

Prevalencija terapijskih problema kod pacijenata koji u terapiji imaju statine u Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb - Centar

Matić, Lucija

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:163:562479>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

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



Lucija Matić

**Prevalencija terapijskih problema kod pacijenata
koji u terapiji imaju statine u
Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma
zdravlja Zagreb – Centar**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

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

Prije svega želim zahvaliti svojoj mentorici dr. sc. Andrei Brajković na strpljenju, nesebično prenesenom znanju i mnoštvu savjeta. Hvala što ste me podržavali i olakšali pisanje diplomskog rada!

Veliko hvala ide i mojoj obitelji i prijateljima. Bez njih ovo sve ne bi bilo moguće. Hvala vam na ljubavi, podršci i strpljenju (posebice u vrijeme ispitnih rokova). Hvala što ste sa mnom dijelili i sretne i tužne trenutke te u svakom od njih našli prave riječi i činili prave stvari. Prolaziti ovo putovanje s vama bila je njegova najveća ljepota.

Iako puno izazova, fakultetsko razdoblje za mene je bilo dokaz moje upornosti i mogućnosti ostvarenja zacrtanih ciljeva te sam mu na tome jako zahvalna. Nadam se da ću stečene sposobnosti i znanja iskoristiti dalje na najbolji mogući način.

Za kraj hvala dragom Bogu i mojoj Gospi koja me vraćala na put kad sam se s njega gubila i podsjećala me zbog čega sve ovo radim.

“jer za sve šta vaja moraš imat force”

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Starost	1
1.2. Lipoproteini i hiperlipidemija	1
1.2.1. Definicija i struktura lipoproteina	1
1.2.2. Hiperlipidemija	2
1.3. Prevalencija kardiovaskularnih bolesti	3
1.4. Terapija hiperlipidemije	4
1.4.1. Općenito o liječenju hiperlipidemije	4
1.4.2. Nefarmakološke mjere u liječenju hiperlipidemije	5
1.4.3. Farmakološka terapija hiperlipidemije	6
1.4.4. Dodaci prehrani	13
1.5. Usluga upravljanja farmakoterapijom (Comprehensive Medication Management– CMM) ..	14
1.5.1. Definicija i značaj	14
1.5.2. Terapijski problemi - definicija i podjela	15
1.5.3. Terapijski problemi kod liječenja hiperlipidemije i terapije statinima	18
2. OBRAZLOŽENJE TEME	21
3. MATERIJALI I METODE	22
3.1. Dizajn ispitivanja i uključni kriteriji	22
3.2. Proces prikupljanja podataka za identifikaciju terapijskih problema	22
3.3. Utvrđivanje kategorije i mogućih uzroka terapijskih problema	22
3.4. Analiza podataka	23
4. REZULTATI I RASPRAVA	24
4.1. Opće karakteristike pacijenata	24
4.2. Najčešće korišteni lijekovi i komorbiditeti	25
4.3. Identificirani terapijski problemi kod pacijenata	28
4.4. Terapijski problemi povezani sa statinima	32
4.5. Uzroci terapijskih problema	34
4.6. Farmakogenomsko testiranje kod pacijenata koji uzimaju statine	36
5. ZAKLJUČAK	37
6. LITERATURA	39
7. SAŽETAK/ SUMMARY	44

Popis kratica

ACE- angiotenzin konvertirajući enzim

ASCVD- aterosklerotske kardiovaskularne bolesti

ATK- Anatomska- terapijska- kemijska klasifikacija

CETP- cetil ester transfer protein

CMM- Comprehensive Medication Management- usluga upravljanja farmakoterapijom

CYP- citokrom P450 izoenzima

DHA- dokozaheksaenska kiselina

DTP- drug therapy problems

DZZC- Dom Zdravlja Zagreb- Centar

EAS- Europsko društvo za aterosklerozu

EMA- Europska agencija za lijekove

EPA- eikosapentaenska kiselina

ESC- Europsko kardiološko društvo

FDA- Američka agencija za hranu i lijekove

FTS- Farmakoterapijsko savjetovanište

HBP- visok krvni tlak

HDL- High- Density Lipoproteins- lipoproteini visoke gustoće

HDL-C- HDL- kolesterol

IDL- Intermediate- Density Lipoproteins- intermedijarni lipoproteini

IPP- inhibitori protonske pumpe

KVB- kardiovaskularne bolesti

LDL- Low- Density Lipoproteins- lipoproteini niske gustoće

LDL-C- LDL- kolesterol

LP(a)- lipoprotein (a)

MKB- Međunarodna klasifikacija bolesti

MTM- Medication Therapy Management

PCSK9- proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9

PHC- primarni zdravstveni centar

PPAR- peroksisom proliferirajući- aktivirajući receptor

PZZ- primarna zdravstvena zaštita

VLDL- Very Low- Density Lipoproteins- lipoproteini vrlo niske gustoće

WHO- World Health Organization- Svjetska zdravstvena organizacija

Popis tablica

Tablica 1. Prikaz kategorizacije terapijskih problema prema Cipolle i sur., 2012

Tablica 2. Opće karakteristike pacijenata

Tablica 3. Obrazovanje pacijenata

Tablica 4. Životne navike pacijenata

Tablica 5. Najčešći komorbiditeti kod pacijenata koji u terapiji imaju statin

Tablica 6. Najčešće korišteni lijekovi u terapiji kod pacijenata koji u terapiji imaju statin

Tablica 7. Najčešći lijekovi povezani s terapijskim problemima pacijenata

Tablica 8. Najčešći dodaci prehrani povezani s terapijskim problemima pacijenata

Tablica 9. Uzroci terapijskih problema i njihova zastupljenost

1. UVOD

1.1. Starost

Starost se definira kao razdoblje čovjekova životnog ciklusa pri kraju odrasle dobi obilježeno slabljenjem organskih i mentalnih funkcija (Bogin, 1999). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji starost se, prema kronološkoj dobi, dijeli u tri skupine: starije osobe (60 – 75 godina), stare osobe (76 – 90 godina) i vrlo stare osobe u dobi iznad 90 godina (Ožić, 2020). Starenje možemo pratiti kroz nekoliko dimenzija, a ono biološko podrazumijeva promjene, usporavanje i opadanje u fiziološkim funkcijama organizma s vremenom. Promjene u kardiovaskularnom sustavu povezane sa starenjem uključuju smanjenje elastičnosti i povećanje krutosti arterijskog sustava što rezultira povećanim opterećenjem na lijevu klijetku, povećanjem sistoličkog krvnog tlaka i hipertrofijom lijeve klijetke. Te promjene stvaraju uvjete za izoliranu sistoličku hipertenziju, dijastoličku disfunkciju, zatajivanje srca, atrioventrikularne smetnje i kalcifikaciju aortnog zaliska, često viđene bolesti u starije populacije (Cheitlin, 2003). Raspodjela i funkcija masnog tkiva značajno se mijenjaju tijekom života, a promjene se razlikuju za muškarce i žene. Muškarci često dobivaju na težini do otprilike 55. godine života, a zatim kasnije u životu počinju gubiti težinu što se može povezati s padom muškog spolnog hormona testosterona. Žene obično dobivaju na težini do 65. godine, a zatim počinju gubiti težinu. Gubitak težine u kasnijoj životnoj dobi djelomično se događa jer masno tkivo zamjenjuje mišićno tkivo, a masno tkivo teži manje od mišića. Prehrambene navike, kao i redovito vježbanje i kretanje, mogu imati velik utjecaj na promjene težine osobe tijekom njenog života ([Fillit i sur., 2017](#)). Sve navedene promjene uzrokovane starenjem kao prirodnim procesom mogu dovesti do niza zdravstvenih problema, posebice vezanih za kardiovaskularni sustav.

1.2. Lipoproteini i hiperlipidemija

1.2.1. Definicija i struktura lipoproteina

Lipoproteini su kompleksne čestice koje omogućuju transport lipida kroz krvotok. Imaju središnju hidrofobnu jezgru sastavljenu od nepolarnih lipida, prvenstveno estera kolesterola i triglicerida. Ova hidrofobna jezgra okružena je hidrofilnom membranom koja se sastoji od fosfolipida, slobodnog kolesterola i apolipoproteina (Kenneth, 2000). Lipoproteini se

klasificiraju prema gustoći, koja ovisi o omjeru lipida i proteina u čestici. Najčešća podjela je u četiri glavne skupine: hilomikroni, VLDL (Very Low-Density Lipoproteins)- lipoproteini vrlo niske gustoće, LDL (Low-Density Lipoproteins)- lipoproteini niske gustoće i HDL (High-Density Lipoproteins)- lipoproteini visoke gustoće. Nešto opširnija podjela uključivala bi još i IDL (Intermediate-Density Lipoproteins)- intermedijarne lipoproteine, Lp (a)- lipoprotein (a) i VLDL remnant („ostatke“ VLDL-a) (Kenneth, 2000). Hilomikroni su najveće lipoproteinske čestice koje prenose trigliceride iz crijeva do drugih tkiva, prvenstveno jetre, mišića i masnog tkiva. Lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL) proizvedeni su u jetri, prenose endogene trigliceride, fosfolipide i kolesterol iz jetre do perifernih tkiva. Intermedijarni lipoproteini (IDL) nastaju razgradnjom VLDL- a i služe kao prekursori za LDL čestice. Lipoproteini niske gustoće (LDL) prenose kolesterol do stanica u tijelu i često se nazivaju „lošim“ kolesterolom zbog njihove uloge u razvoju ateroskleroze. Lipoproteini visoke gustoće (HDL) poznati su kao „dobar“ kolesterol zbog toga što pomažu u transportu kolesterola iz perifernih tkiva natrag u jetru na reciklažu ili izlučivanje. Lipoprotein(a) strukturno je sličan LDL-u, ali s dodatnim apolipoproteinom (a). Povišene razine LP(a) povezane su s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Ostaci VLDL-a (VLDL remnant) ostaju nakon uklanjanja triglicerida, prelaze u IDL ili se direktno uzimaju u jetru (my.clevelandclinic.org). Ova klasifikacija omogućava nam bolje razumijevanje funkcionalne uloge različitih lipoproteina u metabolizmu lipida i njihovog utjecaja na zdravlje, posebno u kontekstu kardiovaskularnih bolesti.

1.2.2.Hiperlipidemija

Hiperlipidemija medicinski je termin koji se odnosi na povišene razine lipida u krvi, uključujući kolesterol i trigliceride. Također ju možemo opisati i kao neravnotežu kolesterola u krvi koja je uzrokovana kombinacijom prekomjerne količine LDL kolesterola i nedostatne količine HDL kolesterola za njegovo uklanjanje. To je uobičajeno stanje koje može povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti poput ateroskleroze, srčanog udara i moždanog udara (Hill MF i sur., 2021). Najčešći uzroci hiperlipidemije su genetika, prehrana i životni stil, određeni komorbiditeti i lijekovi. Genetski čimbenici rezultiraju nasljednom hiperlipidemijom (obiteljskom hiperlipidemijom) koja se očituje boli u prsima, grčevima u perifernim mišićima, ali i kardiovaskularnim događajima već u mlađoj dobi. Do hiperlipidemije može dovesti i neuravnotežena prehrana bogata zasićenim mastima, nedostatak tjelesne aktivnosti, konzumacija alkohola i pušenje. Najčešće bolesti koje dovode do razvoja hiperlipidemije su

šećerna bolest tip 2, policistični jajnici, hipotireoza, kronična bubrežna bolest i pretilost. Hiperlipidemiju mogu uzrokovati i određeni lijekovi kao što su oralna kontracepcija, diuretici, kortikosteroidi i beta blokatori (Hill MF i sur., 2021). Nekontrolirana hiperlipidemija može dovesti do stvaranja plaka unutar krvnih žila što sprječava normalan protok krvi kroz krvne žile, ograničavajući tako mozgu i srcu dovoljnu količinu hranjivih tvari i kisika što dovodi do razvoja kardiovaskularnih bolesti (Jebari-Benslaiman i sur., 2022).

1.3.Prevalencija kardiovaskularnih bolesti

Kronične nezarazne bolesti trenutno su vodeći uzrok smrtnosti, pobola i invaliditeta širom svijeta, uključujući Hrvatsku (Kralj i Čukelj, 2022). Među njima, kardiovaskularne bolesti (KVB) zauzimaju posebno mjesto zbog svoje visoke prevalencije i ozbiljnih zdravstvenih posljedica, što se danas smatra globalnom epidemijom. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), kardiovaskularne bolesti 2019. su godine bile uzrok smrti 17,9 milijuna ljudi globalno, što čini 32 % ukupne smrtnosti (World Health Organization, 2021). Od tih smrti, čak 85 % uzrokovano je srčanim ili moždanim udarom. Ovi podaci ukazuju na hitnost potrebe za učinkovitim mjerama prevencije, ranog otkrivanja i liječenja kardiovaskularnih bolesti kako bi se smanjio teret ovih bolesti na pojedince i društvo u cjelini (Kralj i Čukelj, 2022). Kardiovaskularne bolesti ostaju vodeći uzrok smrti i u Europi, uzrokujući pritom 2,2 milijuna smrti među ženama i 1,9 milijuna među muškarcima. To predstavlja 47 % svih smrti kod žena i 39 % kod muškaraca. Ishemijske bolesti srca su najčešći uzrok smrti od KVB, odgovorne za 38 % smrti kod žena i 44 % kod muškaraca. Moždani udar je drugi najčešći uzrok smrti od KVB, uzrokujući 26 % smrti kod žena i 21 % kod muškaraca. Udio smrti od KVB u ukupnom mortalitetu veći je u zemljama sa srednjim i nižim prihodima dok u zemljama s visokim prihodima taj udio opada. To ukazuje na napredak u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti u razvijenijim zemljama. Zemlje visokog dohotka uspjele su smanjiti mortalitet od KVB zahvaljujući boljim zdravstvenim uslugama, ranijem otkrivanju bolesti i učinkovitijim terapijama (Kralj i Čukelj, 2022).

Čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti dijele se na one na koje se može utjecati i na one na koje se ne može utjecati. Na faktore poput dobi i spola ne možemo utjecati; rizik se povećava za muškarce starije od 45 godina i žene starije od 55 godina ili žene u prijevremenoj menopauzi bez nadomjesne terapije estrogenom. Pozitivna obiteljska anamneza, koja uključuje prijevremenu smrt uslijed koronarne bolesti srca, infarkta miokarda ili iznenadne smrti prije 55. godine kod muških srodnika ili prije 65. godine kod ženskih članova obitelji,

također predstavlja nepromjenjiv faktor rizika. Među čimbenicima na koje se može utjecati najznačajniji su hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, pretilost, nepravilna prehrana, tjelesna neaktivnost i šećerna bolest tip 2 pri čemu su pušenje, hiperlipidemija i hipertenzija najzastupljeniji. Posljednjih desetljeća, prevalencija pretilosti i šećerne bolesti tip 2 bilježi izraziti porast što dodatno doprinosi povećanju rizika od kardiovaskularnih bolesti (Kralj i Čukelj, 2022). U Hrvatskoj je 2022. godine preminulo 56.979 osoba, od čega je 48,99 % muškaraca i 51,01 % žena. Vodeći uzrok smrti bile su kardiovaskularne bolesti, s ukupno 18.281 preminulih, što čini 32,08 % ukupnog mortaliteta. Kod muškaraca, kardiovaskularne bolesti činile su 25,7 % smrtnosti, dok je kod žena taj udio bio 36,1 %. Među deset vodećih pojedinačnih uzroka smrti u Hrvatskoj 2022. godine, koji zajedno čine 59,9 % ukupnog mortaliteta, nalaze se četiri dijagnoze iz skupine kardiovaskularnih bolesti. Ishemijske bolesti srca bile su najčešći uzrok smrti s udjelom od 12,2 %, a hipertenzivna bolest bila je drugi najčešći uzrok s udjelom od 9,2 %. Cerebrovaskularne bolesti bile su četvrte po učestalosti s udjelom od 7,5 %, dok je ateroskleroza zauzela osmo mjesto s udjelom od 3,2 %. Na popisu se našla i šećerna bolest s udjelom od 7,8 %. (Hrvatski statistički ljetopis, 2024).

1.4. Terapija hiperlipidemije

1.4.1. Općenito o liječenju hiperlipidemije

Hiperlipidemija jedan je od ključnih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, stoga je liječenje hiperlipidemije od iznimne važnosti i temelji se na personaliziranom pristupu svakom pacijentu. Farmakoterapija se koristi tek kada se ciljne vrijednosti lipida ne mogu postići općim terapijskim mjerama. Iako postoji više skupina lijekova za liječenje hiperlipidemije samo mali broj pacijenata postiže zadovoljavajuću regulaciju bolesti (Marušić i sur., 2010). Razlozi za to uključuju nisku adherenciju pacijenata zbog nedostatka informiranosti o posljedicama bolesti, nedovoljnu agresivnost liječnika u postizanju terapijskih ciljeva te strah od mogućih interakcija i nuspojava lijekova (Marušić i sur., 2010). Prema najnovijim smjernicama za liječenje dislipidemija Europskog društva za ateroskleroze (EAS) i Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2019. godine, važnost snižavanja LDL-kolesterola (LDL-C) za prevenciju aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (ASCVD) jako je naglašena (2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice). Klinička ispitivanja jasno su pokazala da što su postignute vrijednosti LDL-C niže to je manji rizik od budućih kardiovaskularnih događaja pri čemu nije određena donja granica za vrijednosti LDL-C. Stoga su ključne smjernice upravo za snižavanje LDL-C- a pri čemu se

uzima u obzir rizik od kardiovaskularnog događaja. Za vrlo visok rizik cilj je smanjenje LDL-C za najmanje 50 % i postizanje vrijednosti LDL-C <1.4 mmol/L. U slučaju da je riječ o pacijentu koji je doživio drugi vaskularni događaj unutar dvije godine, a bio je na maksimalno podnošljivoj terapiji baziranoj na statinima mogu se razmotriti ciljne vrijednosti LDL-C <1.0 mmol/L. Za pacijente s visokim kardiovaskularnim rizikom cilj je smanjenje LDL-C za najmanje 50 % i vrijednosti LDL-C <1.8 mmol/L. Kod umjerenog kardiovaskularnog rizika ciljne su vrijednosti LDL-C <2.6 mmol/L dok za niski kardiovaskularni rizik one iznose <3.0 mmol/L. Uz to zadani su i sekundarni ciljevi za vrijednosti ne-HDL-C koje bi trebale biti 0.8 mmol/L više od odgovarajućih ciljnih vrijednosti za LDL-C. Ciljne vrijednosti za ApoB su <65 mg/dL za vrlo visok kardiovaskularni rizik, <80 mg/dL za visok kardiovaskularni rizik i <100 mg/dL za umjereni kardiovaskularni rizik. Za HDL-C i trigliceride nisu utvrđeni specifični ciljevi, ali povećanje HDL-C može dovesti do regresije ateroskleroze dok su niske razine HDL-C povezane s prekomjernim događajima i smrtnošću kod koronarne arterijske bolesti pacijenata, čak i uz niske vrijednosti LDL-a (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Individualizirani pristup liječenju preporučuje se za učinkovitu kontrolu ukupnog kardiovaskularnog rizika. U terapiji razlikujemo nefarmakološke i farmakološke mjere koje se propisuju ovisno o kardiovaskularnom riziku pojedinog pacijenta.

1.4.2. Nefarmakološke mjere u liječenju hiperlipidemije

Prema smjernicama za liječenje dislipidemije Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu iz 2019. godine promjene načina života igraju ključnu ulogu u poboljšanju lipidnog profila u plazmi te samim time smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti. Prva je važna komponenta zdrava prehrana. Preporučuje se konzumacija hrane s niskim udjelom zasićenih masti te povećanje unosa vlakana, voća, povrća i cjelovitih žitarica. Zasićene masti trebaju biti zamijenjene nezasićenim mastima koje se mogu naći u namirnicama poput maslinovog ulja, orašastih plodova i ribe. Također, trans- masne kiseline, koje se često nalaze u prerađenoj hrani, treba izbjegavati jer negativno utječu na razinu LDL kolesterola i povećavaju kardiovaskularni rizik. Tjelesna aktivnost još je jedan ključan faktor. Redovita tjelesna aktivnost, koja uključuje najmanje 150 minuta umjereno intenzivne aktivnosti tjedno, može značajno poboljšati lipidni profil. Redovita tjelovježba smanjuje razinu triglicerida i povećava razinu HDL kolesterola, što je korisno za zdravlje srca. Kontrola tjelesne težine također igra važnu ulogu u regulaciji lipida. Pretilost je povezana s povećanjem

LDL kolesterola i triglicerida te smanjenjem HDL kolesterola. Gubitak tjelesne težine kod pretilih osoba može značajno poboljšati lipidni profil i smanjiti kardiovaskularni rizik. Održavanje zdrave tjelesne težine ključno je za dugoročno održavanje povoljnog lipidnog profila. Prestanak pušenja od vitalnog je značaja jer pušenje negativno utječe na HDL kolesterol i povećava ukupni kardiovaskularni rizik. Studije su pokazale da prestanak pušenja može dovesti do poboljšanja lipidnog profila i smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti, uključujući srčani i moždani udar. Umjerena konzumacija alkohola također može imati povoljan učinak na HDL kolesterol, ali prekomjerna konzumacija ima štetne učinke na zdravlje srca i krvnih žila. Stoga se preporučuje umjerenost u konzumaciji alkohola. Promjene načina života su temeljni dio strategije za smanjenje kardiovaskularnog rizika kroz poboljšanje lipidnog profila u plazmi. Individualizirani pristup svakom pacijentu je ključan za postizanje najboljih rezultata. Ove preporuke temelje se na širokom spektru dokaza koji uključuju osnovne znanstvene spoznaje, klinička opažanja, genetička istraživanja i epidemiološke studije (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). O tome koliki problem nezdrave životne navike te pretilost predstavljaju u našem društvu govori i podatak da ukupan broj djece, adolescenata i odraslih u Hrvatskoj koji žive s debljinom premašuje 1 milijun prema globalnoj analizi izdanoj u časopisu The Lancet povodom obilježavanja Svjetskog dana debljine. Time ovaj trend čini debljinu najučestalijim oblikom malnutricije u Hrvatskoj kao i većini drugih zemalja diljem svijeta ([Phelps i sur., 2024](#)). Navedene nefarmakološke mjere koriste se kao početni korak u upravljanju liječenjem hiperlipidemije. Posebno se preporučuju za osobe s blagim do umjerenim povišenjem lipida u krvi ili one osobe koje nisu u visokom riziku od kardiovaskularnih bolesti. Farmakološke mjere, s druge strane, preporučuju se kada nefarmakološke mjere nisu dovoljne za postizanje ciljanih vrijednosti lipida ili kod pacijenata koji su u visokom riziku od kardiovaskularnih bolesti (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3. Farmakološka terapija hiperlipidemije

Hiperlipidemija se najčešće liječi kombinacijom promjena u načinu života i farmakoterapijom. Farmakoterapijske opcije uključuju statine, ezetimib, PCSK9 inhibitore, fibrate, omega-3 masne kiseline, niacin, adsorbense žučne kiseline, inhibitore CEPT-a, anti-sense oligonukleotide i genetsku terapiju, koji su pokazali učinkovitost u smanjenju nivoa lipida u krvi i rizika od kardiovaskularnih bolesti.

1.4.3.1. Statini

Statini su najčešći korišteni lijek za snižavanje kolesterola. Studije su pokazale da mogu smanjiti rizik od srčanog udara, moždanog udara i smrti kod ljudi koji su u visokom riziku od srčanih bolesti ili ih već imaju (www.heart.org). Statini inhibiraju HMG-CoA reduktazu, enzim koji kontrolira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat što znači da utječu već na početni korak u sintezi kolesterola. Inhibicijom ovog enzima statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri što dovodi do povećane ekspresije LDL receptora na hepatocitima. To rezultira povećanim uklanjanjem LDL kolesterola iz krvi što smanjuje koncentraciju LDL-C u plazmi. Osim toga, statini mogu imati pozitivan učinak na blago povećanje HDL-C-a te smanjiti trigliceride u plazmi (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019.). Statini značajno smanjuju LDL-C, u prosjeku za 30-50 %, ovisno o dozi i tipu statina. Također, smanjuju koncentraciju apolipoproteina B (ApoB), glavne proteinske komponente LDL-a te lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL). Osim toga, statini mogu blago povećati HDL-C za 5-10 % i smanjiti trigliceride za 10-20 %. Brojna randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazala su da statini značajno smanjuju rizik od glavnih kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar i kardiovaskularnu smrt. Ovi učinci su proporcionalni snižavanju LDL-C-a. Statini također smanjuju ukupnu smrtnost kod bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom (www.heart.org). Miopatija je poznata nuspojava statina koja se očituje bolovima u mišićima, slabošću i povišenim razinama kreatin kinaze (CK). Teži oblik miopatije, rabdomioliza, rijetka je, ali potencijalno opasna po život. Rizik od miopatije povećava se s višim dozama statina, određenim lijekovima koji inhibiraju metabolizam statina, te kod osoba s predispozicijama za miopatiju. Statini mogu uzrokovati miotoksične učinke pri čemu se bolovi u mišićima javljaju u 2 % do 11 % pacijenata dok se klinički značajna miopatija s CK razinama višim od 10 puta od referentne vrijednosti pojavljuje u oko 0,5 % pacijenata. Rizik je povećan kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom, disfunkcijom jetre, hipotireozom te kod onih koji uzimaju lijekove poput gemfibrozila, ciklosporina, makrolidnih antibiotika i azolnih antimikotika (Hansen i sur., 2005). Postoji dokazan rizik od razvoja šećerne bolesti tip 2 kod osoba koje uzimaju statine, posebno kod visokih doza. Međutim, kardiovaskularne koristi statina daleko nadmašuju rizik od šećerne bolesti tipa 2, posebno kod osoba s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Statini mogu uzrokovati povišene jetrene enzime, što može ukazivati na oštećenje jetre. U većini slučajeva povišenja su blaga i reverzibilna, a ozbiljno oštećenje jetre je rijetko (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Postoje izvješća o rijetkim slučajevima gubitka

pamćenja i konfuzije povezanih s upotrebom statina, ali dokazi nisu usklađeni (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Europska agencija za lijekove (EMA) i Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) zaključili su da koristi statina nadmašuju potencijalne rizike (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). FDA je pregledala baze podataka o neželjenim događajima, medicinsku literaturu i klinička ispitivanja kako bi procijenila učinak statina na kogniciju. Ovi izvještaji uključivali su starije osobe starije od 50 godina koje su iskusile značajan, ali nejasno definiran gubitak pamćenja ili kognitivni poremećaj koji se povukao nakon prestanka terapije statinima. Međutim, nije utvrđena povezanost između ovih događaja i specifičnog statina, dobi osobe, doze statina ili istovremene uporabe drugih lijekova ([McKenney i sur., 2006](#)). Gastrointestinalne nuspojave, uključujući dispepsiju, mučninu i zatvor su relativno česte, ali obično blage i prolazne. Statini mogu izazvati alergijske reakcije, uključujući osip i svrbež, te rijetke slučajeve intersticijske bolesti pluća (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3.1.1. Farmakokinetičke i farmakodinamske značajke statina

U Hrvatskoj su trenutno registrirana četiri statina: simvastatin, fluvastatin, atorvastatin i rosuvastatin. Budući da se većina sinteze kolesterola događa noću u stanju gladovanja, preporučuje se da statini s kraćim vremenom polueliminacije (npr. simvastatin i fluvastatin) uzimaju oralno prije spavanja kako bi se optimiziralo njihovo djelovanje. Doziranje statina s duljim poluvremenom eliminacije, kao što su atorvastatin i rosuvastatin, može biti ujutro ili navečer, ali osobe trebaju uzimati lijek svaki dan u isto vrijeme (Miettinen, 1982). Statini se klasificiraju prema intenzitetu na sljedeći način:

- a) Statini niskog intenziteta: Uključuju 20 do 40 mg fluvastatina i 10 mg simvastatina. Statini niskog intenziteta smanjuju LDL-C za manje od 30 % (Stone i sur., 2014).
- b) Statini srednjeg intenziteta: Uključuju 10 do 20 mg atorvastatina, 80 mg fluvastatina, 5 do 10 mg rosuvastatina ili 20 do 40 mg simvastatina. Statini srednjeg intenziteta smanjuju LDL-C za 30 do 50 % (Stone i sur., 2014).
- c) Statini visokog intenziteta: Uključuju 40 do 80 mg atorvastatina ili 20 do 40 mg rosuvastatina. Statini visokog intenziteta smanjuju LDL-C za više od 50 % (Stone i sur., 2014).

