

# Primjerenost medikamentoznog liječenja bolesnika koji se liječe od više kroničnih bolesti

---

Radulj, Alen

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:714489>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Alen Radulj**

**Primjerenost medikamentozne terapije u  
bolesnika koji se liječe od više kroničnih  
bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Alen Radulj**

**Primjerenost medikamentozne terapije u  
bolesnika koji se liječe od više kroničnih  
bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Katedri za obiteljsku medicinu  
pod vodstvom prof.dr.sc. Milice Katić, dr.med. i predan je na ocjenu u  
akademskej godini 2015./2016.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Milica Katić, dr.med.

## **POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA:**

AF- Atrijska fibrilacija

ALT- Alanin-aminotransferaza

AST- Aspartat-aminotransferaza

Baypass- Srčana prenosnica

CHADS2- Zatajivanje srca, hipertenzija, godine, dijabetes, moždani udar (udvostručeno)

CroDiab- Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću

CVI- Crebrovaskularni inzult

DM- (*lat. diabetes mellitus*)- Dijabetes mellitus

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

HDL- Lipoproteini velike gustoće

HMG-CoA- (*engl. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A*)- 3- hidroksi- 3- metilglutaril-koenzim A

HZJZ- Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IM- (*lat. Infarctus myocardii*)- Infarkt miokarda

KB- Kronična bolest

KBS- Koronarna bolest srca

KNB- Kronične nezarazne bolesti

KVB- Kardiovaskularne bolesti

LDL- (*engl. Low-density lipoprotein*)- Lipoproteini niske gustoće

LOM- Liječnik obiteljske medicine

MGF- Minutna glomerularna filtracija

PZZ- Primarna zdravstvena zaštita

RH- Republika Hrvatska

RR- Relativni rizik

SAD- Sjedinjene Američke Države

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

UN- (*eng. United Nations*)- Ujedinjeni narodi

$\delta$ -GT- Gama-glutamil transferaza

## SADRŽAJ:

### I. SAŽETAK

### II. SUMMARY

3. UVOD .....	1
4. HIPOTEZA .....	6
5. CILJ RADA.....	6
6. ISPITANICI I METODE .....	7
7. REZULTATI.....	8
8. RASPRAVA.....	19
9. ZAKLJUČAK .....	27
10. ZAHVALE .....	29
11. LITERATURA.....	30
12. ŽIVOTOPIS .....	34

# I. SAŽETAK

Primjerenost medikamentozne terapije u bolesnika koji se liječe od više kroničnih bolesti

Alen Radulj

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su veliki problem suvremenom čovjeku. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije vodeći uzrok smrtnosti u suvremenom svijetu pa tako i u Hrvatskoj su KVB. Ishemička bolest srca koja dovodi do infarkta miokarda, ugradnje stenta (usadak) i/ili prenosnice (bypass), potom cerebrovaskularni inzult te fibrilacija atriya, uzrokovani su između ostalog i čimbenicima rizika kao što su dislipidemije i šećerna bolest. Dislipidemija je u podlozi ateroskleroze, a ateroskleroza u podlozi većine KVB. Šećerna bolest (dijabetes tipa 1 i tipa 2) je praćena dislipidemijom kao čimbenikom rizika za komplikacije bolesti. Stoga je primjena hipolipemika sastavni dio u liječenju bolesti krvožilnog sustava uzrokovanih aterosklerozom i dijabetesa.

Europsko kardiološko društvo objavilo je 2012. godine Europske smjernice za kardiovaskularnu prevenciju i primjereno propisivanje lijekova. Preporuka je da svi bolesnici nakon preboljelog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta moraju uzimati hipolipemik, a bolesnici sa fibrilacijom atriya antikoagulantne lijekove.

Cilj istraživanja je bio ispitati primjerenost medikamentozne terapije u bolesnika koji se liječe od više kroničnih bolesti s posebnim osvrtom na preporuke uzimanja hipolipemika u dijabetičara, u sekundarnoj prevenciji KVB i CVI te antikoagulantnih lijekova u fibrilaciji atriya.

Ispitanici i metode rada. U grupnoj nastavnoj praksi obiteljske medicine koja ima tri liječnika i u skrbi 3000 bolesnika izdvojeni su bolesnici sa dijagnozama šećerne bolesti, CVI-a, IM-a, fibrilacija atriya te bolesnici kojima je ugrađen stent (srčani usadak) i/ili srčana prenosnica (bypass). Iz elektronskih zdravstvenih kartona tih bolesnika prikupljeni su podaci o spolu i dobi, dijagnozi osnovne bolesti, odabranim lijekovima koji su neophodni u liječenju te bolesti (statini, beta blokator, antikoagulansi), te razlozima zbog kojih taj preporučeni lijek bolesnik ne uzima. Podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike a za testiranje razlika među skupinama bolesnika obzirom na osnovnu bolest i nužnost uzimanja pojedinog lijeka korišten  $\chi^2$  test. Za statističku analizu podataka korišten je programski paket Microsoft Office Excel.



