,20)$ lijekova po pacijentici koje je je pokazalo istraživanje do Amarala i sur., 2018. Također, Hauer i sur. (2023.) pokazuju da pacijentice oboljele od raka dojke koriste najmanje 3 dodatka prehrani.

Detaljan prikaz općih karakteristika ispitanica je vidljiv u tablicama 4.1. i 4.2

Tablica 4.1. *Opće karakteristike ispitanica 1*

	SREDNJA VRIJEDNOST	STANDARDNA DEVIJACIJA
<i>DOB</i>	58,19	12,76
<i>ITM</i>	26,25	5,54
<i>KOMORBIDITETI</i>	10,05	7,09
<i>LIJEKOVI</i>	6,89	4,40
<i>DODACI PREHRANI</i>	3,85	3,90

Tablica 4.2. *Opće karakteristike ispitanica 2*

		BROJ PACIJENTICA	POSTOTAK PACIJENTICA
<i>OBRAZOVANJE</i>	Niska stručna sprema	1	1,23%
	Srednja stručna sprema	28	34,57%
	Viša stručna sprema	9	11,11%
	Visoka stručna sprema	36	44,44%
	Nepoznato	7	8,64%
<i>PUŠENJE</i>	Da	10	12,35%
	Ne	36	44,44%
	Prestala	31	38,27%
	Nepoznato	4	4,94%
<i>ALKOHOL</i>	Da	1	1,23%
	Ne	33	40,74%
	Prigodno	43	53,09%
	Nepoznato	4	4,94%

4.2 Identificirani terapijski problemi i predložene intervencije

U ovom istraživanju identificirano je 416 terapijskih problema na prvoj konzultaciji kod ukupno 81 pacijentice. Prosječan broj terapijskih problema po pacijentu na prvim konzultacijama iznosio je 4,95 (\pm 3,74), dok je istraživanje u Etiopiji pokazalo prosječno 3 terapijska problema po pacijentu (Degu i Kebede, 2020). Daleko najčešći terapijski problem koji se pojavljivao je „Potreba za uvođenjem dodatne terapije“ (46,63%), nakon kojeg su uslijedile redom „Nepotrebna terapija“ (13,46%), „Preniska doza“ (11,78%), „Nuspojava lijeka“ (10,82%), „Neučinkovit lijek“ (7,45%), „Suradljivost“ (6,25%) i „Previsoka doza“ (3,61%). Uspoređujući ovo istraživanje s istraživanjima provedenima u Brazilu i u Etiopiji, može se uočiti sličnost rezultata koji prikazuju učestalost terapijskih problema kod žena oboljelih od raka dojke. U istraživanju do Amarala i sur. (2018.), najčešće identificiran terapijski problem bio je „Potreba za uvođenjem dodatne terapije“ (29,73%), a zatim slijede „Nuspojava lijeka“ (21,62%), „Suradljivost“ (20,54%), „Preniska doza“ (12,43%), „Nepotrebna terapija“ (8,11%), „Neučinkovit lijek“ (5,41%) i „Previsoka doza“ (2,16%). Također, istraživanje u Etiopiji pokazalo je da su „Nuspojava na lijek“ (48,6%) i „Potreba za uvođenjem dodatne terapije“ (45,18%) daleko najčešći terapijski problemi koji se pojavljuju kod ove skupine ispitanica (Degu i Kebede, 2020).

Iako ciljana skupina ispitanica nisu žene oboljele od raka dojke, slične rezultate navedenima u ovom istraživanju pokazuje i istraživanje provedeno na ambulantnim pacijentima u „Kenyatta National Hospital“. „Potreba za uvođenjem dodatne terapije“ (72,90%) je najučestaliji terapijski problem, zatim „Preniska doza“ (8,70%), „Suradljivost“ (7,40%) i „Nuspojava lijeka“ (3,90%) (Gathara, 2018).

Prilična podudarnost svih navedenih istraživanja i ovog diplomskog rada ukazuje na to da je usluga upravljanja farmakoterapijom istovjetna onima u drugim državama.

Učestalost terapijskih problema po kategorijama je detaljno prikazana u Tablici 4.3.

Tablica 4.3. Učestalost terapijskih problema prema kategorijama

TERAPIJSKI PROBLEM (TP)	UKUPAN BROJ POJEDINE KATEGORIJE TP	UKUPAN POSTOTAK POJEDINE KATEGORIJE TP
Potreba za uvođenjem dodatne terapije	194	46,63%
Nepotrebna terapija	56	13,46%
Preniska doza	49	11,78%
Nuspojava lijeka	45	10,82%
Neučinkovit lijek	31	7,45%
Suradljivost	26	6,25%
Previsoka doza	15	3,61%

Za svaki terapijski problem se predlaže i odgovarajuća intervencija, pa je tako i ukupan broj intervencija na prvim konzultacijama iznosio 416. Najčešće provedene intervencije su bile: preporuka dodatka prehrani/dermokokozmetike/biljnog pripravka (24,52%), uvođenje nove terapije (16,11%), edukacija pacijenta (12,98%), prekid uzimanja dodatka prehrani (11,06%), promjena dodatka prehrani (5,29%), promjena lijeka (5,05%), kontrola laboratorijskih nalaza (4,81%), povećanje doze lijeka (4,33%), prekid terapije (3,85%) i promjena režima doziranja (3,85%). U tablici 4.4. se nalazi pregled najčešćih provedenih intervencija.