Rosuvastatin je najpotentniji statin, nakon čega slijedi atorvastatin (Stone i sur., 2014).

Osim rosuvastatina, svi statini podliježu značajnom metabolizmu u jetri putem citokrom P450 izoenzima (CYP). Atorvastatin i simvastatin metaboliziraju se pomoću CYP3A4 što ih čini sklonima interakcijama s brojnim lijekovima, uključujući verapamil, diltiazem, amiodaron, azolne antimikotike, ali i sokom od grejpa. Ovakav način metabolizma ima značajan učinak i na nuspojave. Primjerice, ukoliko se simvastatin koristi samostalno, učestalost miopatije manja je od 0,1 %, ali kada se koristi u kombinaciji s amiodaronom, učestalost raste na 6 % (Bottorff, 2006). Fluvastatin metabolizira se putem CYP2C9 te je podložan interakcijama s lijekovima poput amiodarona, gemfibrozila, flukonazola, metronidazola i fluoksetina. Za razliku od relativno slabog vezanja atorvastatina i simvastatina za CYP3A4, fluvastatin se snažno veže za CYP2C9, što može inhibirati metabolizam drugih tvari ovisnih o ovom izoenzimu, kao što je varfarin (Bottorff, 2006). Upravo zbog razlika u statinima kod pacijenata je ponekad potrebno provesti farmakogenomsko testiranje. Farmakogenomsko testiranje postaje sve važnije u kliničkoj medicini zbog svoje sposobnosti da identificira pacijente koji su pod povećanim rizikom od nuspojava ili neadekvatnog odgovora na terapiju. Uloge farmakogenomike uključuju identifikaciju genetskih varijacija koje mogu utjecati na individualni odgovor na lijekove što omogućuje prilagodbu doziranja kako bi se postigao optimalan terapijski učinak i smanjile nuspojave. Farmakogenomsko testiranje podrazumijeva istovremeno ispitivanje varijanti sekvenci u više gena, čime se nastoji otkriti kako pacijenti reagiraju na određene lijekove, izbjeći nuspojave i prilagoditi doze lijekova (Singh, 2019). Ova metoda omogućuje personalizirani pristup liječenju gdje farmaceuti i liječnici mogu surađivati kako bi optimizirali terapiju za svakog pojedinog pacijenta (Singh, 2019).

1.4.3.2. Ezetimib

Ezetimib se koristi za smanjenje apsorpcije kolesterola u crijevima što rezultira smanjenjem razine LDL-C- a za oko 20 %. U velikom randomiziranom ispitivanju koje je uključivalo pacijente koji su nedavno pretrpjeli akutne koronarne sindrome pokazalo se da ezetimib, kada se doda terapiji statinima umjerene doze, umjereno smanjuje kardiovaskularni rizik tijekom sedmogodišnjeg praćenja ([Cannon i sur., 2015](#)). Ezetimib inhibira NPC1L1 protein u crijevnim enterocitima čime smanjuje apsorpciju kolesterola iz hrane i žuči. To smanjuje količinu kolesterola koja ulazi u jetru potičući jetru da povećava uklanjanje LDL kolesterola iz krvi (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Ezetimib smanjuje LDL-C za oko 15-20 % kada se koristi samostalno te dodatno smanjuje LDL-C za

oko 15-20 % kada se dodaje statinskoj terapiji. Također, može smanjiti koncentraciju ApoB i povećati HDL-C za oko 3 % (pharmaceutical-journal.com/). U kombinaciji sa statinima, smanjuje rizik od glavnih kardiovaskularnih događaja, kao što su infarkt miokarda i moždani udar, posebno kod pacijenata s visokim rizikom. Ezetimib ima dobar sigurnosni profil s rijetkim nuspojavama koje uključuju gastrointestinalne smetnje, glavobolju i povišene jetrene enzime kada se koristi u kombinaciji sa statinima (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3.3. PCSK9 inhibitori

PCSK9 inhibitori su monoklonska antitijela koja se vežu na PCSK9 protein sprječavajući ga da uništava LDL receptore na površini hepatocita. To omogućuje više LDL receptora da ostanu dostupni za uklanjanje LDL kolesterola iz krvi (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). PCSK9 inhibitori značajno smanjuju LDL-C za 50-60 % uz dodatno smanjenje ApoB i lipoproteina (a). Također mogu povećati HDL-C i smanjiti trigliceride (pharmaceutical-journal.com). PCSK9 inhibitori smanjuju rizik od glavnih kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda i moždani udar, posebno kod pacijenata s visokim rizikom koji već koriste statine i ezetimib. PCSK9 inhibitori imaju dobar sigurnosni profil s rijetkim nuspojavama koje uključuju reakcije na mjestu injekcije, simptome slične gripi i rijetke imunološke reakcije (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3.4. Fibrati

Fibrati aktiviraju PPAR- α receptore što povećava oksidaciju masnih kiselina i smanjuje sintezu triglicerida u jetri. Oni mogu smanjiti trigliceride za 30-50 % i povećati HDL kolesterol za 5-15 %. Učinak na LDL kolesterol je varijabilan, ali mogu smanjiti koncentraciju malih, gustih LDL čestica. Fibrati smanjuju rizik od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata s visokim trigliceridima i niskim HDL kolesterolom, posebno kod dijabetičara tipa 2. Međutim, mogu izazvati nuspojave poput gastrointestinalnih smetnji, povišenih jetrenih enzima i rizika od žučnih kamenaca. Također postoji povećan rizik od miopatije kada se koriste u kombinaciji sa statinima (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3.5. Omega-3 masne kiseline

Omega-3 masne kiseline, uključujući eikosapentaensku kiselinu (EPA) i dokozaheksaensku kiselinu (DHA), smanjuju sintezu triglicerida u jetri čime smanjuju njihovu koncentraciju za 20-50 % i povećavaju oksidaciju masnih kiselina (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Na početku terapije hiperglicidemije uvodi se doza od 2 grama dnevno. Ukoliko ta doza ne dovede do poboljšanja može se povećati na 4 grama dnevno (www.halmed.hr). Međutim, njihov učinak na LDL-C je promjenjiv; u nekim slučajevima mogu povećati LDL-C. Također mogu blago povećati HDL-C (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019). Na temelju dostupnih dokaza, čini se da EPA djeluje bolje na smanjenje kardiovaskularnog rizika nego kombinacija DHA i EPA. Prednosti EPA-e čine se ovisnima o dozi, iako veće doze mogu imati više nuspojava. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definirala uloga EPA-e i DHA-e u smanjenju kardiovaskularnog rizika (Kelsey, 2023). Omega-3 masne kiseline općenito se dobro podnose s rijetkim nuspojavama koje uključuju gastrointestinalne smetnje (npr. mučnina, proljev) i blago povećanje rizika od krvarenja kod visokih doza (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3.6. Niacin (nikotinska kiselina)

Niacin ili vitamin B3 učinkovito smanjuje sintezu VLDL- a u jetri, što posljedično smanjuje proizvodnju LDL-C- a i triglicerida. Osim toga, niacin inhibira razgradnju ApoA-I, glavnog proteinskog sastojka HDL-a, čime povećava razinu HDL-C. Studije pokazuju da niacin može smanjiti LDL-C za 10-25 %, smanjiti TG za 20-50 % i povećati HDL-C za 15-35 %. Također smanjuje lipoprotein(a) koji je još jedan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti. Unatoč ovim korisnim učincima na lipidni profil, nedavne kliničke studije nisu pokazale značajno smanjenje kardiovaskularnih događaja kada se niacin dodaje standardnim terapijama, posebno kada se koristi uz statine. Upotreba niacina često je ograničena zbog nuspojava koje uključuju crvenilo kože, gastrointestinalne smetnje, povišene jetrene enzime i inzulinsku rezistenciju. Ove nuspojave su izraženije pri višim dozama što ograničava njegovu upotrebu kod mnogih pacijenata (Villines i sur., 2011).

1.4.3.7. Adsorbensi žučnih kiselina

Adsorbensi (kolestiramin, kolesevelam) vežu žučne kiseline u crijevima sprječavajući njihovu reapsorpciju. To prisiljava jetru da koristi kolesterol za sintezu novih žučnih kiselina što smanjuje razinu LDL-C u krvi. Smanjuju LDL-C za 15-30 %. Mogu blago povećati trigliceride i imati neutralan učinak na HDL-C. Istraživanja su pokazala da smanjuju rizik od kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda. Koriste se kao dodatna terapija kod pacijenata koji ne podnose statine ili ne postižu ciljane razine LDL-C s drugim lijekovima. Mogu uzrokovati gastrointestinalne smetnje, uključujući zatvor, nadutost i dispepsiju. Također mogu interferirati s apsorpcijom drugih lijekova i vitamina topljivih u mastima (npr. vitamin A, D, E, K) (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3.8. Inhibitori CETP-a

Inhibitori CETP-a (cetil ester transfer proteina) smanjuju prijenos kolesterola između lipoproteina što povećava HDL-C i smanjuje LDL-C. CETP inhibitori značajno povećavaju HDL-C, čak za 50-150 % i smanjuju LDL-C za 20-40 %. Također mogu smanjiti trigliceride. Neki inhibitori CETP-a pokazali su smanjenje kardiovaskularnih događaja u kliničkim ispitivanjima, ali nisu svi lijekovi iz ove klase bili uspješni. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio njihov puni potencijal u smanjenju kardiovaskularnog rizika. Inhibitori CETP-a općenito se dobro podnose, ali neki su bili povezani s povećanim rizikom od hipertenzije i drugih kardiovaskularnih problema u ranijim fazama razvoja. Kasniji lijekovi iz ove klase pokazali su bolji sigurnosni profil (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3.9. Anti-sense oligonukleotidi

Anti-sense oligonukleotidi ciljaju specifične mRNA molekule, sprječavajući sintezu proteina uključenih u metabolizam lipida kao što je to ApoB-100. Ovi lijekovi mogu značajno smanjiti LDL kolesterol, trigliceride i lipoprotein(a). Anti-sense oligonukleotidi pokazuju potencijal za smanjenje kardiovaskularnog rizika, ali potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdila njihova učinkovitost i sigurnost. Nuspojave uključuju reakcije na mjestu injekcije, simptome slične gripi i povećane jetrene enzime. Dugoročna sigurnost ovih lijekova još uvijek se istražuje (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.3.10. Genetska terapija

Genetska terapija cilja specifične gene odgovorne za metabolizam lipida kako bi se smanjila razina LDL-C- a i drugih lipida u krvi. Genetska terapija može značajno smanjiti LDL kolesterol i trigliceride te potencijalno povećati HDL kolesterol. Iako je genetska terapija još uvijek u fazi istraživanja pokazuje obećavajući potencijal za smanjenje kardiovaskularnog rizika kod pacijenata s teškim oblicima hiperlipidemije. Sigurnost genetske terapije još uvijek se istražuje, ali mogući rizici uključuju imunosne reakcije i off-target efekte (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

Iako se ciljne vrijednosti LDL-C mogu postići monoterapijom kod mnogih pacijenata, značajan dio pacijenata s visokim ili vrlo visokim LDL-C razinama treba dodatnu terapiju pri čemu se onda uvodi kombinirana terapija. Kod pacijenata s vrlo visokim rizikom i perzistentno visokim rizikom unatoč maksimalno toleriranoj terapiji statinima, preporučuje se dodavanje ezetimiba. Ako ciljne vrijednosti LDL-C nisu postignute ni nakon toga, preporučuje se dodavanje PCSK9 inhibitora. Dodavanje PCSK9 inhibitora izravno statinu također je terapijska opcija. Očekivana klinička korist liječenja za snižavanje LDL-C može se procijeniti prema intenzitetu terapije, početnoj razini LDL-C i procijenjenom riziku od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti. Ovaj jednostavni algoritam može pomoći kliničarima u odabiru odgovarajuće terapije i postavljanju ciljeva za sniženje LDL-C (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2019).