Rezultati. Od ukupno 185 bolesnika njih 103 (55,68%) uzima preporučene lijekove. Usporedbom rezultata uzimanja preporučenih lijekova u skupinama bolesnika sa dijagnozama dijabetesa, fibrilacije atrijske, infarkta miokarda, ugradnje srčanog stenta i/ili srčane prenosnice te cerebrovaskularnog infarkta utvrđena je statistički značajna razlika među skupinama. U trajnom liječenju 76,47% bolesnika sa dijagnozom CVI, 74% sa dijagnozom IM, 59% sa dijagnozom AF te samo 34% bolesnika sa dijagnozom šećerne bolesti uzimaju propisane preporučene lijekove.

Zaključak. Analiza propisivanja lijekova jedan je od bitnih postupaka koji pridonosi primjerenom propisivanju lijekova. Postojanje jasnih, nedvosmislenih smjernica za propisivanje statina u sekundarnoj prevenciji KVB i dijabetesu te antikoagulantnih lijekova u AF omogućava LOM objektivnu prosudbu primjerenosti svoje propisivačke prakse. Rezultati ovakvih istraživanja daju bitan doprinos u oblikovanju sadržaja trajne medicinske izobrazbe u području propisivanja lijekova.

**KLJUČNE RIJEČI:** Obiteljska medicina, kronične bolesti, primjerenost medikamentoznog liječenja

## II. SUMMARY

### SUITABILITY OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE CHRONIC CONDITIONS

Alen Radulj

Cardiovascular diseases (CVDs) are a huge problem for a contemporary man. According to the WHO data, CVDs are the leading cause of mortality both in the contemporary world and in Croatia. Ischemic cardiac disease which leads to myocardial infarction, stent implantation and/or bypass, cerebrovascular insult, and atrial fibrillation have been, among others, caused by risk factors such as dyslipidemia and diabetes. Dyslipidemia leads to atherosclerosis and atherosclerosis is in the background of most CVDs. Type 1 and type 2 diabetes are accompanied by dyslipidemia as a risk factor for complications of diseases. Therefore, the use of hypolipidemic agents is an integral part in treating cardiovascular system diseases caused by atherosclerosis and diabetes.

In 2012, The European Society of Cardiology (ESC) published European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. It recommends that all the patients after myocardial infarction and cerebrovascular insult should take hypolipidemic agents, while patients with atrial fibrillation should take anticoagulants.

The aim of this research was to find out the suitability of medicamentous therapy in patients treated from several chronic diseases with the special reference to the recommendations of taking hypolipidemic agents in diabetics, in secondary prevention of CVDs and CVI and anticoagulants in the atrial fibrillation.

**Subjects and methods.** In the family medicine consisting of three doctors and caring for 3000 patients, patients with diabetes, CVI, IM, atrial fibrillation were singled out, as well as those with stent implantation and/or bypass. Data about their sex and age, diagnosis of their basic illness, chosen medications necessary in the treatment of that disease (statins, beta blockers, anticoagulants) and reasons why this medication was recommended, were taken from e-medical records. Data were processed by descriptive statistic methods.  $\chi^2$  test was used for testing differences among the groups of patients regarding their basic disease and necessity of taking a certain medication. Microsoft Office Excel was used for the statistical data analysis.

Results. Out of 185 patients, 103 (55.68%) take recommended medications. Statistically significant difference among groups was determined by comparing results of taking recommended medications in the groups of patients with diabetes, atrial fibrillation, myocardial infarction, stent implantation and/or bypass and cerebrovascular insults. In the permanent treatment, 76.47% of patients with CVI diagnosis, 74% with IM diagnosis, 59% with AF diagnosis and only 34% with diabetes take recommended medications.

Conclusion. The analysis of prescribing medications is one of the important procedures which contributes to the adequate prescribing of medications. The existence of clear, unambiguous guidelines for prescribing statins in the secondary prevention of CVDs and diabetes and anticoagulants in AF enables a GP to make an objective judgement of suitability of his/her prescribing practice. The results of such studies give a significant contribution to permanent medical education in the field of prescribing medications.