Tablica 4.4. Najčešće provedene intervencije

INTERVENCIJA	UKUPAN BROJ POJEDINE INTERVENCIJE	UKUPAN POSTOTAK POJEDINE INTERVENCIJE
Preporuka dodatka prehrani / dermokozmetike / biljnog pripravka	102	24,52%
Uvođenje nove terapije	67	16,11%
Edukacija pacijenta	54	12,98%
Prekid uzimanja dodatka prehrani	46	11,06%
Promjena dodataka prehrani	22	5,29%
Promjena lijeka	21	5,05%
Kontrola laboratorijskih nalaza	20	4,81%
Povećanje doze lijeka	18	4,33%
Prekid terapije	16	3,85%
Promjena režima doziranja	16	3,85%

Svaka postavljena intervencija se predlaže liječnicima obiteljske medicine (LOM) ili samim pacijentima ovisno o prirodi same intervencije te tko može odlučiti o njoj. Na prvim konzultacijama, od ukupno 58 intervencija predloženih liječnicima obiteljske medicine, prihvaćeno ih je 89,66% (N=52), a odbijeno 10,34% (N=6). Od ukupno 179 intervencija predloženih pacijenticama, 91,06% (N=163) ih je prihvaćeno, a 8,94% (N=16) odbijeno. Za 43,03% (N=179) od ukupnog broja intervencija na prvim konzultacijama se čeka povratna informacija ili nije ostvaren uspješan kontakt s pacijenticama. Na drugoj konzultaciji ukupan broj intervencija iznosio je 127, od kojih je 13 predloženo liječnicima obiteljske medicine, a 55 pacijenticama. Liječnici su 84,62% (N=11) intervencija prihvatili, a 15,38% (N=2) odbili, dok su pacijentice 89,09% (N=49) intervencija prihvale i 10,91% (N=6) odbile. Za ukupno 59 (46,46%) intervencija provedenih na drugoj konzultaciji se čeka povratna informacija ili nije ostvaren uspješan kontakt s pacijenticama. Prihvaćenost intervencija od strane liječnika

obiteljske medicine (LOM) i pacijenata na 1. konzultaciji i 2. konzultaciji prikazana je u tablicama 4.5 i 4.6.

Tablica 4.5. *Prihvaćenost intervencija na 1. konzultaciji*

1. KONZULTACIJA	BROJ INTERVENCIJA	POSTOTAK INTERVENCIJA
<i>LOM: Da</i>	52	89,66%
<i>LOM: Ne</i>	6	10,34%
<i>Pacijent: Da</i>	163	91,06%
<i>Pacijent: Ne</i>	16	8,94%
<i>Čekanje povratne informacije/ neuspješan kontakt s pacijentom</i>	179	43,03%

Tablica 4.6. *Prihvaćenost intervencija na 2. konzultaciji*

2. KONZULTACIJA	BROJ INTERVENCIJA	POSTOTAK INTERVENCIJA
<i>LOM: Da</i>	11	84,62%
<i>LOM: Ne</i>	2	15,38%
<i>Pacijent: Da</i>	49	89,09%
<i>Pacijent: Ne</i>	6	10,91%
<i>Čekanje povratne informacije/neuspješan kontakt s pacijentom</i>	59	46,46%

4.3. Prosječan broj lijekova po pacijentu i najčešće korišteni lijekovi

Prosječan broj lijekova po pacijentici na 1. konzultaciji iznosio je 6,89 (\pm 4,44), a na 2. konzultaciji 6,87 (\pm 4,2). Iz navedenog se da zaključiti da je riječ o politerapiji te da je očekivana bila pojava terapijskih problema. Prilikom prvog dolaska u Farmakoterapijsko savjetovalište, iz razgovora i medicinske dokumentacije se zabilježilo da su pacijentice najčešće koristile slijedeće lijekove: kolekalciferol (15,31%), anastrazol (6,19%), letrozol (5,21%), tamoksifen (3,58%), diazepam (3,26%), zoledronsku kiselinu (2,61%), alprazolam (2,61%), goserelin (2,61%), pantoprazol (2,28%) i ibuprofen (2,28%), što je u skladu s očekivanjima s obzirom na dijagnozu. Detaljan popis najčešće korištenih lijekova je prikazan u tablici 4.7.

Tablica 4.7. Najčešće korišteni lijekovi

LIJEKOVI	Broj pacijentica koje su koristile lijek	Postotak pacijentica koje su koristile lijek
<i>Kolekalciferol</i>	47	15,31%
<i>Anastrazol</i>	19	6,19%
<i>Letrozol</i>	16	5,21%
<i>Tamoksifen</i>	11	3,58%
<i>Diazepam</i>	10	3,26%
<i>Zoledronska kiselina</i>	8	2,61%
<i>Alprazolam</i>	8	2,61%
<i>Goserelin</i>	8	2,61%
<i>Pantoprazol</i>	7	2,28%
<i>Ibuprofen</i>	7	2,28%

4.4 Lijekovi kod kojih su se najčešće predlagale intervencije

Terapijski problemi su se najčešće javljali kod kolekalciferola (13,52%), rosuvastatina (6,76%), letrozola (6,76%), topikalnih kortikosteroida (5,41%) i tamoksifena (5,41%). Stoga su se i intervencije najčešće predlagale za navedene lijekove. Razlozi za intervencijama se razlikuju ovisno o lijeku. Kod kolekalciferola, najčešće se mijenjala doza ili upućivalo na pretragu određivanja statusa vitamina D iz krvi. Postmenopauzalne žene koje su oboljele od hormonski ovisnog raka dojke najčešće su liječene aromataznim inhibitorima (Belac Lovasić, 2022). Poznato je da pacijenti liječeni aromataznim inhibitorima često razvijaju nuspojave poput bolova u zglobovima i povećanog rizika od gubitka koštane mase (*Inhibitor aromataze*, 2024), a žene u menopauzi su svakako sklone brzom smanjenju gustoće kostiju, a samim time i razvoju osteoporoze zbog hormonalnih promjena (*FRAX®: a Tool for Estimating Your Fracture Risk*,