1.4.4. Dodaci prehrani

Uz nefarmakološke i farmakološke mjere postoji mogućnost rješavanja problema hiperlipidemije dodacima prehrani. Neki od najčešćih su:

- a) fitosteroli- prirodne tvari prisutne u biljnim uljima, voću, povrću, orašastim plodovima i žitaricama koje mogu smanjiti LDL-C blokiranjem apsorpcije kolesterola u crijevima (Musa- Veloso i sur., 2011)
- b) monakolin i crvena riža- monakolin K prirodni je statin prisutan u fermentiranoj crvenoj riži te može smanjiti LDL-C, ali potreban je velik oprez zbog varijacija u koncentraciji i mogućih kontaminanata (Li i sur., 2014)

- c) dijetetska vlakna- vlakna iz zobi i ječma (beta-glukan) koja mogu smanjiti LDL-C te se preporučuje unos 3-10 g dnevno za značajan učinak (Hartley i sur., 2016)
- d) soja- sadrži izoflavone koji mogu umjereno smanjiti LDL-C kada zamjenjuje životinjske proteine međutim, učinak je skroman i varira ovisno o prehranbenom kontekstu (Dewell i sur., 2006)
- e) polikosanol i berberin- polikosanol nema značajan utjecaj na lipide dok berberin može smanjiti LDL-C i trigliceride, ali potrebna su daljnja istraživanja za potvrdu učinkovitosti (Mas i sur., 1999.) (Lan i sur., 2015)
- f) n-3 nezasićene masne kiseline- prisutne u ribi i nekim biljkama, mogu smanjiti trigliceride te se preporučuje konzumacija ribe dva puta tjedno ili suplementacija za snižavanje triglicerida (Bhatt i sur., 2019)

1.5. Usluga upravljanja farmakoterapijom (Comprehensive Medication Management–CMM)

1.5.1. Definicija i značaj

Usluga upravljanja farmakoterapijom (engl. Comprehensive Medication Management services) (CMM usluga) predstavlja inovativan model pružanja sveobuhvatne skrbi, pri kojem ljekarnici, u suradnji s liječnicima obiteljske medicine i specijalistima, prilagođavaju i usklađuju terapiju pacijenata kako bi se postigli optimalni rezultati liječenja i poboljšali klinički ishodi. Integracija kliničkog farmaceuta u multidisciplinarni tim omogućuje učinkovitu suradnju stručnjaka u pružanju kontinuirane i sveobuhvatne skrbi o pacijentu (Cipolle i sur., 2012). Ova usluga uključuje procjenu, planiranje, praćenje i prilagodbu farmakoterapije kako bi se postiglo najbolje moguće zdravstveno stanje pacijenta uz minimalan rizik od nuspojava. Procjena podrazumijeva temeljitu analizu podataka o pacijentu kako bi se utvrdile njegove specifične potrebe i ciljevi terapije. U planiranje je uključena razrada individualiziranog plana terapije koji uključuje odabir optimalnih lijekova, doziranja, raspored primjene i praćenje koje podrazumijeva praćenje učinkovitosti i sigurnosti terapije kako bi se identificirali mogući problemi ili prilike za poboljšanje. Intervencije uključuju provođenje prilagodbi u terapiji prema potrebi, primjerice promjene doziranja, preporuke o dodatnim lijekovima ili promjene u režimu primjene. Ova praksa sve se više prepoznaje kao

ključna za postizanje boljih ishoda liječenja i smanjenje troškova zdravstvene skrbi. Uz to ključna je i suradnja i komunikacija kojom se naglašava važnost suradnje farmaceuta s pacijentima i ostalim zdravstvenim djelatnicima kako bi se osigurala koordinirana i integrirana skrb samog pacijenta. Kao ključan korak upravljanja farmakoterapijom ističe se i edukacija pacijenata odnosno uključivanje pacijenata u proces odlučivanja o njihovoj terapiji kako bi se poboljšala adhezija i razumijevanje terapije lijekovima (Medication Therapy Management in Pharmacy Practice, 2008). O tome kako ovaj program temeljen na dokazima može rezultirati poboljšanim kliničkim i humanističkim ishodima te smanjenjem troškova zdravstvene skrbi govore brojni podaci. Na primjer, CMM usluga provedena u Connecticutu rezultirala je procijenjenim godišnjim smanjenjem od 1123 dolara u troškovima lijekova po pacijentu, smanjenjem nepotrebnih lijekova i promjenom na jeftinije alternative (Chung i sur., 2020). Pružanje CMM usluge pacijentima s kroničnim bolestima rezultirao je značajnim smanjenjem posjeta hitnoj službi, uz uštedu od 2,10 do 2,60 dolara po svakom potrošenom dolaru (Chung i sur., 2020). Studija na pacijentima s šećernom bolesti tipa 2 pokazala je da je CMM značajno smanjio prosječnu razinu glikiranog hemoglobina i smanjio ukupne zdravstvene troškove za 1031 dolara po pacijentu (Chung i sur., 2020). Studija usluge CMM u medicinskom domu pokazala je da je više od 70 % pacijenata s nekontroliranim kroničnim stanjem imalo poboljšane kliničke ishode te je procijenjeno da je izbjegnuta potrošnja od oko 1,9 milijuna dolara godišnje (Chung i sur., 2020).

1.5.2. Terapijski problemi - definicija i podjela

Terapijski je problem s lijekovima bilo koji neželjeni događaj koji pacijent doživi, a koji uključuje ili se sumnja da uključuje terapiju lijekovima te ometa postizanje željenih ciljeva terapije i zahtijeva stručnu procjenu za rješavanje (Cipolle i sur., 2012). Ovi problemi ključni su u praksi farmaceutske skrbi, a cilj je pomoći pacijentima da postignu svoje terapijske ciljeve i ostvare optimalne rezultate u terapiji lijekovima. Terapijski se problemi mogu podijeliti u sedam različitih tipova. Prva je kategorija nepotrebna terapija koja podrazumijeva da pacijent trenutno nema kliničku indikaciju za terapiju lijekovima koji su propisani. Primjeri su nedostatak medicinske indikacije, ovisnost ili rekreativno uzimanje supstanci, veća prikladnost nefarmakoloških mjera, duplikacija terapije i liječenje nuspojava drugog lijeka koje se mogu izbjeći. Druga je kategorija potreba za uvođenjem dodatne terapije koja podrazumijeva da je potrebna dodatna terapija lijekovima za liječenje ili prevenciju medicinskog stanja kod pacijenta. Primjeri su ovih terapijskih problema potrebna preventivna

terapija, neliječeno zdravstveno stanje i potreba za sinergističkim djelovanjem lijekova. Treću kategoriju terapijskih problema predstavlja neučinkovit lijek, a definira ju lijek koji nije djelotvoran u postizanju željenog odgovora kod pacijenta. Primjeri bi ovih terapijskih problema bili neprikladan oblik lijeka, prisutna kontraindikacija, zdravstveno stanje koje ne reagira na lijek i dostupnost učinkovitijeg lijeka. Četvrtu kategoriju čine terapijski problemi preniske doze lijeka odnosno lijekovi kod kojih je doza preniska da bi se postigao željeni odgovor kod pacijenta. Uz neučinkovitu dozu do ovog terapijskog problema može dovesti i neprikladna učestalost doziranja, neodgovarajuće trajanje primjene, neispravno čuvanje lijeka, neodgovarajući put primjene i interakcija lijekova. Peta je kategorija problem nesigurnosti lijeka odnosno činjenica da lijek uzrokuje nuspojavu kod pacijenta. Primjeri su ovih terapijskih problema interakcija lijekova, alergijska reakcija, dozom uzrokovane nuspojave i neželjeni učinak. Šesta je kategorija previsoka doza lijeka što rezultira neželjenim učincima kod pacijenta. U ovu kategoriju uz previsoku dozu spada i pretjerana učestalost doziranja kao i neodgovarajuće trajanje primjene lijeka. Zadnja kategorija terapijskih problema predstavlja problem nesuradljivosti pacijenta odnosno činjenicu da pacijent nije sposoban ili voljan uzimati terapiju lijekovima kako je propisano. Uzroci su nesuradljivosti zaboravnost, nerazumijevanje uputa, preveliki troškovi, nedostupnost lijeka, nemogućnost primjene lijeka i svjesno neuzimanje lijeka. Ove kategorije naglašavaju različite načine na koje terapija lijekovima može postati problematična te ističu potrebu za pažljivom procjenom, praćenjem i intervencijom od strane zdravstvenih stručnjaka kako bi se osigurala učinkovita i sigurna skrb za pacijente (Cipolle i sur., 2012). Detaljniji prikaz vrsta i mogućih uzroka terapijskih problema prikazan je u tablici ispod (Tablica 1.).

Tablica 1. Prikaz kategorizacije terapijskih problema prema Cipolle i sur., 2012

VRSTA TERAPIJSKOG PROBLEMA	MOGUĆI UZORCI TERAPIJSKIH PROBLEMA
1. Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	1. Nema medicinske indikacije 2. Ovisnost 3. Nefarmakološke mjere prikladnije 4. Duplikacija terapije 5. Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	6. Neliječeno stanje 7. Potreba za sinergističkim djelovanjem 8. Potreba za prevencijom
3. Neučinkovit lijek	9. Neprikladan oblik lijeka 10. Prisutna kontraindikacija

(UČINKOVITOST)	<ul style="list-style-type: none"> 11. Pacijentovo stanje ne reagira na lijek 12. Lijek nije indiciran za to stanje 13. Dostupan je učinkovitiji lijek
4. Preniska doza (UČINKOVITOST)	<ul style="list-style-type: none"> 14. Neučinkovita doza (preniska) 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 (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
5. Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	<ul style="list-style-type: none"> 21. Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu 22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom Na pacijentove rizične čimbenike 23. Interakcija koja nije ovisna o dozi 24. Neodgovarajući put primjene lijeka 25. Alergijska reakcija 26. Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza iv primjena lijeka)
6. Previsoka doza (SIGURNOST)	<ul style="list-style-type: none"> 27. Previsoka doza 28. Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu) 29. Prečesta primjena lijeka 30. Predugo trajanje primjene lijeka 31. Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
7. Suradljivost	<ul style="list-style-type: none"> 32. Lijek nije dostupan 33. Pacijent si ne može priuštiti lijek 34. Pacijent zaboravlja 35. Pacijent ne može progutati /primijeniti lijek 36. Pacijent ne razumije upute 37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan

1.5.3. Terapijski problemi kod liječenja hiperlipidemije i terapije statinima

U Brazilu je između listopada 2010. i veljače 2013. provedeno retrospektivno deskriptivno istraživanje koje je obuhvatilo sve pacijente (n=92) kojima je pružena CMM usluga na primarnog razini zdravstvene zaštite. Tim su činila dva klinička profesora, tri studenta farmacije i jedan farmaceut iz lokalnog zdravstvenog sustava, a kriteriji za upućivanje pacijenata u CMM uslugu bili su: korištenje više lijekova (dva ili više), starija dob (≥ 60 godina), nedostatak odgovora na liječenje, prisutnost nuspojava i nepoštivanje propisane terapije. Srednja dob pacijenata bila je 63,0 godine, a najčešća medicinska stanja bila su hipertenzija (29,5 %), šećerna bolest tip 2 (22,0 %) i dislipidemija (19,4 %). Dispepsija, šećerna bolest tip 2 i dislipidemija imali su najveći udio pacijenata s nekontroliranom bolešću: 80,0 %, 66,0 % i 54,1 %, redom (Mendonca i sur., 2016). Prema najvećoj objavljenj bazi podataka koja je analizirala učestalost terapijskih problema na uzorku od 22.694 pacijenta, potreba za uvođenjem dodatne terapije bila je najčešći problem, čineći 34 % od ukupno 88.556 identificiranih terapijskih problema. Drugi je po učestalosti bio preniska doza djelatne tvari (23 %), dok se nesuradljivost pacijenata s 14 % našla na trećem mjestu (Cipolle i sur., 2012). Usluga CMM-a također je pružena od strane farmaceuta u općini Belo Horizonte, Minas Gerais. Za procjenu utjecaja CMM usluge retrospektivno je analizirana dokumentacija CMM susreta za ukupno 90 pacijenata koje je farmaceut pratio tijekom dvogodišnjeg razdoblja. Većina pacijenata bile su žene (61,1 %), prosječne dobi od 66,5 godina. Prosječan broj korištenih lijekova bio je 7,6, a pacijenti su imali prosječno 3,23 zdravstvenih problema. Najčešće bolesti bile su hipertenzija (82,2 %), dislipidemija (76,6 %) i šećerna bolest tip 2 (64,4 %). Ukupno su identificirana 346 terapijska problema pri početnoj procjeni, a 441 terapijski problem tijekom svih konzultacija. Najčešći problemi bili su: nepridržavanje terapije (28,1 %), potreba za dodatnom terapijom (21,8 %) i niska doza (19,5 %). Među glavnim lijekovima povezanim s terapijskim problemima nepridržavanja bio je upravo simvastatin (9,7 %). Nepridržavanje terapije, osobito kod pacijenata s kroničnim bolestima i složenim tretmanima, predstavlja izazov za zdravstvene službe. S obzirom na preventivne nefarmakološke mjere pacijenti često nailaze na poteškoće u razumijevanju potrebe za uzimanjem terapije te to može biti glavni razlog zašto je simvastatin među najčešćim lijekovima uključenim u terapijske probleme nepridržavanja (Neves i sur., 2019). Ukupno 200 starijih pacijenata (≥ 60 godina) s šećernom bolesti tipa 2 i/ili hipertenzijom uključeno je u randomizirano, kontrolirano, prospektivno kliničko ispitivanje s praćenjem od 36 mjeseci u javnoj primarnoj zdravstvenoj jedinici u Brazilu. Klinička mjerenja su procijenjena na