**KEY WORDS:** Family medicine, chronic diseases, suitability of pharmacological treatment

### 3. UVOD

Neprimjeren propisivanje lijekova velik je problem posebno u bolesnika starije dobi ( $\geq 65$  godina), a obzirom na to da stariji predstavljaju sve veći udio u populaciji i češće pate od kroničnih bolesti (KB) ili, što je za starije vjerojatnije, više kroničnih bolesti istovremeno (multimorbiditeta, komorbiditeta). Prema dosadašnjim istraživanjima pokazalo se da 45% opće populacije i 88% populacije starije od 65 godina ima jednu ili više kroničnih bolesti (Katić M, 2004). Prema rezultatima istraživanja provedenog u Hrvatskoj u 11 nastavnih ordinacija obiteljske medicine učestalost kroničnih bolesti u dobnoj skupini od 0-24 godine iznosila je 12.8%, dok je u dobnoj skupini starijih od 65 godina iznosila 79.8%. Tijekom destogodišnjeg praćenja kohorte tih bolesnika broj kroničnih bolesti porastao je s prosječno 1.6 kroničnih bolesti 1994. godine na u prosjeku 4.7 kroničnih bolesti po ispitaniku 2003. godine (Lazić Đ, 2008). Dakle, nakon praćenja kohorte navedenih bolesnika učestalost kroničnih bolesti se povećala za više od 300%. Multimorbiditet je veoma značajna i česta pojava u populaciji što je u suglasju s epidemiološkim podacima koji navode da prevalencija multimorbiditeta iznosi 60% populacije u dobi 55-74 godine. Tako visoka prevalencija je bitno veća od prevalencije pojedinačnih kroničnih bolesti u osoba starije životne dobi koja za npr. za dijabetes iznosi 8.7% (Fortin M, i sur. 2005).

Iako se podatci popisa stanovništva iz 2011. godine zbog metodoloških razlika ne mogu izravno uspoređivati s podacima prošlih popisa stanovništva, može se uočiti trend starenja stanovništva kao dugogodišnjeg procesa. Sukladno popisu stanovništva iz 2001. godine u Republici Hrvatskoj (RH) je evidentirano 15.7% stanovništva u dobi od 65 ili više godina, a prema najnovijem popisu stanovništva iz 2011. godine zabilježeno je 17.7% osoba sa 65 i više godina što RH svrstava među zemlje sa "vrlo starim stanovništvom" prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Ujedinjenih naroda (UN) (Popis 2011, 2013). Projekcije su Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i mogućnost da će do 2050. godine u Hrvatskoj više od 25% ( $> 30\%$ ) stanovnika biti u dobi od 65 i više godina (UN, 2000). Prosječno očekivano trajanje života u Republici Hrvatskoj za muškarce je 71.1, a za žene 78.1 godine (Hrvatska u brojkama 2010, 2010).

Stariji imaju brojne, za dob specifične, osobitosti o kojima u kontekstu propisivanja lijekova treba voditi računa. S procesom fiziološkog starenja dolazi do značajnih promjena u čitavom organizmu. Osobito se to odnosi na farmakodinamiku i farmakokinetiku (apsorpcija,

raspodjela, metaboliziranje i izlučivanje iz organizma) lijeka unesenog u organizam. Apsorpcija i distribucija se smanjuju zbog smanjenja ukupne količine vode u tijelu (za 10-15%) i količine serumskih albumina koji su važni „transporteri“ velikog broja lijekova u krvnoj struji, a čija se serumska koncentracija smanjuje za 1/3 normalne koncentracije. Razgradnja i biotransformacija lijekova u jetri su sporiji u starijih zbog smanjenja količine funkcionalnog jetrenog parenhima. Osim hepatalnog klirensa smanjen je i bubrežni protok zbog postupnog, ali progresivnog smanjenja minutne glomerularne filtracije (MGF) (Duraković Z, 2010). Sve navedene fiziološke promjene trebale bi biti „smjernice“ za promišljanje prije nego li se bolesnicima, a naročito kontingentu starijih kroničnih bolesnika, propiše lijek. Preskripcija lijekova jedna od najvažnijih i najčešćih medicinska intervencija koju liječnici obiteljske medicine (LOM) provode u skrbi za bolesnike. Temeljni kriteriji pri prosuđivanju primjerenosti liječnikove odluke su: a) jesu li lijekovi propisani prema pravilima medicinske struke i znanosti i b) jesu li tim propisivanjem na najvećoj mogućoj stručnoj razini zbrinuli bolesnike za koje su odgovorni. Preskripcija mora poštovati temeljna načela racionalne farmakoterapije: izabrati najučinkovitiji lijek uz najmanji rizik i financijski najopravdaniji te da se ne konfrontira izboru bolesnika. Također, LOM je položajem i funkcijom u zdravstvenom sustavu odgovoran za potrošnju lijekova propisanih na teret zdravstvenog osiguranja. U 2012. godini učešće toškova za lijekove propisane na recept bilo je oko 20% od ukupnih troškova zdravstvene zaštite u našoj zemlji (Katić M, 2013). Važan čimbenik u racionalnom i primjerenom propisivanju lijekova je i kvalitetna propisivačka doktrina i praksa koja se mora temeljiti na znanju i iskustvu liječnika, postojanju kvalitetnih smjernica za propisivanje lijekova te poznavanju i primjeni smjernica u svakodnevnoj praksi poglavito na razini primarne zdravstvene zaštite (PZZ). U PZZ se propisuje 80-90% potrošnje lijekova, kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Tako veliko učešće potrošnje za lijekove u PZZ je razumljivo obzirom da LOM trajno i doživotno ima u skrbi bolesnike koji boluju od kroničnih bolesti. Smatra se da ukupni troškovi liječenja kroničnih bolesti čine oko 78% svih troškova zdravstvene skrbi. Gotovo polovicu izvanbolničke potrošnje lijekova s režimom izdavanja na recept u RH čine lijekovi za kardiovaskularni sustav (Štimac D, 2007).