2024). U tom kontekstu, suplementacija vitaminom D je od iznimne važnosti za zdravlje kostiju i prevenciju osteoporoze (Laktašić-Žerjavić, 2014). Iz navedenog se da zaključiti da su rezultati ovog istraživanja pokazali ono što je i bilo očekivano kod ove skupine ispitanica te je iz tog razloga kolekalciferol na prvom mjestu najčešće korištenih lijekova i na prvom mjestu lijekova kod kojih se najčešće predlagala intervencija. Drugi po redu lijek kod kojeg su najčešće predlagane intervencije je rosuvastatin. Kao najčešći terapijski problemi kod rosuvastatina su se javljali „Potreba za uvođenjem dodatne terapije – neliječeno zdravstveno stanje“ ili „Preniska doza – neučinkovita doza“, stoga su se najčešće provodile intervencije poput uvođenja nove terapije (rosuvastatin) i povećanja doze lijeka. Letrozol pripada skupini aromataznih inhibitora, te je kod ispitanica često bila prisutna nuspojava na lijek poput bolova i ukočenosti zglobova. S obzirom na dokazanu dobru učinkovitost aromataznih inhibitora pa samim time i letrozola, najčešće se težilo primjenjivanju nefarmakoloških mjera za olakšavanje boli u zglobovima poput povećanja broja koraka u danu i razgibavanju zglobova. Također, uz nefarmakološke mjere, nerijetko se predlagala primjena glukozamina za kojeg je dokazano da smanjuje bol i poboljšava funkciju zglobova (Filipović i sur., 2022). Prilikom podlijevanja zračenju, pacijentice često iskuse kožne reakcije poput nadraženosti, crvenila i suhoće kože (*Nuspojave radioterapije*, 2024) te se kao intervencija javlja potreba za prevencijom kako bi se smanjio rizik od nastanka novog zdravstvenog stanja. Iz tog razloga, često se u terapiju uvode topikalni kortikosteroidi i daju detaljne upute o pravilnoj njezi kože za vrijeme trajanja radioterapije. Kod premenopauzalnih žena oboljelih od hormonski ovisnog raka dojke kao adjuvantna endokrina terapija se koristi tamoksifen (Belac Lovasić, 2022). Najčešće nuspojave koje su se javljale kod ispitanica liječenih tamoksifenom su glavobolje, oticanje zglobova, depresija, naleti vrućine i zamućenje vida. Stoga su najčešće predložene intervencije za tamoksifen uključivale smanjenje doze i promjenu lijeka. Također, nerijetko je bio slučaj da se pacijentice uputi na farmakogenomsko testiranje kako bi se odredio status CYP2D6 polimorfizma koji može biti povezan varijabilnim kliničkim odgovorom na terapiju (*Nolvadex 10 mg filmom obložene tablete*, 2024). Pregled lijekova kod kojih su se najčešće predlagale intervencije je prikazan u tablici 4.8.

Tablica 4.8. Lijekovi kod kojih su se najčešće predlagale intervencije

LIJEK	POSOTAK INTERVENCIJA
<i>Kolekalciferol</i>	13,52%
<i>Rosuvastatin</i>	6,76%
<i>Letrozol</i>	6,76%
<i>Topikalni kortikosteroidi</i>	5,41%
<i>Tamoksifen</i>	5,41%

4.5 Prosječan broj dodataka prehrani po pacijentu i najčešće korišteni dodatci prehrani

Prosječan broj dodataka prehrani po pacijentici na 1. konzultaciji je iznosio 3,85 (\pm 3,90), a na 2. konzultaciji 4,14 (\pm 3,39). Prilikom prvog dolaska u Farmakoterapijsko savjetovište, iz razgovora s pacijenticama se zabilježilo da su najčešće koristile slijedeće dodatke prehrani: magnezij (11,19%), vitamin C (8,14%), vitamini B kompleksa (7,46%), razne probiotike (7,46%), omega 3 masne kiseline (5,76%), cink (3,73%), beta glukane (2,37%), selen (2,37%), kalcij (2,37%) i kurkumu (2,37%). Prema istraživanju Wong i sur. (2010.), od 82 pacijentice oboljele od raka dojke, 99% je izjavilo da su koristile dodatke prehrani otkad im je dijagnosticiran rak dojke. Najčešće korišteni dodatci prehrani bili su kineski biljni lijekovi, a pacijentice su trošile oko 258 američkih dolara mjesečno na njih. Razlog koji su navele za njihovo korištenje bio je poboljšanje oporavka, ali istodobno su imale zabrinutosti vezane za sigurnost. Međutim, većina pacijentica nije osjećala da mogu razgovarati o tim zabrinutostima sa zdravstvenim djelatnicima. Prema Lopesu i sur. (2017.), pacijentice su često koristile fitoterapiju kao što su: Echinacea, biljni čajevi (poput kadulje) i ginkgo biloba. Od ostalih dodataka prehrani koji spadaju pod vitamine i minerale, prema Hauer i sur. (2023.), najčešće korišteni su bili vitamin D, kalcij, multivitamini, vitamin C, vitamin B12, biotin, magnezij i cink. Hauer i sur. (2023.) također pokazuju da se od prirodnih suplemenata najčešće koriste: probiotici, kurkuma, omega 3 masne kiseline, melatonin, kanabis, glukozamin i/ili kondroitin, lan, đumbir i Azijske gljive. Navedeni podaci se dijelom podudaraju s rezultatima ovog istraživanja što potencijalno ukazuje da razlike u učestalosti korištenja određenih dodataka prehrani proizlaze iz različitih potreba pacijentica.