početku i nakon 36 mjeseci. Pacijenti iz intervencijske grupe primali su farmaceutsku skrb od kliničkog farmaceuta dok su pacijenti iz kontrolne grupe primali uobičajenu skrb od medicinskog i sestrinskog osoblja. Framinghamova metoda korištena je za procjenu promjena u 10-godišnjem riziku od koronarne bolesti srca kod svih pacijenata. Ukupno 194 pacijenta završilo je studiju te uključeno u rezultate. Uz brojna druga primijećena su i značajna smanjenja u srednjim vrijednostima (početna vrijednost u odnosu na 36 mjeseci) triglicerida (11,4 mmol/L vs. 8,46 mmol/L; $P < 0,001$), LDL kolesterola (6,24 mmol/L vs. 5,66 mmol/L; $P < 0,001$), HDL kolesterola (3,08 mmol/L vs. 3,64 mmol/L; $P < 0,001$) i ukupnog kolesterola (11,24 mmol/L vs. 10,32 mmol/L; $P < 0,001$). Navedene promjene zabilježene su u intervencijskoj grupi dok u kontrolnoj grupi nije bilo značajnih promjena. Prosječna Framinghamova procjena rizika u intervencijskoj grupi smanjila se s 6,8 % na početku na 4,5 % nakon 36 mjeseci ($P < 0,001$) dok je u kontrolnoj grupi ostala nepromijenjena. Pacijenti u intervencijskoj grupi pokazali su značajna smanjenja razina lipida u krvi tijekom 36 mjeseci u usporedbi s kontrolnom grupom. Intervencije koje su doprinjele ovim rezultatima uključivale su optimizaciju pridržavanja životnih promjena te rješavanje problema povezanih s lijekovima, posebno onih koji se odnose na potrebu za dodatnom terapijom pri čemu su intervencije bile uvođenje statina i fibrata (Obreli Neto i sur., 2011). Studija provedena u velikom integriranom zdravstvenom sustavu tijekom deset godina uključivala je više farmaceuta koji su pružali MTM usluge raznolikoj populaciji pacijenata, a primarni cilj bio je optimizirati uporabu lijekova i poboljšati ishode pacijenata rješavanjem problema povezanih s lijekovima. U dokumentacijskom sustavu bilo je ukupno 9.068 zapisa pacijenata zaključno s 30. rujna 2008. Tijekom desetogodišnjeg razdoblja, zabilježeno je 33.706 susreta (prosječno 3,7 susreta po pacijentu). Od 38.631 problema s terapijom lijekovima koje su identificirali i riješili dtpfarmaceuti, najčešći su bili potreba za dodatnom terapijom lijekovima ($n=10.870$, 28,1 %) i preniska doza ($n=10.100$, 26,1 %). Potreba za dodatnom terapijom lijekovima uključivala je pacijente kojima su bili potrebni preventivni aspirin, oralni kalcij, oralni hipoglikemici, statini ili inzulin, a pet najčešćih kategorija lijekova koji su se koristili u pre niskim dozama uključivali su oralne hipoglikemike, inzulin, kalcij, statine i ACE inhibitore. Samo 16,5 % problema s terapijom lijekovima pripisano je neadherenciji. Pet najčešćih kategorija lijekova povezanih s neadherencijom bili su statini, inzulin, oralni hipoglikemici, inhibitori protonske pumpe i ACE inhibitori. Ovi rezultati također ukazuju na to da pružatelji zdravstvenih usluga biraju nefarmakološke intervencije kada je potrebna terapija lijekovima ili koriste dozu koja je preniska za kontrolu pacijentovog zdravstvenog stanja. Druge studije pokazale su neuspjeh u titiranju doze lijekova, kao što su primjerice

statini, do učinkovite doze kod onih pacijenata koji su u riziku od komplikacija. Neki autori naglašavaju važnost korištenja agresivnije terapije tj. veće doze ili uvođenje kombinirane terapije kako bi se pacijenti doveli do cilja te smatraju sposobnost pružatelja zdravstvenih usluga da započnu ili intenziviraju terapiju kada je to potrebno neadekvatnom (Oliviera i sur., 2010). Retrospektivna studija provedena je s pacijentima koji su posjećivali klinike unutar primarne zdravstvene zaštite (PZZ) između 1. listopada 2014. i 31. listopada 2015. Pacijenti su uključeni u intervencijsku skupinu ako su bili praćeni od strane PZZ farmaceuta i imali dijagnozu šećerna bolest tip 2. Kontrolna skupina uključivala je pacijente bez pristupa PZZ farmaceutu i bila je usklađena s intervencijskom skupinom prema početnim rezultatima HbA1c. Na temelju tadašnjih kliničkih smjernica, terapijski ciljevi postavljeni su kao HbA1c $\leq 8\%$, krvni tlak $\leq 140/90$ mmHg i propisivanje statina srednjeg do visokog intenziteta za dislipidemiju. U intervencijsku skupinu bilo je uključeno 95 pacijenata dok je 132 pacijenta bilo uključeno u skupinu s uobičajenom skrbi. Pacijenti u intervencijskoj skupini imali su znatno veće stope postizanja terapijskih ciljeva. Intervencijska skupina imala je statistički značajna poboljšanja u pojedinačnim područjima A1c, krvnog tlaka i postizanja ciljeva za statine. Jedna od studija pokazala je da tek 40 % pacijenata s šećernom bolesti tipa 2 ima pravilno propisane statine srednjeg do visokog intenziteta. Ova studija pokazala je da dodatak CMM usluga koje pružaju klinički farmaceuti na primarnoj zdravstvenoj zaštiti ima pozitivan učinak na stope postizanja terapijskih ciljeva za pacijente sa šećernom bolesti tipa 2. Ovakvi rezultati sugeriraju da integracija kliničkih farmaceutu u primarne zdravstvene klinike može imati pozitivne učinke na kliničke ishode dijabetičara u kontroli glikemije, krvnog tlaka te liječenju statinima u skladu s trenutnim smjernicama (Prudencio i sur., 2018). Dodatno, provedeno je i retrospektivno i deskriptivno istraživanje u primarnom zdravstvenom centru (PHC) Prado. U istraživanje su bili uključeni pacijenti stariji od 18 godina koji su dolazili na konzultacije između siječnja 2016. i rujna 2017. godine u PHC Prado te su imali barem jednu od sljedećih bolesti: visoki krvni tlak (HBP), šećerna bolest tip 2 i/ili dislipidemiju. Ukupno je identificirano 79 terapijskih problema povezanih s upotrebom statina u 132 pacijenta, od čega su najzastupljeniji bili preniska doza statina (19), neadherencija (19), potreba za uvođenjem statina u terapiju (14) te pogrešan lijek u terapiji (14) (Parody- Rua i sur., 2021).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Učinkovito i sigurno liječenje hiperlipidemije ključno je za prevenciju kardiovaskularnih bolesti, a uz preporuke za zdrav način života i pravilnu prehranu, suvremene smjernice jasno definiraju terapiju statinima kao temeljni dio liječenja hiperlipidemije (Hadžibegović, 2016). Lijekove za liječenje hiperlipidemije pacijenti najčešće koriste u kombinaciji s lijekovima za liječenje ostalih kroničnih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti i šećernu bolest tip 2 što povećava rizik od pojavnosti terapijskih problema. Dodatno, pacijenti često zbog straha od nuspojava, neučinkovitosti ili nedovoljne znanstvene pismenosti ne žele primjenjivati statine te bi upravo ovdje ljekarnik koji pruža uslugu upravljanja farmakoterapijom mogao imati ključnu ulogu u osiguravanju optimalne primjene lijekova i poboljšanja kliničkih ishoda pacijenata s hiperlipidemijom (Wouters i sur., 2016). Budući da su dostupni podaci o identifikaciji i prevenciji terapijskih problema pacijenata koji koriste statine od strane ljekarnika ograničeni, upravo je cilj ovog rada bio odrediti vrstu i učestalost terapijskih problema kod pacijenata koji u terapiji imaju statine, a kojima je pružena usluga upravljanja farmakoterapijom u Farmakoterapijskom savjetovalištu Dom Zdravlja Zagreb Centar (DZZC).

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Dizajn ispitivanja i uključni kriteriji

Provedeno je prospektivno intervencijsko istraživanje u Farmakoterapijskom savjetovalištu (FTS) Doma zdravlja Zagreb – Centar (DZZC) u razdoblju od siječnja 2018. do travnja 2024. godine. U istraživanje su uključeni pacijenti svi pacijenti stariji od 65 godina kojima je na prvoj ili drugoj konzultaciji identificiran terapijski problem povezan sa statinom.

3.2. Proces prikupljanja podataka za identifikaciju terapijskih problema

Za identifikaciju terapijskih problema, sociodemografski i antropometrijski podaci pacijenata prikupljeni su tijekom prve i druge konzultacije (inicijalna konzultacija) u Farmakoterapijskom savjetovalištu (FTS) i zabilježeni u internom sustavu za dokumentaciju. Svi relevantni podaci prikupljeni su iz razgovora s pacijentima i njihove medicinske dokumentacije uključujući: sociodemografske i antropometrijske podatke, životne navike (pušenje, tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola), podatke o bolestima (broj i vrsta komorbiditeta, povijest bolesti, prethodne hospitalizacije i posjeti hitnoj službi) te medikacijska povijest (receptni i bezreceptni lijekovi, biljni lijekovi, dodatci prehrani, prethodna terapija, zlouporaba droga, alergije i nuspojave).

Na inicijalnoj konzultaciji identificirani su terapijski problemi vezani uz bilo koji lijek ili dodatak prehranu u terapiji, dok su se na kontrolnim konzultacijama identificirali terapijski problemi vezani za statine.

Lijekovi su razvrstani prema ATK (Anatomsko-terapijsko-kemijskoj) klasifikaciji, dok su bolesti, simptomi i ostali zdravstveni problemi klasificirani prema MKB-10 (Međunarodnoj klasifikaciji bolesti) koju je odobrila Svjetska zdravstvena organizacija. Nakon prikupljanja podataka, provedena 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., objašnjena pod 1.5.2., za određivanje kategorije terapijskih problema. Svi pacijenti uključeni u ovo istraživanje uneseni su u interni sustav dokumentacije gdje su evidentirani svi podaci o pacijentima, uključujući opće karakteristike, njihovu terapiju, terapijske probleme, njihove moguće uzroke i provedene intervencije. Na taj način omogućeno je sveobuhvatno praćenje i analiza podataka.

3.4 Analiza podataka

Za dokumentiranje i obradu podataka korišten je Microsoft Office Excel (verzija 2010.). Podaci o općim karakteristikama pacijenata te njihovim terapijskim problemima prikazani su deskriptivnom statistikom te pomoću postotnog udjela, srednje vrijednosti i standardne devijacije.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Opće karakteristike pacijenata

U provedenom istraživanju sudjelovalo je 128 pacijenata koji su posjetili Farmakoterapijsko savjetovalište Doma zdravlja Zagreb Centar. Od toga 92 osobe, 71.88 %, činile su žene, a preostalih 28,12 % činili su muškarci kojih je bilo 36. Prosječna dob pacijenata iznosila je 74, 54 ($\pm 5,73$). Najveći broj sudionika imao je srednju stručnu spremu (37,5 %) , nakon čega su uslijedili visoka stručna sprema (30,47 %) i viša stručna sprema (18,75 %). Prosječna dnevna tjelesna aktivnost pacijenata iznosila je 36,36 minuta ($\pm 39,24$). Od ukupno 128 pacijenata ukupno 48,43 % sudionika izjavilo je da ne, dok 50,79 % sudionika navodi kako alkohol ne konzumira. Prosječna tjelesna visina iznosila je 167, 67 cm ($\pm 8,29$), prosječna tjelesna težina 81,93 kg ($\pm 17, 81$), a BMI 27,28 ($\pm 3,05$). Detaljan prikaz općih karakterisitka pacijenata prikazan je u tablicama 1, 2 i 3. Iz sakupljenih podataka o životnim navikama pacijenata možemo vidjeti da ih većina ne puši ili je prestala, alkohol većinski ili ne konzumiraju ili konzumiraju prigodno, a prema prosječnom tjelesnom indeksu mase možemo zaključiti da se radi o pacijentima prekomjerne tjelesne mase.