Epidemija tzv. “civilizacijskih bolesti“, što kronične bolesti sasvim sigurno i jesu, koja je postupno počela i rapidno postaje sve eklatantnija uvjetovana multifaktorijalno prvenstveno suvremenim načinom života koji je sedentaran i opterećen uživanjem alkohola, pušenjem, nezdravom prehranom te starenjem stanovništva. Veliki probitak medicinske znanosti i tehnologije i uspješnije liječenje, doveli su do pojave sve starijeg stanovništva koje pati od

multimorbiditeta. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je definirala je multimorbiditet kao istovremeno prisustvo dvije ili više bolesti (SZO, 2008). Naime, kronične bolesti zamijenile su akutne kao dominantan zdravstveni problem i glavni su uzrok radne nesposobnosti i korištenja zdravstvene skrbi, te na njih odlazi 78% zdravstvenih troškova (Halsted H, 2004). Od ukupno 56 milijuna umrlih u 2012.godini 38 milijuna umrlo je zbog kroničnih bolesti (17.5 milijuna od kardiovaskularnih bolesti (KVB), odnosno 46.2%; 1.5 milijun od dijabetesa - 4%, ...). U Europi, prema podacima SZO, 86% smrtnosti uzrokovano je kroničnim nezaraznim bolestima (KNB). Prema pokazateljima smrtnosti i pobola, u Hrvatskoj prevladavaju KNB, na prvom mjestu kardiovaskularne, zatim maligne bolesti, dijabetes, kronične respiratorne bolesti te ozljede i njihove posljedice. KVB ili bolesti srca i krvnih žila su vodeći uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama svijeta, odnosno 30% sveukupne smrtnosti, a u manje razvijenim zemljama smrtnost je u porastu. Na prvom mjestu u skupini KVB nalaze se ishemijske bolesti srca s udjelom od 21.3% i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 14.3% u ukupnom mortalitetu. U RH je prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) umrlo gotovo 25 000 ljudi zbog posljedica KVB što je udio od 48.7% u ukupnom mortalitetu Hrvatske (Kralj V. i sur. 2013). Iz navedenog proizlazi da su KNB kao što su dijabetes i kardiovaskularne bolesti važan globalni faktor te da imaju silan utjecaj na zdravstveno stanje populacija diljem svijeta, a predstavljaju značajan zdravstveni i ekonomski uteg pojedincu, društvu i ekonomiji u cjelini, ugrožavajući život, blagostanje i ekonomski imperativ.

Dijabetes mellitus ili šećerna bolest je veliki javnozdravstveni problem i tzv. „civilizacijska bolest“. Značajan je epidemiološki podatak koji govori da je u 2014. godini u svijetu 387 milijuna osoba u dobi od 20-79 godine bolovalo od dijabetesa mellitusa (DM). U Europi 8.3% populacije ima dijabetes što znači 56 milijuna žitelja Europe pati od dijabetes melitusa. Prevalencija dijabetesa u Hrvatskoj je 6.9%. Prema podacima nacionalnog registra osoba sa šećernom bolesti CroDiab u Hrvatskoj je registrirano više od 250 000 osoba sa šećernom bolesti (Poljičanin T, Metelko T, 2009). Dijabetes je skupina metaboličkih poremećaja za koje je svojstvena hiperglikemija (visoka vrijednost šećera u krvi) koja može biti rezultat: a) neadekvatnog izlučivanja inzulina, b) neadekvatnog djelovanja inzulina ili c) kombinacija prethodno navedenih uzroka. Dijabetes je klasificiran u 4 osnovna oblika, a 85-95% oboljelih od ove kronične bolesti boluje od dijabetes melitusa tipa 2. Dijabetes je vrlo ozbiljna kronična bolest, a naručito iz razloga svojih akutnih i kroničnih komplikacija koje mogu ozbiljno narušiti zdravstveno stanje bolesnika. Bolest se kasno, često i prekasno otkriva te u trenutku

dijagnosticiranja ona već traje 10-15 godina kad su komplikacije već razvijene. Najučestalije i najozbiljnije komplikacije odnose se na pojavu različitih oblika kardiovaskularnih bolesti (Depolo T, Đono-Boban A, 2015).