Detaljan popis najčešće korištenih dodataka prehrani je prikazan u tablici 4.9.

Tablica 4.9. *Najčešće korišteni dodatci prehrani*

DODATAK PREHRANI	Broj pacijentica koje su koristile dodatak prehrani	Postotak pacijentica koje su koristile dodatak prehrani
<i>Magnezij</i>	33	11,19%
<i>Vitamin C</i>	24	8,14%
<i>Vitamini B kompleksa</i>	22	7,46%
<i>Probiotici</i>	22	7,46%
<i>Omega 3 masne kiseline</i>	17	5,76%
<i>Cink</i>	11	3,73%
<i>Beta glukani</i>	7	2,37%
<i>Selen</i>	7	2,37%
<i>Kalcij</i>	7	2,37%
<i>Kurkuma</i>	7	2,37%

4.6 Dodatci prehrani kod kojih su se najčešće predlagale intervencije

Kako bi se ublažile nuspojave liječenja i podržalo opće zdravlje, pacijentice oboljele od raka dojke često posežu za dodacima prehrani. Kao što je već opisano u Tablici 4.4. najčešće provedenih intervencija, najčešća intervencija općenito je bila „Preporuka dodatka prehrani/dermokozmetike/biljnog pripravka“. Iz toga se da zaključiti da je potreba i interes za dodacima prehrani kod ove skupine ispitanica bio velik. Intervencije su se najčešće predlagale za vitamine B kompleksa (9,29%), beta glukane (6,56%), vaginalate za vlaženje rodnice (6,01%), magnezij (4,92%) i vitamin C (4,92%). Nerijetko je slučaj da pacijentice liječene od raka dojke razviju perifernu neuropatiju (Gale, 2024), koju karakteriziraju trnci, bol i peckanja u rukama, šakama, nogama i stopalima (*Neuropatija kao posljedica liječenja raka*, 2024). Iz tih razloga, najčešće predlagana intervencija za vitamin B je bila „Uvođenje nove terapije“ jer za korištenje vitamina B kompleksa, posebice vitamina B12, postoje dokazi da može ublažiti simptome periferne neuropatije čak i kada nije prisutna deficijencija vitamin B12 (*Vitamin B12 presses “pause” on peripheral neuropathy*, 2020). S obzirom da se radi većinom o pacijenticama oboljelima od hormonski ovisnog raka dojke, te da se teži blokiranju proizvodnje estrogena mora se paziti da su predloženi dodatci prehrani sigurni za primjenu kod takvih

pacijentica. U slučaju vitamina B kompleksa, predlaže se uvijek primjena pripravaka koji sadrže samo vitamine B skupine bez dodanih biljnih ekstrakata, minerala i vitamina. Čisti i standardizirani pripravci beta glukana su na drugom mjestu najčešće predlaganih intervencija za dodatke prehrani. Najčešće se predlagalo uvođenje beta glukana s obzirom da brojne studije pokazuju pozitivne učinke beta glukana na povećanje broja krvnih stanica, lakše podnošenje nuspojava kemoterapije i podizanje imuniteta kod žena oboljelih od raka dojke (Molinari, 2024). Potreba za uvođenjem terapije se javljala kao najčešća intervencija i kod vaginaleta za vlaženje rodnice jer pacijentice koje su liječene aromataznim inhibitorima poput anastrozola često za nuspojavu iskuse suhoću rodnice (*Anastris 1 mg filmom obložene tablete*, 2024). Magnezij je najčešći dodatak prehrani kod pacijentica zabilježen na 1. konzultaciji, te je intervencija najčešće uključivala promjenu proizvođača ili oblika magnezija ovisno o indikaciji za koju se koristi. Oblici magnezija se razlikuju po svojoj bioraspoloživosti, odnosno mogućnosti apsorpcije a samim time i po primjeni određenog oblika za različita stanja (Hill, 2023). Vitamin C je snažan antioksidans za kojeg se pretpostavlja da može kod onkoloških bolesnika uvelike poboljšati kvalitetu života i ishode liječenja, ali uz veliki oprez prilikom korištenja za vrijeme kemoterapije kako ne bi umanjio učinkovitost onkološkog liječenja (Singh i sur., 2018). Iz tih razloga, često se kao intervencija kod vitamina C predlagao prekid terapije za vrijeme kemoterapije što se podudara s istraživanjem Lopes i sur. (2017.). Također, u tom istraživanju je pokazano da su se najčešće u terapiju uvodili kalcij i vitamin D, a isključivali multivitamini, vitamin E i već spomenuti vitamin C.

Pregled dodataka prehrani kod kojih su se najčešće predlagale intervencije je prikazan u tablici 4.10.