Tablica 2. Opće karakteristike pacijenata

	<i>SREDNJA VRIJEDNOST</i>	<i>STANDARDNA DEVIJACIJA</i>
<i>DOB (godine)</i>	74,54	5,73
<i>BMI</i>	27,28	3,05

Tablica 3. Obrazovanje pacijenata

	<i>BROJ PACIJENATA</i>	<i>POSTOTAK PACIJENATA</i>
<i>NISKA STRUČNA SPREMA</i>	1	0,78 %
<i>SREDNJA STRUČNA SPREMA</i>	48	37,5 %
<i>VISOKA STRUČNA SPREMA</i>	39	30,47 %

VIŠA STRUČNA SPREMA	24	18,75 %
NEPOZNAT PODATAK	16	12,5 %

Tablica 4. Životne navike pacijenata

	ŽIVOTNA NAVIKA	POSTOTAK PACIJENATA
PUŠENJE	DA	11,72 %
	NE	48,44 %
	PRESTAO/ LA	32,81 %
	NEPOZNATO	7,03 %
ALKOHOL	DA	4,69 %
	NE	50,71 %
	PRIGODNO	37,5 %
	NEPOZNATO	7,03 %
TJELESNA AKTIVNOST	DNEVNA AKTIVNOST	36,36 min (± 39,24)

4.2. Najčešće korišteni lijekovi i komorbiditeti

Pacijenti su u terapiji imali sveukupno 1373 lijekova, dok je prosječan broj korištenih lijekova po pacijentu iznosio 10,7 ($\pm 6,3$). Najčešći komorbiditeti u pacijenata bili su esencijalna hipertenzija prisutna u 82,06 % pacijenata na inicijalnim konzultacijama, hiperlipidemija zastupljena u 65,21 % pacijenata, šećerna bolest tip 2 zastupljena u 30,71 % pacijenata i gastroezofagealni refluks prisutan u 17,34 % pacijenata. U tablici 4 i detaljnije su prikazani najčešće zastupljeni komorbiditeti identificirani na inicijalnim konzultacijama. Istraživanje u Belo Horizonte pokazalo je da su najčešće bolesti bile upravo hipertenzija (82,2 % pacijenata), dislipidemija (76,6 % pacijenata) i šećerna bolest tip 2 (64,4 % pacijenata) (Neves i sur., 2019). Usporedbom ovih istraživanja možemo zaključiti kako su tri najčešće zastupljena komorbiditeta u pacijenata koji primaju CMM uslugu upravo hipertenzija, hiperlipidemija i šećerna bolest tip 2.

Tablica 5. Najčešći komorbiditeti kod pacijenata koji u terapiji imaju statin

<i>NAZIV KOMORBIDITETA</i>	<i>POSTOTAK KOMORBIDITETA</i>
<i>ESENCIJALNA HIPERTENZIJA</i>	80,47 %
<i>HIPERLIPIDEMIJA</i>	65,21 %
<i>ŠEĆERNA BOLEST TIP 2</i>	29,69 %
<i>GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS</i>	16,41 %
<i>FIBRILACIJA ATRIJA I UNDULACIJA</i>	16,41 %
<i>HIPERPLAZIJA PROSTATE</i>	12,5 %
<i>ANGINA PEKTORIS</i>	11,72 %
<i>PRISUTNOST SRČANIH I KRVOŽILNIH IMPLANTATA I PRESADENIH DIJELOVA</i>	10,16 %
<i>OSTALE HIPOTIREOZE</i>	10,16 %
<i>DIJABETIČNA POLINEUROPATIJA</i>	9,38 %

Pacijenti su u prosjeku na prvoj konzultaciji imali 10,51 (\pm 4,54) lijekova u terapiji. Na drugoj konzultaciji taj je prosjek iznosio 11,03 (\pm 4,54) te 11,18 (\pm 4,96) na zadnjoj konzultaciji. Istraživanje u Belo Horizonte pokazalo je da je prosječan broj lijekova u terapiji iznosio 7,6 (Neves i sur., 2019). Iz navedenih podataka vidimo kako su pacijenti imali veći broj lijekova u terapiji od onih u istraživanju provedenom u Belo Horizonte. Uz to dio pacijenata u svoju terapiju ima uključene i dodatke prehrani. Njihov broj po pacijentu u prosjeku je na prvoj konzultaciji iznosio 2,87 (\pm 1,92), na drugoj 2,91 (\pm 1,97) te na zadnjoj 2,52 (\pm 2,00).

Najčešće korišteni lijekovi u našoj studiji bili su bisoprolol kojeg je koristilo 39,84 % pacijenata, atorvastatin (34,38 % pacijenata), kolekalciferol (32,81 % pacijenata), acetilsalicilna kiselina (31,25 % pacijenata) i pantoprazol (23,44 % pacijenata) (Tablica 5). Ostali često korišteni lijekovi prikazani su u tablici ispod. S obzirom na najčešće zastupljene komorbiditete kao što su hiperlipidemija, hipertenzija, fibrilacija atrijska i angina pektoris očekivano je da će se bisoprolol, atorvastatin, acetilsalicilna kiselina, moksonidin i furosemid nalaziti među najčešće korištenim lijekovima u terapiji pacijenata. Veliku zastupljenost kolekalciferola možemo povezati s dobi uključenih sudionika budući da je riječ o pacijentima starijim od 65 godina. Starije osobe su pod povećanim rizikom od nedostatka vitamina D zbog manjka izlaganja suncu, ali i smanjene sposobnosti kože za sintezu ovog vitamina. Procjenjuje se da osobe starije od 70 godina imaju samo trećinu sposobnosti sinteze vitamina D u usporedbi s osobama u dobi od 20 godina (Holick i sur., 1989). Prisutnost pantoprazola u terapiji velikog broja pacijenata možemo povezati s činjenicom da gotovo svi promatrani pacijenti imaju u terapiji velik broj lijekova, a praksa pokazuje da se inhibitori protonske pumpe (IPP) često, a u puno slučajeva neopravdano uvode kao gastroprotekcija. Primjerice, istraživanje provedeno 2022. godine pokazalo je da bi od 122 ispitanika koji koriste IPP, 25 (20,5 %) ispitanika bili potencijalni kandidati za depreskripciju IPP-a. Najviše ispitanika bili su kandidati za depreskripciju koji su prema kriteriju imali navedenu indikaciju za IPP gastroprotekciju, ali za njome nije postojala jasna potreba (Delalić, 2022). Dobiveni podaci poklapaju se i s Izvješćem o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj za 2022. godinu (www.halmed.hr). Diazepam na spomenutom Izvješću zauzima visoko 6. mjesto iz čega možemo zaključiti da se podaci dobiveni u provedenom istraživanju poklapaju s onima dobivenim na razini Hrvatske. Među najčešćim komorbiditetima našla se i dijagnoza ostalih hipotireoza što objašnjava čestu upotrebu levotiroksin- natrija. Također je očekivana i česta upotreba metformina budući da se šećerna bolest tip 2 nalazi među tri najzastupljenija komorbiditeta u pacijenata uključenih u ovo istraživanje.

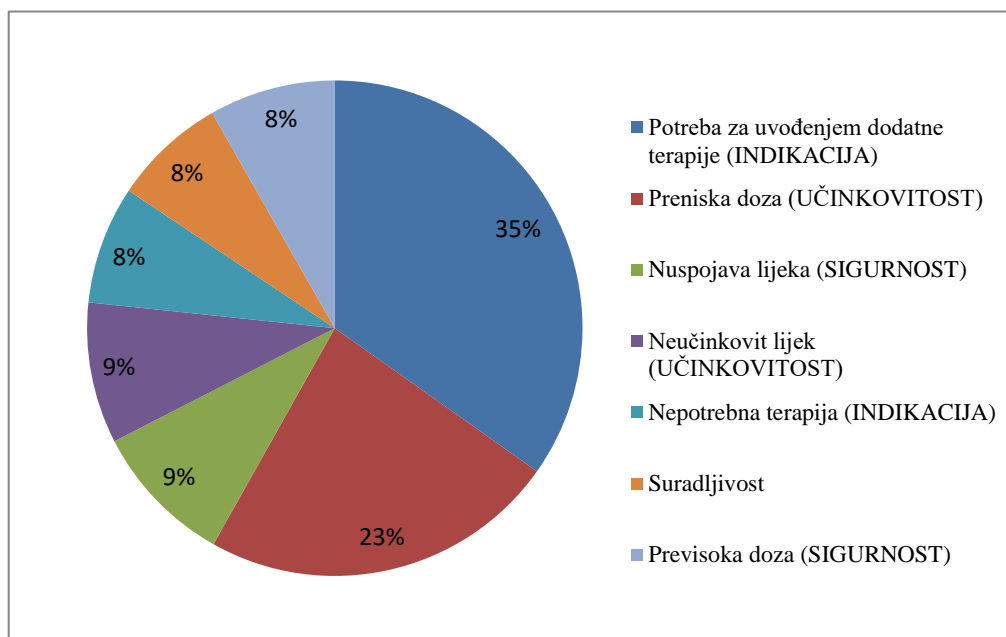
Tablica 6. Najčešće korišteni lijekovi kod pacijenata koji u terapiji imaju statin

<i>NAZIV LIJEKA</i>	<i>POSTOTAK LIJEKOVA</i>
<i>BISOPROLOL</i>	39,84 %
<i>ATORVASTATIN</i>	34,38 %
<i>KOLEKALCIFEROL</i>	32,81 %
<i>ACETILSALICILNA KISELINA</i>	31,25 %
<i>PANTOPRAZOL</i>	23,44 %
<i>DIAZEPAM</i>	20,31 %
<i>MOKSONIDIN</i>	22,66 %
<i>LEVOTIROKSIN- NATRIJ</i>	19,53 %
<i>METFORMIN</i>	15,63 %
<i>FUROSEMID</i>	10,94 %

4.3. Identificirani terapijski problemi kod pacijenata

Prilikom provođenja konzultacije s pacijentima kod pacijenata se određuju terapijski problemi prema Cipolle i sur. kategorizaciji (Cipolle i sur., 2012) .

U ovom istraživanju otkriveno je ukupno 707 terapijskih problema na inicijalnoj konzultaciji vezanih za uzimanje lijekova. Pacijenti su u prosjeku imali 3,02 ($\pm 2,60$) terapijska problema na prvoj konzultaciji te 2,51 ($\pm 3,03$) terapijskih problema na drugoj konzultaciji. Najčešći terapijski problem bila je potreba za uvođenjem dodatne terapije (34,65 %). Iza nje slijedi preniska doza lijeka zastupljena 23,19 % te nuspojave odnosno problem sigurnosti lijeka (9,19 %). Detaljniji prikaz zastupljenosti svih terapijskih problema vezanih za uzimanje različitih lijekova u sudionika uključenih u istraživanje prikazan je u Grafu 1.



Graf 1. Učestalost terapijskih problema na inicijalnoj konzultaciji

U desetogodišnjoj studiji koja je istraživala MTM uslugu od 38.631 terapijskih problema najčešći su bili potreba za uvođenjem dodatne terapije (N=10.870, 28,1 %) i preniska doza lijeka (N=10.100, 26,1 %) (Oliviera i sur., 2010). Također, Cipolle i suradnici 2012. godine objavili su bazu podataka koja je analizirala učestalost terapijskih problema na uzorku od 22.694 pacijenata. Potreba za uvođenjem dodatne terapije bila je najčešći problem, čineći 34 % od ukupno 88.556 identificiranih terapijskih problema. Drugi je po učestalosti bio preniska doza djelatne tvari (23 %), dok se nesuradljivost pacijenata s 14 % našla na trećem mjestu. Ukoliko usporedimo dobivene rezultate možemo zaključiti kako se poklapaju s onima iz navedenih radova te kako su potreba za uvođenjem dodatne terapije i preniska doza lijeka zaista najčešće zastupljeni terapijski problemi.

Ovo istraživanje pokazalo je značajnu prisutnost terapijskih problema kod pacijenata koji uzimaju statine što ukazuje na potrebu za kontinuiranim praćenjem i prilagođavanjem terapije. Pacijenti s kroničnim bolestima koriste sve veći broj lijekova, uključujući i statine što povećava rizik od pojave terapijskih problema vezanih za uzimanje lijekova te negativno utječe na njihove kliničke ishode i povećava troškove zdravstvenog sustava (Brajković i sur., 2019). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj pokazalo je visoku učestalost terapijskih problema kod pacijenata s kroničnim bolestima na razini primarne zdravstvene zaštite te ukazalo na potrebu za uslugom upravljanja farmakoterapijom u ovoj populaciji (Brajković i sur., 2019). Analiza provedena u ovoj studiji ukazuje na potrebu za prilagođenom edukacijom za

ljekarnike kako bi se terapijski problemi kod pacijenata s kroničnim bolestima mogli učinkovitije identificirati, riješiti i spriječiti (Brajković i sur., 2019).

Od lijekova povezanih s terapijskim problemima najzastupljeniji su atorvastatin s 8,91 % (N= 63) zastupljenosti na inicijalnim konzultacijama. Rosuvastatin drugi je po učestalosti s 6,65 % (N= 47), a slijedi ga kolekalciferol s 3,54 % (N= 25). Terapijski problemi pokazali su se često vezanima i uz amlodipin, bisoprolol, moksonidin, metformin, alopurinol, pantoprazol i acetilsalicilnu kiselinu. Detaljniji prikaz lijekova koji su se najčešće vezali uz terapijske probleme vidljiv je u tablici 7. Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti kako su najčešće identificirani terapijski problemi kod lijekova koji su i najčešće korišteni od strane pacijenata.

Terapijski problemi u provedenom istraživanju povezivali su se i s uzimanje različitih dodataka prehrani. Na inicijalnoj konzultaciji identificirano je ukupno 117 terapijskih problema povezana s dodacima prehrani. Pet najzastupljenijih dodataka prehrani vezanih za terapijske probleme kod pacijenata uključenih u istraživanje bili su magnezij (2,97 %, N= 21), kalcij (0,85 %, N= 6), probiotici (0,71 %, N= 5), vitamin B (0,42 %, N= 3) te alfa lipoična kiselina (0,42 %, N= 3). Dodaci prehrani povezani s terapijskim problemima prikazani su u tablici 8.