Atrijska fibrilacija (AF) je progresivna kronična bolest i najučestalija postojana aritmija srca koja se klinički prezentira u 5 tipova, a zahvaća 1-2% opće populacije. Više od 6 milijuna Europljana pati od ove predkomorske aritmije, a procjene su da će zbog starenja populacije njezina učestalost rasti za više od 2 puta u narednih 50 godina. AF ima česte i teške posljedice za osobe koje boluju od navedenog poremećaja. AF najviše doprinosi nastanku moždanog udara i drugih tromboembolijskih komplikacija. Upravo njihova prevencija glavni je terapijski cilj u liječenju. Nakon procjene rizika moždanog udara prema CHADS 2 tablici i rizika od krvarenja bolesnicima se preporučuje, ako to nije kontraindicirano, trajna terapija oralnim antikoagulantnim lijekovima. Postoje neprijeporni dokazi da primjena antikoagulansa sprječava nastanak CVI-a (ESC smjernice za liječenje atrijske fibrilacije, 2010).

U podlozi KVB je ateroskleroza kojoj je bitan čimbenik rizika dislipidemija zbog koje brojni bolesnici trebaju uzimati hipolipemike. Daleko najznačajnija grupa hipolipemika- statini- (inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A -HMG-CoA-reduktaze) snižavaju vrijednost ukupnog i LDL kolesterola i triglicerida. Tako sprečavaju napredovanje ateroskleroze i smanjuju disfunkciju endotela te za posljedicu imaju manju vjerojatnost infarkta miokarda (IM), cerebrovaskularnog inzulta (CVI-a) i aterosklerotskih komplikacija dijabetesa mellitusa (DM-a). Kod osoba koje su preboljele CVI ili IM odmah se daje statin bez obzira na vrijednost LDL-frakcije kolesterola. Pacijenti koji su preboljeli IM-a ili imaju stent (usadak) i/ili prenosnice (byapass) trajno uzimaju statine radi manje vjerojatnosti od ponovnog IM-a. Drugi ne zaobilazni lijek u bolesnika koji je prebolio IM je  $\beta$ -blokator koji, između ostalog, smanjuje arterijski tlak i usporava rad srca. Time je srce manje opterećeno pa je i manja je vjerojatnost komplikacija. Fibrilacija atrijska može dovesti do formiranja tromba, a antikoagulantna terapija umanjuje vjerojatnost od nastanka tromba i okluzije koronarne arterije ili cerebralne arterije. Time je smanjena mogućnost teških komplikacija kao što je nastanka CVI-a ili IM-a sa ili bez smrtnog ishoda. Antikoagulantna terapija se uzima uglavnom doživotno uz stalnu korekciju doze. Uzimanje statina,  $\beta$ -blokatora i antikoagulantne terapije je jako važno zbog manjeg rizika od IM, CVI ili smrtnog ishoda. U praksi se jako često koriste (Vrdoljak D, i sur. 2009), (Reiner Ž, 2011). Brojnim istraživanjima provedenim tokom prethodnih desetljeća nedvosmisleno je dokazana direktna veza između razine serumskih lipida i aterosklerotske bolesti- koronarne bolesti srca,

cerebrovaskularne bolesti. Isto tako dokazano je da primjena hipolipemika i posljedično smanjenje ukupnog, a osobito LDL-kolesterola u primarnoj i sekundarnoj prevenciji smanjuje pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, neovisno o inicijalnim vrijednostima navedenih parametara. U posljednja dva desetljeća propisivanje statina u SAD-u poraslo je na oko 100 milijuna propisivanja na godinu (Fabijanić D, 2010).



## **4. HIPOTEZA**

Medikamentozna terapija u bolesnika koji se liječe od CVI, IM dijabetesa i AF primjerena je i u suglasju sa stručnim smjericama

## **5. CILJ RADA**

Istražiti primjerenost medikamentozne terapije u bolesnika koji se liječe od više kroničnih bolesti s posebnim osvrtom na preporuke uzimanja hipolipemika,  $\beta$ -blokatora i antikoagulantnih lijekova.