Tablica 4.10. *Dodatci prehrani kod kojih su se najčešće predlagale intervencije*

DODATAK PREHRANI	POSTOTAK INTERVENCIJA
<i>Vitamini B kompleksa</i>	9,29%
<i>Beta Glukani</i>	6,56%
<i>Vaginalete za vlaženje rodnice</i>	6,01%
<i>Magnezij</i>	4,92%
<i>Vitamin C</i>	4,92%

5. ZAKLJUČCI

Istraživanje o terapijskim problemima u pacijentica oboljelih od raka dojke u Domu zdravlja Zagreb – Centar, pokazalo je sljedeće:

- Veliki broj identificiranih terapijskih problema ukazuje na potrebu za uključivanjem ljekarnika koji pružaju ljekarničku skrb u skrb pacijentica koje boluju od raka dojke.
- Velik broj lijekova i dodataka prehrani ukazuje na potrebu za nadzorom terapije i kontrolom kliničkih ishoda.
- Dodaci prehrani koje pacijentice koje boluju od raka dojke koriste upućuju na važnost uključivanja stručnjaka-ljekarnika s ciljem osiguravanja primjene dodataka prehrani koji su sigurni.
- Visok stupanj prihvaćenosti intervencija od strane liječnika obiteljske medicine i pacijenata ukazuje na spremnost prihvaćanja suradnje i uključivanja ljekarnika u skrb onkoloških bolesnika kako bi se u što većoj mjeri spriječio nastanak terapijskih problema.

6. LITERATURA

1. Amin, M. B. i sur. (2017.) „AJCC Cancer Staging Manual“, 8. izdanje, Cham: Springer.
2. *Anastris 1 mg filmom obložene tablete* (2024.) HALMED, <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Anastris-1-mg-filmom-oblozene-tablete/11680/> (datum zadnje izmjene: 24. travnja 2024.).
3. Belac Lovasić, I. i sur. (2022.) „Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke (HOD RD-3)“, *Liječnički Vjesnik*, sv. 144 (9 – 10), 295 – 305.
4. *Breast cancer* (2024.) World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (datum objave: 13. ožujka 2024.).
5. *Breast Cancer Signs and Symptoms* (2022.) American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-cancer-signs-and-symptoms.html> (datum zadnje izmjene: 14. siječnja 2022.).
6. *Breast Cancer Statistics and Resources* (2024.) Breast Cancer Research Foundation, <https://www.bcrf.org/breast-cancer-statistics-and-resources/> (stranica posjećena: 30. lipnja 2024.).
7. Chan, A. i sur. (2014.) „Characteristics of unplanned hospital admissions due to drug-related problems in cancer patients“, *Supportive Care in Cancer*, vol. 22 (7), <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-014-2160-0>.
8. Cipolle, R. J., Strand, L. M. i Morley, P. C. (2012.) *Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management*, New York: McGraw-Hill Medical.
9. Conner, K. (2024.) „What are CDK 4/6 Inhibitors?“, Breastcancer.org, <https://www.breastcancer.org/treatment/targeted-therapy/what-are-cdk46-inhibitors> (stranica posjećena: 30. lipnja 2024.).
10. Degu, A. i Kebede, K. (2020.) „Drug-related problems and its associated factors among breast cancer patients at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia: A hospital-based retrospective cross-sectional study“, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, vol. 27 (1), <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155220914710>.
11. do Amaral, P. A. i sur. (2018.) „Impact of medication therapy management service offered to patients in treatment of breast cancer“, *Brazilian Journal of Pharmaceutical*

- Sciences*, vol. 54 (2),
<https://www.scielo.br/j/bjps/a/rj4rJzxczG3R3tNF67NjNcr/?format=pdf&lang=en>.
12. Džono Boban, A. (2024.) „Rak dojke“, zzjzdnz.hr,
<https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/prevencija-raka/rak-dojke> (stranica posjećena: 30. lipnja 2024.).
 13. Filipović, K. i sur. (2022.) „Efekti glukozamin sulfata u liječenju osteoartroze koljena: longitudinalno istraživanje“, *Acta clinica Croatica*, sv. 61 (3), 448 – 448.
 14. *FRAX®: a Tool for Estimating Your Fracture Risk* (2024.) The North American Menopause Society, <https://www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/bone-health-and-heart-health/frax-sup-sup-a-tool-for-estimating-your-fracture-risk> (stranica posjećena: 4. srpnja 2024.).
 15. Gale, R.P. (2024.) „Paraneoplastički sindromi“, hemed.hr,
<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=14455> (stranica posjećena: 5. srpnja 2024.).
 16. Gathara, E. W. (2018.) „Prevalence of drug therapy problems and determination of outcomes among patients attending medical outpatient clinic at Kenyatta National Hospital“, Doctoral dissertation, University of Nairobi
 17. Hauer i sur. (2023.) „Dietary supplement use in women diagnosed with breast cancer“, *The Journal of Nutrition*, 153(1), 301-311,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622132517>.
 18. Hill, A. (2023.) „10 Types of Magnesium (and What to Use Each For)“, Healthline Media, <https://www.healthline.com/nutrition/magnesium-types#The-bottom-line> (datum zadnje izmjene: 11. svibnja 2023.).
 19. *Inhibitor aromatase* (2024.) European Network of Youth Cancer Survivors,
<https://beatcancer.eu/hr/inhibitor-aromatase/> (stranica posjećena: 4. srpnja 2024.)
 20. *Key Statistics for Breast Cancer* (2024.) American Cancer Society,
<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html> (datum zadnje izmjene: 17. siječnja 2024.).
 21. Laktašić-Žerjavić, N. (2014.) „Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze“, *Reumatizam*, sv. 61 (2), 80 – 88.
 22. Lopes i sur. (2017.) „Phytotherapy and nutritional supplements on breast cancer“, *BioMed research international*,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2017/7207983>.
 23. *Molekularni tipovi raka dojke* (2022.) mamo.hr,
<https://www.mamo.hr/objava/molekularni-tip-raka-dojke> (datum objave: 22. travnja 2022.).