Tablica 7. Najčešći lijekovi povezani s terapijskim problemima pacijenata

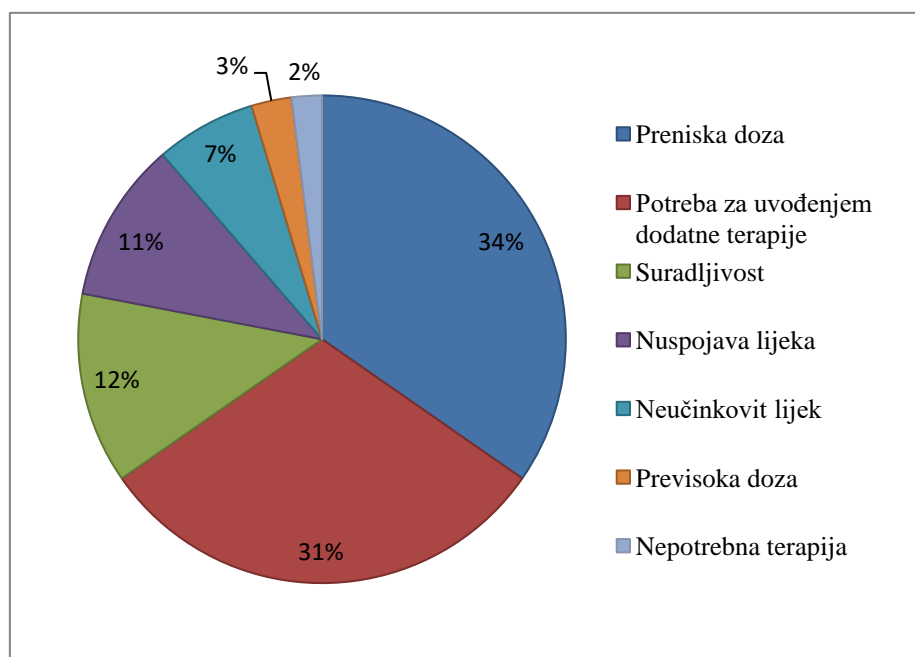
<i>NAZIV LIJEKA</i>	<i>BROJ (POSTOTAK) TERAPIJSKIH PROBLEMA</i>
<i>ATORVASTATIN</i>	63 (8,91 %)
<i>ROSUVASTATIN</i>	47 (6,65 %)
<i>KOLEKALCIFEROL</i>	25 (3,54 %)
<i>AMLODIPIN</i>	20 (2,83 %)
<i>BISOPROLOL</i>	20 (2,83 %)
<i>MOKSONIDIN</i>	18 (2,55 %)
<i>PANTOPRAZOL</i>	18 (2,55 %)
<i>METFORMIN</i>	15(2,12 %)
<i>ALOPURINOL</i>	14 (1,98 %)
<i>ACETILSALICILNA KISELINA</i>	14 (1,98 %)

Tablica 8. Najčešći dodaci prehrani povezani s terapijskim problemima pacijenata

<i>NAZIV DODATKA PREHRANI</i>	<i>BROJ (POSTOTAK) TERAPIJSKIH PROBLEMA</i>
<i>MAGNEZIJ</i>	21 (2,97 %)
<i>KALCIJ</i>	6 (0,85 %)
<i>PROBIOTICI</i>	5 (0,71 %)
<i>VITAMIN B</i>	3 (0,42 %)
<i>α-LIPOIČNA K.</i>	3 (0,42 %)

4.4. Terapijski problemi povezani sa statinima

Tijekom svih konzultacija provedenih s pacijentima uključenim u istraživanje identificirano je ukupno 150 terapijskih problema povezanih s uzimanjem statina, dok je istraživanje provedeno u primarnom zdravstvenom centru Prado uključivalo 132 pacijenta, a na konzultacijama je ukupno identificirano 79 terapijskih problema vezanih za uzimanje statina. Najčešći terapijski problemi u sudionika uključenih u istraživanje u FTS vezani za uzimanje statina bili su preniska doza (34,90 %, N= 52), potreba za uvođenjem dodatne terapije (30,87 %, N= 46), suradljivost (12,75 %, N= 19), nuspojava lijeka (10,74 %, N= 16), neučinkovit lijek (6,71 %, N= 10), previsoka doza (2,68 %, N= 4) i nepotrebna terapija (2,01 %, N= 3) (Graf 2). Prema istraživanju terapijskih problema u Prado najzastupljeniji su bili preniska doza statina (19), neadherencija (19), potreba za uvođenjem statina u terapiju (14) te pogrešan lijek u terapiji (14). Iz dobivenih podataka možemo zaključiti da se rezultati istraživanja provedenog u FTS DZZC i onih u primarnom zdravstvenom centru Prado u vidu terapijskih problema vezanih za uzimanje statina poklapaju po zastupljenosti te da su najčešći problemi preniska doza, potreba za uvođenjem dodatne terapije i problem suradljivosti.



Graf 2. Učestalost terapijskih problema vezanih za statine

Atorvastatin bio je tijekom inicijalnih i kontrolnih konzultacija vezan za 74 terapijska problema- 27 od njih bila je preniska doza, 14 potreba za uvođenjem dodatne terapije, 13 nuspojava lijeka, 12 suradljivost, 3 neučinkovit lijek, 3 previsoka doza i 2 nepotrebna terapija.

Rosuvastatin vezao se uz 60 terapijskih problema- potreba za uvođenjem dodatne terapije javila se 30 puta, preniska doza 21 put, problem suradljivosti 5 puta, nuspojava lijeka 3 puta i nepotrebna terapija jednom.

Simvastatin bio je vezan uz 14 terapijskih problema- od toga ih je 6 bilo neučinkovit lijek, 4 preniska doza, 2 suradljivost, 1 previsoka doza i 1 potreba za uvođenjem dodatne terapije.

Fluvastatin vezao se uz 2 terapijska problema- neučinkovit lijek i potreba za uvođenjem dodatne terapije.

Neki od uzroka nesuradljivosti navedeni od strane sudionika u provedenom istraživanju bili su zaboravljivost zbog uzimanja statina navečer, prevelik broj lijekova u terapiji, strah od pogoršanja već postojećih bolova u mišićima, svjesno neuzimanje propisanog lijeka, prisutnost noćnih mora, grčevi/ bolovi u mišićima i bol u zglobovima te otekline nogu.

Preniska doza i potreba za uvođenjem dodatne terapije bile su povezane s nereguliranim lipidogramom (povišen ukupni kolesterol i vrijednosti LDL-a) te prisutnim visokim kardiovaskularnim rizikom za koji nije bila određena adekvatna terapija.

Identificirano je nekoliko ključnih problema vezanih uz statine, a to su preniska doza, potreba za uvođenjem statina u terapiju i problem suradljivosti. Najčešći problem bio je preniska doza statina, što posljedično može biti može biti posljedica straha od nuspojava ili nedovoljnih informacija o važnosti adekvatne terapije. Ovaj problem može dovesti do nedovoljne kontrole hiperlipidemije i povećanog rizika od kardiovaskularnih događaja. Preporučuje se edukacija pacijenata, a i zdravstvenih radnika o važnosti pravilnog doziranja statina te redovito praćenje lipidnog profila kako bi se osigurala učinkovitost terapije.

Potreba za uvođenjem dodatne terapije također je čest problem što ukazuje da pacijentima hiperlipidemija nije liječena što predstavlja veliki kardiovaskularni rizik. Mnogi pacijenti zahtijevaju hipolipemičnu terapiju kako bi postigli ciljne vrijednosti lipida u krvi, a identifikacija tog terapijskog problema ukazuje da bi upravo CMM usluga Farmakoterapijsko mogla imati ključnu ulogu u identifikaciji pacijenata koji bi imali koristi od uvođenja statina ili dodatnih hipolipemičnih lijekova te u individualizaciji terapijskih režima.

Neadherencija pacijenata predstavlja značajan izazov u liječenju kroničnih bolesti, a to pokazuje i naše istraživanje budući da je treći najčešći problem vezan u statine bila upravo suradljivost. Razlozi za neadherenciju mogu uključivati zaboravljivost, nuspojave, nedostatak razumijevanja o važnosti terapije ili kompleksnost terapijskog režima. Jedan od razloga neadherencije navedenih od strane sudionika istraživanja bili su zaboravljivost zbog uzimanja statina navečer. Velik broj sudionika kroničnu terapiju uzima ujutro te ukoliko im se u večernjoj terapiji nalazi samo jedna tableta pacijenti zaboravljaju na nju. Intervencija provedena u FTS bila je prebaciti statin u jutarnju terapiju. Čest razlog je i prevelik broj lijekova u terapiji budući da je riječ o starijim osobama s velikim brojem komorbiditeta. U ovom slučaju intervencija je bila uvođenje fiksne kombinacije lijekova kako bi se smanjio broj tableta u terapiji. U slučaju straha od nuspojava i svjesnog neuzimanja lijeka važna je bila edukacija pacijenta te stavljanje naglaska na redovito uzimanje kronične terapije.

4.5. Uzroci terapijskih problema

Tijekom ovog istraživanja identificirani su i kategorizirani terapijski problemi u pacijenata te je određen i njihov uzrok. Tijekom prve konzultacije, kao što je ranije spomenuto,

identificirano je 386 terapijskih problema kojima je određeno ukupno 31 različiti uzrok. Tijekom druge konzultacije uzroci 321 identificiranog terapijskog problema povezani su s 26 uzroka. Detaljan prikaz svih uzroka terapijskih problema prikazan je u tablici 9.

Tablica 9. Uzroci terapijskih problema i njihova zastupljenost

VRSTA TERAPIJSKOG PROBLEMA	MOGUĆI UZORCI TERAPIJSKIH PROBLEMA	BROJ (POSTOTAK) UZROKA
1. Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	Nema medicinske indikacije	39 (5,52 %)
	Ovisnost	1 (0,14 %)
	Nefarmakološke mjere prikladnije	3 (0,42 %)
	Duplikacija terapije	12 (1,70 %)
2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	Neliječeno stanje	127 (17,96 %)
	Potreba za sinergističkim djelovanjem	77 (10,89 %)
	Potreba za prevencijom	18 (2,55 %)
3. Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	Pacijentovo stanje ne reagira na lijek	16 (2,26 %)
	Lijek nije indiciran za to stanje	3 (0,42 %)
	Dostupan je učinkovitiji lijek	46 (6,51 %)
4. Preniska doza (UČINKOVITOST)	Neučinkovita doza (preniska)	99 (14 %)
	Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu)	29 (4,10 %)
	Prerijetka učestalost primjene lijeka	17 (2,40 %)
	Neodgovarajući put primjene	2 (0,28 %)
	Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek- hrana)	3 (0,42 %)
5. Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu	35(4,95 %)
	Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike	14 (1,98 %)
	Interakcija koja nije ovisna o dozi	4 (0,57 %)
	Neodgovarajući put primjene lijeka	15 (2,12 %)

6. Previsoka doza (SIGURNOST)	Previsoka doza	20 (2,83 %)
	Prečesta primjena lijeka	11 (1,56 %)
	Predugo trajanje primjene lijeka	13 (1,84 %)
	Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)	1 (0,14 %)
7. Suradljivost	Lijek nije dostupan	2 (0,28 %)
	Pacijent zaboravlja	1 (0,14 %)
	Pacijent ne razumije upute	9 (1,27 %)
	Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	15 (2,12 %)

4.6. Farmakogenomsko testiranje kod pacijenata koji uzimaju statine

Tijekom provedenog istraživanja zbog pojave nuspojava u pacijenata koji su na terapiji statinima, kod njih 2,34 % (N= 3) bila je potrebna intervencija upućivanja na farmakogenomsko istraživanje kako bi se na temelju toga preciznije definiralo uzimanje statina te izbjegle neželjene nuspojave i interakcije s drugim lijekovima. Nuspojave koje su pacijenti povezivali s uzimanjem statina bile su urtikarije, paraliza i vrtoglavica. U Farmakoterapijskom savjetovalištu pacijenti su upućeni na farmakogenomsko testiranje na farmakogenetičke varijacije koje mogu utjecati na učinkovitost i nuspojave lijekova za CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, ABCG2 i SLCO1B12. Istraživanja pokazuju da farmakogenomsko testiranje može pružiti dodatne informacije o individualnoj osjetljivosti na lijekove i pomoći u optimizaciji terapije (Kekić, 2023). Konkretno, u liječenju hiperlipidemije, individualizirani pristup koji uzima u obzir genetičke razlike može značajno smanjiti rizik od kardiovaskularnih događaja i poboljšati kvalitetu života pacijenata.. Kao primjer, farmakogenomsko testiranje može pomoći u prepoznavanju pacijenata s povećanim rizikom od miopatije izazvane statinima, čime se optimizira terapija i smanjuje vjerojatnost štetnih događaja povezanih s lijekovima (Kekić, 2023).