## 6. ISPITANICI I METODE

U bolesnika sa dijagnozom preboljelog cerebrovaskularnog infarkta- CVI (Međunarodna klasifikacija bolesti, povreda i uzoraka smrti X revizija (MKB) šifra- I69.4) sa dijagnozom šećerne bolesti (šifra E10- E11.9) istraženo je da li imaju u trajnom liječenju statin. U bolesnika sa preboljelim infarktom miokarda (šifra I21) i/ili ugrađenim intravaskularnim usadkom (stent) ili nakon aortokoronarnog premoštenja (bypass) istraženo je da li imaju u terapiji statin i beta-blokator, a u bolesnika sa fibrilacijom atrijske- FA (MKB-I48) da li imaju u terapiji antikoagulans.

Iz registra bolesnika u grupnoj nastavnoj praksi obiteljske medicine koja ima tri liječnika i u skrbi 3000 bolesnika izdvojeno je 185 bolesnika sa dijagnozom dijabetesa, CVI, IM, ugradnja intravaskularnog usatka (stent), stanje nakon aortokoronarnog premoštenja (bypass). Podaci o bolesnicima i uzimanju preporučenih lijekova prikupljeni su za razdoblje od 1.1.2015-31.12.2015.

Iz popisa bolesnika sa dijagnozom šećerne bolesti izdvojen je svaki treći bolesnik sa popisa, a zbog malog broja bolesnika na popisu sa dijagnozama CVI-a, IM-a, ugrađen stent (srčani usadak) i/ili srčana premosnica (bypass) i fibrilacijom atrijske (FA) istraživanjem su obuhvaćeni svi pacijenti sa popisa za promatrani period istraživanja.

Iz elektronskog zdravstvenog kartona odabranih bolesnika prikupljeni su podaci o spolu i dobi, dijagnozi osnovne bolesti, odabranim lijekovima koji su neophodni u liječenju te bolesti (statini, beta blokator, antikoagulans), te razlozima zbog kojih taj preporučeni lijek bolesnik ne uzima.

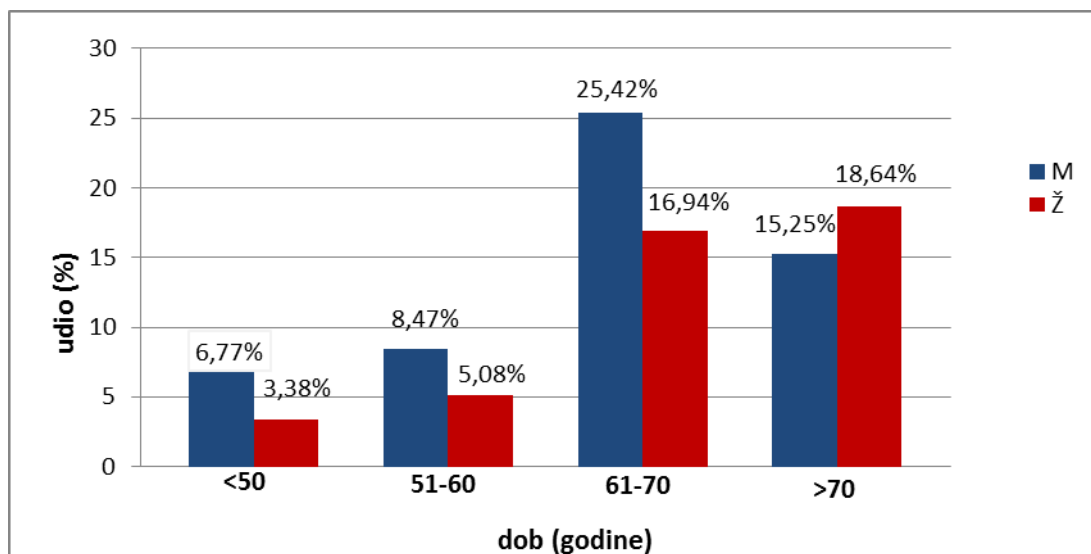
Podaci su uneseni u Microsoft Office Excel tablicu i obrađeni su metodama deskriptivne statistike. Za testiranje razlika među skupinama bolesnika obzirom na osnovnu bolest i nužnost uzimanja pojedinog lijeka korišten je  $\chi^2$  test. Za statističku analizu podataka korišten je programski paket Microsoft Office Excel.

## 7. REZULTATI

U grupnoj nastavnoj praksi koja ima tri liječnika u periodu istraživanja 1.1.2015.-31.12.2015 od ukupno 3000 bolesnika u skrbi 179 bolesnika (6%) ima zabilježenu dijagnozu E10 i/ili E11- Dijabetes melitus ovisan o inzulinu i Dijabetes melitus neovisan o inzulinu; 17 bolesnika (0.56%) dijagnozu I63, I64, I69- cerebrovaskularni inzult (CVI); 35 bolesnika (1,16%) dijagnozu I21, I22, I24, Z95- Infarkt miokarda (IM), ugrađen srčani stent (usadak) i/ili premosnica (bypass) i 74 bolesnika (2,46%) dijagnozu I48- fibrilacija atriya (FA).