24. Molinari, L. (2024.) „Beta-Glucans for Mesothelioma“, Mesothelioma.com, <https://www.mesothelioma.com/treatment/alternative/beta-glucan/> (stranica posjećena: 5. srpnja 2024.).
25. Mrklić, I. (2023.) „Patohistološka dijagnostika karcinoma dojke“, mamohr, <https://www.mamohr.hr/objava/patohistoloska-dijagnostika-karcinoma-dojke> (datum objave: 17. svibnja 2023.).
26. *Neuropatija kao posljedica liječenja raka* (2024.) mamohr, <https://www.mamohr.hr/objava/neuropatija-kao-posljedica-lijecenja-raka> (datum objave: 1. travnja 2024.).
27. *Nolvadex 10 mg filmom obložene tablete* (2024.) HALMED, <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nolvadex-10-mg-filmom-oblozene-tablete/9094/> (datum zadnje izmjene: veljača 2024.).
28. *Nuspojave radioterapije* (2024.) onkologija.hr, <https://www.onkologija.hr/radioterapija/nuspojave-radioterapije/> (stranica posjećena: 4. srpnja 2024.).
29. *Rak dojke* (2024.) onkologija.hr, <https://www.onkologija.hr/rak-dojke/> (stranica posjećena: 30. lipnja 2024.).
30. Reineking, N. i sur. (2008.) „Analysis and categorisation of drug-related problems associated with systemic breast cancer therapy, *Value in Health*, vol. 6 (11).
31. Schnitt, S. J. (2010.) „Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy“, *Modern pathology*, vol. 23 (2), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893395222026084>.
32. Singh, K. i sur. (2018.) „Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity – Exploring the armoury of obscurity“, *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 26 (2), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016417302219>.
33. Šeparović, R. i Tečić Vuger, A. (2024.) „Rak dojke – jučer, danas, sutra“, svezanju.hr, <https://www.svezanju.hr/centar-znanja/strucni-clanci/>.
34. *Što trebate znati o raku dojke?* (2022.) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/sto-trebate-znati-o-raku-dojke/> (datum zadnje izmjene: 29. rujna 2022.).
35. Tečić Vuger, A. i sur. (2020.) „Characteristics and Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients: a Croatian Single Institution Retrospective Cohort Study“, *Acta clinica Croatica*, sv. 59 (1), 97 – 107.

36. *Trostruko negativan rak dojke* (2024.) European Network of Youth Cancer Survivors, <https://beatcancer.eu/hr/trostruko-negativan-rak-dojke/> (stranica posjećena: 30. lipnja 2024.).
37. *Types of Breast Cancer* (2021.) American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html> (datum zadnje izmjene: 19. studenog 2021.).
38. Valentini, V. i sur. (2002.) „Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients“, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 53 (3), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12062610/>.
39. Vazdar, Lj. i sur. (2014.) „HER2 pozitivni karcinom dojke u starijih bolesnica: biologija tumora i specifičnosti sistemskog liječenja“, *Libri Oncologici: Croatian Journal of Oncology*, sv. 42 (1 – 3), 99 – 105.
40. Viale, G. (2012.) „The current state of breast cancer classification“, *Annals of Oncology*, vol. 23 (10), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419417791>.
41. *Vitamin B12 presses “pause” on peripheral neuropathy* (2020.) Examine.com, <https://examine.com/research-feed/study/W0Ojx1/> (datum zadnje izmjene: 4. rujan 2020.).
42. Vrdoljak, E. i sur. (2013.) *Klinička onkologija*, Zagreb: Medicinska naklada.
43. *What is Breast Cancer?* (2021.) American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html> (datum zadnje izmjene: 19. studenog 2021.).
44. Wong i sur. (2010.) „Use of dietary supplements by breast cancer patients undergoing conventional cancer treatment“, *Patient preference and adherence*, 407-414, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/PPA.S13639>.
45. Zirpoli i sur. (2013.) „Supplement use during an intergroup clinical trial for breast cancer (S0221)“, *Breast cancer research and treatment*, 137, 903-913, <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-012-2400-2>.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Liječenje raka dojke uzrokuje brojne nuspojave koje mogu narušiti kvalitetu života pacijentica što je jedan od glavnih razloga odustajanja od liječenja. Uslugom upravljanja farmakoterapijom (UF) moguće je umanjiti nuspojave i posljedično doprinijeti poboljšanju kvalitete života i adherencije.

Cilj ovog diplomskog rada bio je odrediti vrstu i učestalost terapijskih problema (TP) u pacijentica s dijagnosticiranim rakom dojke kojima je u Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb - Centar (DZZC) pružena usluga upravljanja farmakoterapijom.

Provedeno je prospektivno intervencijsko istraživanje u DZZC u razdoblju od studenog 2022. do veljače 2024. godine. U istraživanje su bili uključene pacijentice starije od 18 godina s postavljenom dijagnozom raka dojke koje su u FTS prošle najmanje jednu konzultaciju. Sociodemografski, antropometrijski i klinički podaci prikupljeni su iz razgovora s pacijenticom te iz medicinske dokumentacije, a podaci o TP i lijekovima ekstrahirani su iz sustava za dokumentaciju. Identifikacija TP temeljila se na kategorizaciji prema Cipolle i sur., 2012.