5. ZAKLJUČAK

Istraživanje o prevalenciji terapijskih problema kod pacijenata koji u terapiji imaju statin provedeno u Domu zdravlja Zagreb Centar pokazalo je sljedeće:

- U ovom istraživanju identificiran je veliki broj terapijskih problema kod pacijenata koji koriste statine na razini primarne zdravstvene zaštite. Spomenuto upućuje na potrebu za implementacijom ljekarničke usluge (usluge upravljanja farmakoterapijom) kojom bi se mogao adresirati navedeni problem.
- Dva najčešće identificirana terapijska problema vezana uz lijekove i dodatke prehrani na inicijalnoj konzultaciji bili su potreba za uvođenjem dodatne terapije i preniska doza lijekova što ukazuje na potrebu za cjelovitim pristupom u procjeni i liječenju pacijenata, uzimajući u obzir sve komorbiditete i lijekove te individualne karakteristike pacijenata.
- Najčešće identificirani terapijski problemi vezani uz statine na svim konzultacijama bili su preniska doza i potreba za uvođenjem statina u terapiju što ukazuje na činjenicu da su ključni problemi u ambulantnih pacijenata na razini primarne zdravstvene zaštite poddoziranost i izostanak liječenja dijagnosticiranih zdravstvenih stanja. Isto je nužno adresirati s ciljem osiguravanja učinkovite i sigurne terapije te smanjivanja rizika od štetnih kardiovaskularnih događaja.
- Problem suradljivosti kao treći najučestaliji terapijski problem vezan uz statine upućuje na važnost edukacije pacijenata o redovnom uzimanju terapije s ciljem kupiranja hiperlipidemije. Nadalje, isto je pokazalo da CMM usluga može imati ključnu ulogu u otkrivanju razloga neuzimanja terapije što može potencijalno utjecati na poboljšanje adherencije pacijenata te posljedično na njihove kliničke ishode.
- Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu za uključivanjem usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstvenu skrb pacijenata koji koriste statine kako bi se smanjio rizik razvoja i pogoršanja kardiovaskularnih bolesti te osigurala optimalna uporaba lijekova.

- Dodatno, ovo istraživanje naglašava važnost multidisciplinarnog pristupa i stalne edukacije pacijenata i svih zdravstvenih radnika kako bi se osigurala optimalna zdravstvena skrb za pacijente koji uzimaju statine.

6. LITERATURA

American Pharmacists Association and National Association of Chain Drug Stores Foundation, Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model (version 2.0), *Journal Am Pharm Assoc*, 2008, 48(3), 341–53.

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2019, 380:11-22.

Bogin B, Patterns of Human Growth Second edition. *Journal of Biosocial Science*, 2004, 36(1), 125-126.

Bottorff MB, Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8), 27C-31C.

Brajković A, Mucalo I, Vidović T, Gonzaga MM, Nascimento D, Balenović A, Protrka I, De Oliveira DR. Implementation of medication management services at the primary healthcare level – a pilot study. *Acta Pharm*, 2019, 69(4), 585–606.

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. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372(25), 2387–2397.

Cardiovascular diseases (CVDs), 2022. <https://www.who.int>, pristupljeno 20.07.2024.

Cheitlin MD. Cardiovascular physiology-changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol*, 2003, 12(1), 9–13

Cholesterol Medications. 2018., www.heart.org., pristupljeno 19.08.2024.

Chung TH, Hernandez RJ, Libaud-Moal A, Nguyen LK, Lal LS, Swint JM, Lansangan PJ, Le Y-CL. The evaluation of comprehensive medication management for chronic diseases in primary care clinics, a Texas delivery system reform incentive payment program. *BMC Health Services Research*, 2020, 20(1):671.

Cipolle R, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services*, 3e, Inbunden: McGraw Hill, 2012.

Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:7727-80.

Dualtis 1000 mg meke kapsule - Baza lijekova, <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 31.07.2024.

Duraković Z i suradnici. *Gerijatrija: Medicina starije dobi*. Zagreb, C.T. – Poslovne informacije, 2007.

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

ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2021., <https://www.escardio.org>, pristupljeno 10.07.2024.

Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Philadelphia, Elsevier, 2010, str. 652-660.

Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 Patients With Statin-Associated Myopathy. *Arch Intern Med*, 2005, 165(22), 2671-6.

Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.

Hill M, Bordoni B. *Hyperlipidemia*. Treasure Island, StatPearls Publishing, 2023.

Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet*, 1989, 2:1104–5.

Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. g. – tablični podaci, 2022., <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 19.08.2024.

Izješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022., 2022., <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 16.08.2024.

Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis.. *Int J Mol sci*, 2022, 23 (6), 3346.

Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj u 2019. godini, 2019. <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 29.06.2024.

Kekić A. Pharmacogenomics in Cardiovascular Diseases. U: Pharmacogenomics in Clinical Practice. Švicarska: Springer Cham, 2023, 201-237.

Kelsey MD, Pagidipati NJ. Should We 'RESPECT EPA' More Now? EPA and DHA for Cardiovascular Risk Reduction. *Curr Cardiol Rep.*, 2023, 25(11), 1601-1609.

Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015, 161:6981.

Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PloS One*, 2014, 9(6).

Lipoproteins, 2022., <https://www.my.clevelandclinic.org>, pristupljeno 28. lipnja 2024.

Marusic S, Lisičić A, Gojo-Tomić N, Bozikov V. Farmakoterapija hiperlipidemija. *Pharmaca*, 2010, 46-60.

Mas R, Castano G, Illnait J, Fernandez L, Fernandez J, Aleman C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 65(4), 439-447.

McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A), 89C-94C.

Miettinen TA, T.A. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res*, 2006, 23(3), 466-73.

Muhasilović Delalić L. Procjena potrebe za depreskripcijom inhibitora protonske pumpe u bolesnika starije životne dobi [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2022.

Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDLcholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2011; 85:928.

Neves CM, Nascimento MMD, Silva DÁM, Ramalho-de-Oliveira D. Clinical Results of Comprehensive Medication Management Services in Primary Care in Belo Horizonte. *Pharmacy (Basel)*, 2019, 7(2), 58.

Obreli-Neto PR, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti-Franco WP, Cuman RK. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. *J Pharm Sci*, 2011, 33(4), 642-9.

Parody-Rúa E, Meneses-Torres A, Tyrovolas S. Problems related with the use the statins in primary health care, Cali-Colombia. *Journal of Public Health and Emergency*, 2021, 31(3), 303-309.

Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, Paciorek CJ i suradnici, Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 2024, 403(10431): 1027-1050.

Singh DB. The Impact of Pharmacogenomics in Personalized Medicine. *Adv Biochem Eng Biotechnol.*, 2020, 369-394.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 2889-934.

Svjetski dan debljine 4. ožujka 2024., <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 07.07.2024.

Villines TC, Kim AS, Gore RS, Taylor AJ. Niacin: The Evidence, Clinical Use, and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 49-59.

Williams HW. Non-statin drugs for the management of dyslipidaemia in adults. *The Pharmaceutical Journal*, 2016.

Wouters H, Van Dijk L, Geers HC, Winters NA, Van Geffen EC, Stiggelbout AM, Bouvy ML. Understanding Statin Non-Adherence: Knowing Which Perceptions and Experiences Matter to Different Patients. *PLoS ONE*, 2016, 11(1).

7. SAŽETAK/ SUMMARY

Cilj ovog diplomskog rada bio je odrediti vrstu i učestalost terapijskih problema kod pacijenata koji koriste statine, a kojima je pružena usluga upravljanja farmakoterapijom u Farmakoterapijskom savjetovalištu Dom Zdravlja Zagreb Centar. Provedeno je prospektivno intervencijsko šestogodišnje istraživanje u koje su uključeni pacijenti stariji od 65 godina kojima je na prvoj ili drugoj konzultaciji identificiran terapijski problem povezan sa statinom. Svi relevantni podaci prikupljeni su iz razgovora s pacijentima i njihove medicinske dokumentacije uključujući: sociodemografske i antropometrijske podatke, životne navike, podatke o bolestima te medikacijska povijest. Na inicijalnoj konzultaciji identificirani su terapijski problemi vezani uz bilo koji lijek ili dodatak prehrani, dok su se na kontrolnim konzultacijama identificirali terapijski problemi vezani za statine. U istraživanje je uključeno 128, od kojih su većinu činile žene prosječne dobi od 74 godine. U ovom istraživanju identificirano je ukupno 707 terapijskih problema na inicijalnoj konzultaciji (prosječno $3,02 \pm 2,60$ terapijska problema po pacijentu). Dva najčešća terapijska problema vezana uz korištene lijekove i dodatke prehrani identificirana na inicijalnoj konzultaciji bili su potreba za uvođenjem dodatne terapije i preniska doza lijekova, dok su atorvastatin, rosuvastatin i kolekalciferol bili najčešći lijekovi povezani s terapijskim problemima. Najčešće identificirani terapijski problemi vezani uz statine na svim konzultacijama bili su preniska doza, potreba za uvođenjem statina u terapiju i neadherencija pacijenata. Velika učestalost terapijskih problema kod pacijenata koji koriste statine ukazuje na potrebu za uključivanjem usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstvenu skrb pacijenata koji koriste statine kako bi se smanjio rizik razvoja i pogoršanja kardiovaskularnih bolesti te osigurala optimalna uporaba lijekova.

This research aimed to determine the type and frequency of drug therapy problems (DTP) in patients using statins who received Comprehensive Medication Management (CMM) services at the Pharmacotherapy Counseling Center of the Health Care Center Zagreb-Centar. A prospective interventional was conducted during a 6-year study and involved older patients with DTPs related to statin use identified during the first and second consultation (initial consultation). Data were collected from patient interviews and medical records, including sociodemographic and anthropometric data, lifestyle habits, disease information, and medication history. Drug therapy problems related to any medication or dietary supplement were identified during the initial consultation. Subsequent follow-up consultations focused on DTPs related to statins. Overall, 128 patients were included in the study, mostly women with an average age of 74. This study identified 707 DTPs at the initial consultation (an average of 3.02 ± 2.60 DTPs per patient). The two most common DTPs identified at the initial consultation related to medication and dietary supplements were “Needs additional drug therapy” and “Dosage too low”, with atorvastatin, rosuvastatin, and cholecalciferol being the most frequent medications associated with DTPs. The most commonly identified DTPs related to statins across all consultations were “Dosage too low”, “Needs additional statin”, and “Nonadherence”. The high frequency of DTPs in patients using statins highlights the need to integrate CMM services into the healthcare of patients using statins to reduce the risk of developing and worsening cardiovascular diseases and ensure optimal medication use.

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

Prevalencija terapijskih problema kod pacijenata na terapiji statinima u Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb - Centar

Lucija Matić

SAŽETAK

Cilj ovog diplomskog rada bio je odrediti vrstu i učestalost terapijskih problema kod pacijenata koji koriste statine, a kojima je pružena usluga upravljanja farmakoterapijom u Farmakoterapijskom savjetovalištu Dom Zdravlja Zagreb Centar. Provedeno je prospektivno intervencijsko 6-šestogodišnje istraživanje u koje su uključeni pacijenti stariji od 65 godina kojima je na prvoj ili drugoj konzultaciji identificiran terapijski problem povezan sa statinom. U istraživanje je uključeno 128, od kojih su većinu činile žene prosječne dobi od 74 godine. U ovom istraživanju identificirano je ukupno 707 terapijskih problema na inicijalnoj konzultaciji vezanih za uzimanje lijekova (prosječno $3,02 \pm 2,60$ terapijska problema po pacijentu). Dva najčešća terapijska problema vezana uz korištene lijekove i dodatke prehrani identificirana na inicijalnoj konzultaciji bili su potreba za uvođenjem dodatne terapije i preniska doza lijekova, dok su atorvastatin, rosuvastatin i kolekalciferol bili najčešći lijekovi povezani s terapijskim problemima. Najčešće identificirani terapijski problemi vezani uz statine na svim konzultacijama bili su preniska doza, potreba za uvođenjem statina u terapiju i neadherencija pacijenata. Velika učestalost terapijskih problema kod pacijenata koji koriste statine ukazuje na potrebu za uključivanjem usluge upravljanja farmakoterapijom u zdravstvenu skrb pacijenata koji koriste statine kako bi se smanjio rizik razvoja i pogoršanja kardiovaskularnih bolesti te osigurala optimalna uporaba lijekova.

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

Rad sadrži: 45 stranica, 2 grafička prikaza, 9 tablica i 43 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: statini, hiperlipidemija, terapijski problemi, usluga upravljanja farmakoterapijom

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

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

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

Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz, 2024.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

The prevalence of therapeutic problems in patients on statin therapy at the Pharmacotherapy Counseling Center of the Zagreb-Center Health Center.

Lucija Matic

SUMMARY

This research aimed to determine the type and frequency of drug therapy problems (DTP) in patients using statins who received Comprehensive Medication Management (CMM) services at the Pharmacotherapy Counseling Centre of the Health Care Center Zagreb-Centar. A prospective interventional was conducted during a 6-year study and involved older patients with DTPs related to statin use identified during the first and second consultation (initial consultation). Overall, 128 patients were included in the study, mostly women with an average age of 74. This study identified 707 DTPs at the initial consultation (an average of 3.02 ± 2.60 DTPs per patient). The two most common DTPs identified at the initial consultation related to medication and dietary supplements were "Needs additional drug therapy" and "Dosage too low", with atorvastatin, rosuvastatin, and cholecalciferol being the most frequent medications associated with DTPs. The most commonly identified DTPs related to statins across all consultations were "Dosage too low", "Needs additional statin", and "Nonadherence". The high frequency of DTPs in patients using statins highlights the need to integrate CMM services into the healthcare of patients using statins to reduce the risk of developing and worsening cardiovascular diseases and ensure optimal medication use.

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

Thesis includes: 45 pages, 2 figures, 9 tables and 43 references. Original is in Croatian language.

Keywords: statins, hyperlipidaemia, drug therapy problem, comprehensive medication management services

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

Reviewers: **Andrea Brajković, Ph.D.** *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Iva Mucalo, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach- Rojcky, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2024