U slučaju dijabetesa, fibrilacije atriya, infarkt miokarda, srčani stent i/ili srčana premosnica veći postotak oboljelih čine osobe muškog spola, a u bolesti cerebrovaskularni inzult veći postotak bolesnika čine osobe ženskog spola.

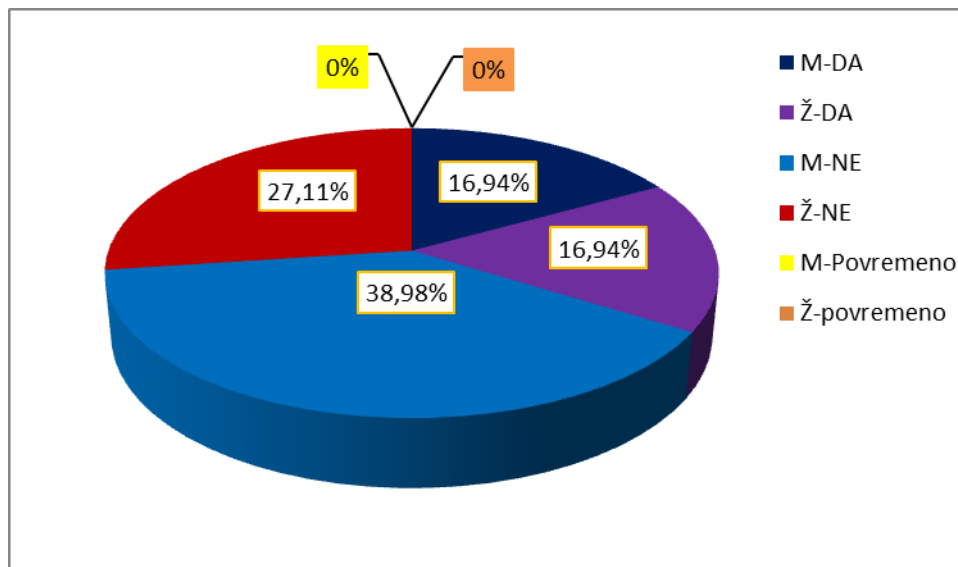
U istraživanoj skupini od 59 bolesnika koji imaju dijabetes tipa 1 i dijabetes tipa 2, 55,91% su muškarci (N=33) i 44,05% su žene (N=26). Raspodjela bolesnika prema životnoj dobi i spolu prikazana je na slici 1.



Slika 1. Raspodjela bolesnika s dijagnozom dijabetesa prema spolu i dobnim skupinama

Najveći broj bolesnika je u životnoj dobi starijih od 60 godina. U skupini bolesnika sa dijabetesom, prosječna dob bolesnika iznosila je 65 godina. Najmlađi bolesnik imao je 17 godina, a najstariji 85 godina. Udjelom najveći postotak (25%) čine muškarci u dobnj skupni 61-70 godina. Uočava se da u najstarijoj dobnj skupini češće, iako ne izrazito, prevladavaju žene.

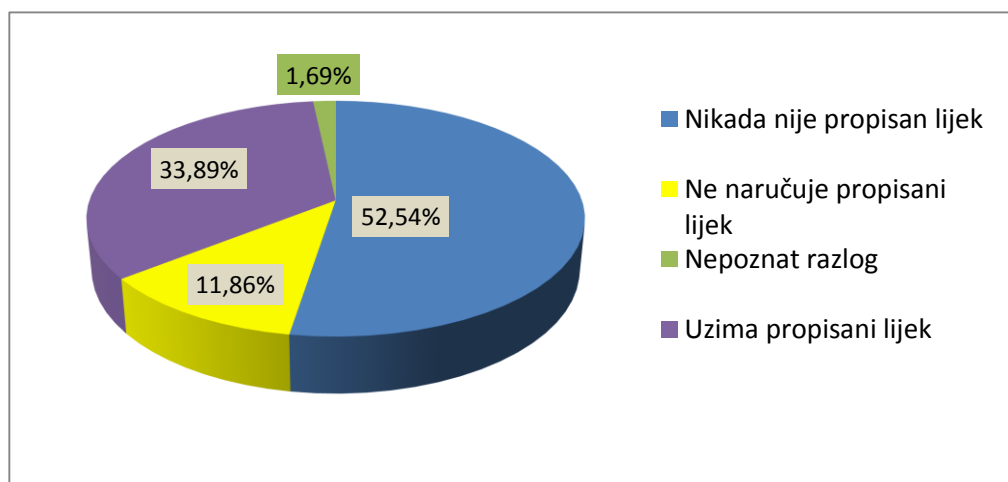
Na slici 2 prikazana je raspodjela bolesnika s dijagnozom dijabetesa prema spolu i propisivanju preporučenog lijeka (statin).