U provedeno istraživanje bila je uključena 81 pacijentica prosječne dobi 58,19 ($\pm 12,76$) godina koje su u prosjeku bolovale od 10,05 ($\pm 7,09$) komorbiditeta te koristile 6,89 ($\pm 4,44$) lijekova i 3,85 ($\pm 3,90$) dodatka prehrani. Na prvoj konzultaciji identificirano je ukupno 416 TP, od kojih su najučestaliji bili "Potreba za uvođenjem dodatne terapije" (46,63%), "Nepotrebna terapija" (13,46%), "Preniska doza" (11,78%) i "Nuspojava lijeka" (10,82%). Lijekovi kod kojih su bili najčešće identificirani TP su: kolekalciferol (13,51%), rosuvastatin (6,76%), letrozol (6,76%), topikalni kortikosteroidi (5,41%) i tamoksifen (5,41%). Dodatci prehrani kod kojih su bili najčešće identificirani TP su: vitamini B kompleksa (9,29%), beta glukani (6,56%), vaginalete za vlaženje rodnice (6,01%), magnezij (4,92%) i vitamin C (4,92%). Najčešće provedene intervencije uključivale su "Preporuka dodatka prehrani/dermatokozmetike/biljnog pripravka" (24,52%), "Uvođenje nove terapije" (16,11%), "Edukacija pacijenta (12,98%) i "Prekid uzimanja dodatka prehrani" (11,06%). Od ukupno 58 intervencija predloženih liječnicima obiteljske medicine, 89, 66% ih je bilo prihvaćeno, a od ukupno 179 intervencija predloženih pacijenticama, 91,06% ih je bilo prihvaćeno.

Veliki broj identificiranih terapijskih problema ukazuje na potrebu za uključivanjem ljekarnika u skrb pacijentica oboljelih od raka dojke. Visoka učestalost upotrebe lijekova i dodataka prehrani zahtijeva nadzor terapije, kontrolu kliničkih ishoda i osiguravanje sigurne primjene dodataka prehrani. Visok stupanj prihvaćenosti intervencija potvrđuje spremnost na suradnju i uključivanje ljekarnika u skrb onkoloških bolesnika radi sprječavanja terapijskih problema.

Ključne riječi: rak dojke, upravljanje farmakoterapijom, terapijski problemi

Breast cancer treatment causes numerous side effects that can deteriorate the quality of life for patients, which is one of the main reasons for treatment discontinuation. Comprehensive Medication Management services (CMM) can reduce these side effects and consequently contribute to improving quality of life and adherence.

The aim of this thesis was to determine the type and frequency of drug therapy problems (DTPs) in patients diagnosed with breast cancer who received CMM services at the Pharmacotherapy Counseling Center of the Health Center Zagreb - Centar (DZZC).

A prospective interventional study was conducted at the DZZC from November 2022 to February 2024. The study included patients over 18 years old with diagnosed breast cancer who attended at least one consultation at the Counseling Center. Sociodemographic, anthropometric, and clinical data were collected through patient interviews and medical records, while data on drug therapy problems and medications were extracted from the documentation system. The identification of drug therapy problems was based on the categorization by Cipolle et al., 2012. The study included 81 patients with an average age of 58.19 (± 12.76) years, who had an average of 10.05 (± 7.09) comorbidities, used 6.89 (± 4.44) medications, and 3.85 (± 3.90) dietary supplements. A total of 416 DTPs were identified during the first consultation, with the most frequent being "Need for additional therapy" (46.63%), "Unnecessary therapy" (13.46%), "Dose too low" (11.78%), and "Adverse drug reaction" (10.82%). The medications most frequently associated with DTPs were: cholecalciferol (13.51%), rosuvastatin (6.76%), letrozole (6.76%), topical corticosteroids (5.41%), and tamoxifen (5.41%). The dietary supplements most frequently associated with DTPs were: B-complex vitamins (9.29%), beta glucans (6.56%), vaginal moisturizers (6.01%), magnesium (4.92%), and vitamin C (4.92%). The most common interventions included "Recommendation of dietary supplement/dermatocosmetic/herbal preparation" (24.52%), "Introduction of new therapy" (16.11%), "Patient education" (12.98%), and "Discontinuation of dietary supplement" (11.06%). Out of 58 interventions proposed to family doctors, 89.66% were accepted, and out of 179 interventions proposed to patients, 91.06% were accepted.

The large number of identified drug therapy problems indicates the need for involving pharmacists in the care of breast cancer patients. The high prevalence of medication and supplement use requires therapy monitoring, control of clinical outcomes, and ensuring the safe use of dietary supplements. The high acceptance rate of interventions confirms the readiness for collaboration and the inclusion of pharmacists in the care of oncology patients to prevent drug therapy problems.

Keywords: breast cancer, Comprehensive Medication Management services, drug therapy problems

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

PREVALENCIJA TERAPIJSKIH PROBLEMA KOD ŽENA S RAKOM DOJKE U DOMU ZDRAVLJA ZAGREB - CENTAR

Karla Limić

SAŽETAK

Liječenje raka dojke uzrokuje brojne nuspojave koje mogu narušiti kvalitetu života pacijentica što je jedan od glavnih razloga odustajanja od liječenja. Uslugom upravljanja farmakoterapijom (UF) moguće je umanjiti nuspojave i posljedično doprinijeti poboljšanju kvalitete života i adherencije.

Cilj ovog diplomskog rada bio je odrediti vrstu i učestalost terapijskih problema (TP) u pacijentica s dijagnosticiranim rakom dojke kojima je u Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb - Centar (DZZC) pružena usluga upravljanja farmakoterapijom.

Provedeno je prospektivno intervencijsko istraživanje u DZZC u razdoblju od studenog 2022. do veljače 2024. godine. U istraživanje su bili uključene pacijentice starije od 18 godina s postavljenom dijagnozom raka dojke koje su u FTS prošle najmanje jednu konzultaciju. Sociodemografski, antropometrijski i klinički podaci prikupljeni su iz razgovora s pacijenticom te iz medicinske dokumentacije, a podaci o TP i lijekovima ekstrahirani su iz sustava za dokumentaciju. Identifikacija TP temeljila se na kategorizaciji prema Cipolle i sur., 2012.

U provedeno istraživanje bila je uključena 81 pacijentica prosječne dobi 58,19 ($\pm 12,76$) godina koje su u prosjeku bolovale od 10,05 ($\pm 7,09$) komorbiditeta te koristile 6,89 ($\pm 4,44$) lijekova i 3,85 ($\pm 3,90$) dodatka prehrani. Na prvoj konzultaciji identificirano je ukupno 416 TP, od kojih su najučestaliji bili "Potreba za uvođenjem dodatne terapije" (46,63%), "Nepotrebna terapija" (13,46%), "Preniska doza" (11,78%) i "Nuspojava lijeka" (10,82%). Lijekovi kod kojih su bili najčešće identificirani TP su: kolekalciferol (13,51%), rosuvastatin (6,76%), letrozol (6,76%), topikalni kortikosteroidi (5,41%) i tamoksifen (5,41%). Dodatci prehrani kod kojih su bili najčešće identificirani TP su: vitamini B kompleksa (9,29%), beta glukani (6,56%), vaginalete za vlaženje rodnice (6,01%), magnezij (4,92%) i vitamin C (4,92%). Najčešće provedene intervencije uključivale su "Preporuka dodatka prehrani/dermatokozmetike/biljnog pripravka" (24,52%), "Uvođenje nove terapije" (16,11%), "Edukacija pacijenta (12,98%) i "Prekid uzimanja dodatka prehrani" (11,06%). Od ukupno 58 intervencija predloženih liječnicima obiteljske medicine, 89, 66% ih je bilo prihvaćeno, a od ukupno 179 intervencija predloženih pacijenticama, 91,06% ih je bilo prihvaćeno.

Veliki broj identificiranih terapijskih problema ukazuje na potrebu za uključivanjem ljekarnika u skrb pacijentica oboljelih od raka dojke. Visoka učestalost upotrebe lijekova i dodatka prehrani zahtijeva nadzor terapije, kontrolu kliničkih ishoda i osiguravanje sigurne primjene dodataka prehrani. Visok stupanj prihvaćenosti intervencija potvrđuje spremnost na suradnju i uključivanje ljekarnika u skrb onkoloških bolesnika radi sprječavanja terapijskih problema.

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

Rad sadrži: 38 stranica, 13 tablica i 45 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: rak dojke, upravljanje farmakoterapijom, terapijski problemi

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

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

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

Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj, 2024.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

THE PREVALENCE OF DRUG THERAPY PROBLEMS IN WOMEN WITH BREAST CANCER AT THE HEALTH CENTRE ZAGREB-CENTAR

Karla Limić

SUMMARY

Breast cancer treatment causes numerous side effects that can deteriorate the quality of life for patients, which is one of the main reasons for treatment discontinuation. Comprehensive Medication Management services (CMM) can reduce these side effects and consequently contribute to improving quality of life and adherence.

The aim of this thesis was to determine the type and frequency of drug therapy problems (DTPs) in patients diagnosed with breast cancer who received CMM services at the Pharmacotherapy Counseling Center of the Health Center Zagreb - Centar (DZZC).

A prospective interventional study was conducted at the DZZC from November 2022 to February 2024. The study included patients over 18 years old with diagnosed breast cancer who attended at least one consultation at the Counseling Center. Sociodemographic, anthropometric, and clinical data were collected through patient interviews and medical records, while data on drug therapy problems and medications were extracted from the documentation system. The identification of drug therapy problems was based on the categorization by Cipolle et al., 2012.

The study included 81 patients with an average age of 58.19 (± 12.76) years, who had an average of 10.05 (± 7.09) comorbidities, used 6.89 (± 4.44) medications, and 3.85 (± 3.90) dietary supplements. A total of 416 DTPs were identified during the first consultation, with the most frequent being "Need for additional therapy" (46.63%), "Unnecessary therapy" (13.46%), "Dose too low" (11.78%), and "Adverse drug reaction" (10.82%). The medications most frequently associated with DTPs were: cholecalciferol (13.51%), rosuvastatin (6.76%), letrozole (6.76%), topical corticosteroids (5.41%), and tamoxifen (5.41%). The dietary supplements most frequently associated with DTPs were: B-complex vitamins (9.29%), beta glucans (6.56%), vaginal moisturizers (6.01%), magnesium (4.92%), and vitamin C (4.92%). The most common interventions included "Recommendation of dietary supplement/dermatocosmetic/herbal preparation" (24.52%), "Introduction of new therapy" (16.11%), "Patient education" (12.98%), and "Discontinuation of dietary supplement" (11.06%). Out of 58 interventions proposed to family doctors, 89.66% were accepted, and out of 179 interventions proposed to patients, 91.06% were accepted.

The large number of identified drug therapy problems indicates the need for involving pharmacists in the care of breast cancer patients. The high prevalence of medication and supplement use requires therapy monitoring, control of clinical outcomes, and ensuring the safe use of dietary supplements. The high acceptance rate of interventions confirms the readiness for collaboration and the inclusion of pharmacists in the care of oncology patients to prevent drug therapy problems.

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

Thesis includes: 38 pages, 13 tables and 45 references. Original is in Croatian language.

Keywords: breast cancer, Comprehensive Medication Management services, drug therapy problems

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

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Andrea Brajković, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2024.