Slika 2. Raspodjela bolesnika s dijagnozom dijabetesa prema spolu i propisivanju preporučenog lijeka (statin)

Više od 33% muškaraca i žena ima propisan statin dok dvostruko više, odnosno 66% muškaraca i žena nema u trajnoj terapiji propisan lijek. Muškarci češće (39%) nemaju propisan taj lijek, dok više od 27% žena nema propisan preporučeni lijek u trajnoj terapiji dijabetesa.

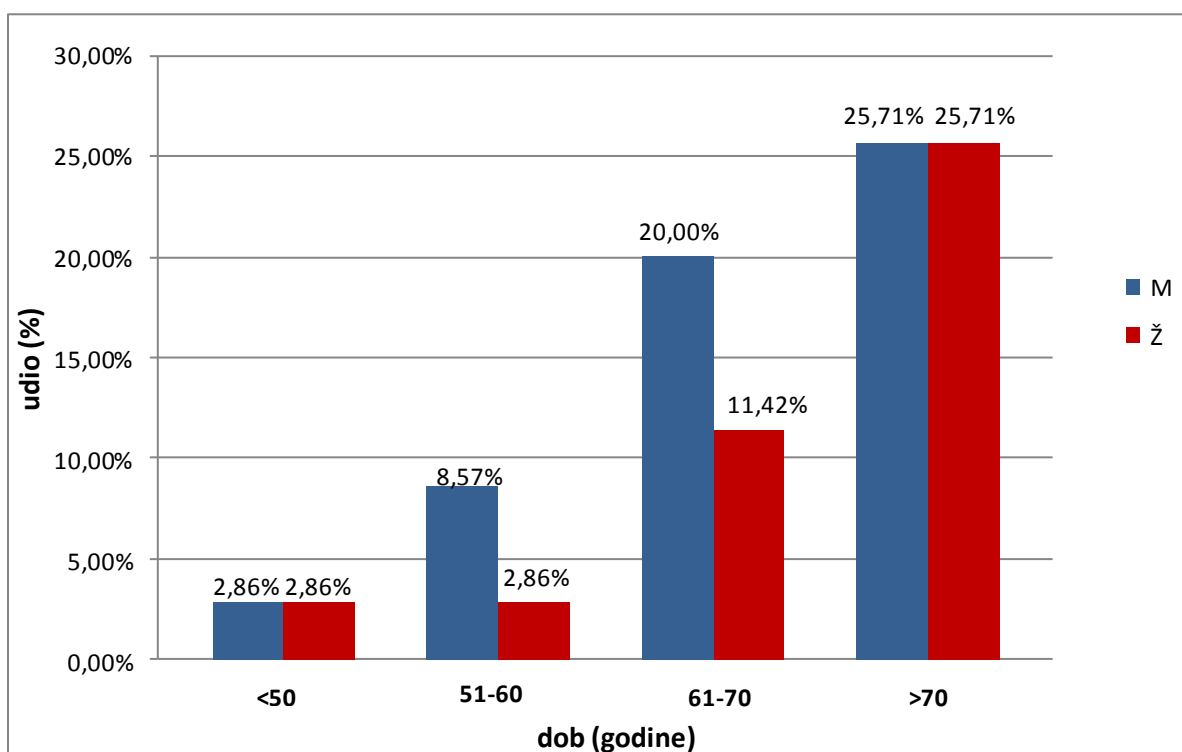
Na slici 3 prikazana je raspodjela bolesnika dijagnozom dijabetesa prema razlozima ne uzimanja lijeka (statin)



Slika 3. Raspodjela bolesnika dijagnozom dijabetesa prema razlozima ne uzimanja lijeka (statin)

U više od 50% bolesnika statin nikada nije propisan, dok više od 33% bolesnika ima statin na listi trajne terapije. Gotovo 12% bolesnika ne naručuje propisani lijek u redovnim mjesečnim ciklusima naručivanja, a nešto više od 1,5% bolesnika ne naručuje propisani lijek zbog nuspojava lijeka.

U istraživanoj skupini od 35 pacijenata koji imaju infarkt miokarda, ugrađen stent i/ili premosnicu, 57% su muškarci (N=20) i 42,85% su žene (N=15). Na slici 4 prikazana je raspodjela bolesnika sa dijagnozom infarkt mikorada, srčani stent (usadak) i premosnica prema dobi i spolu.



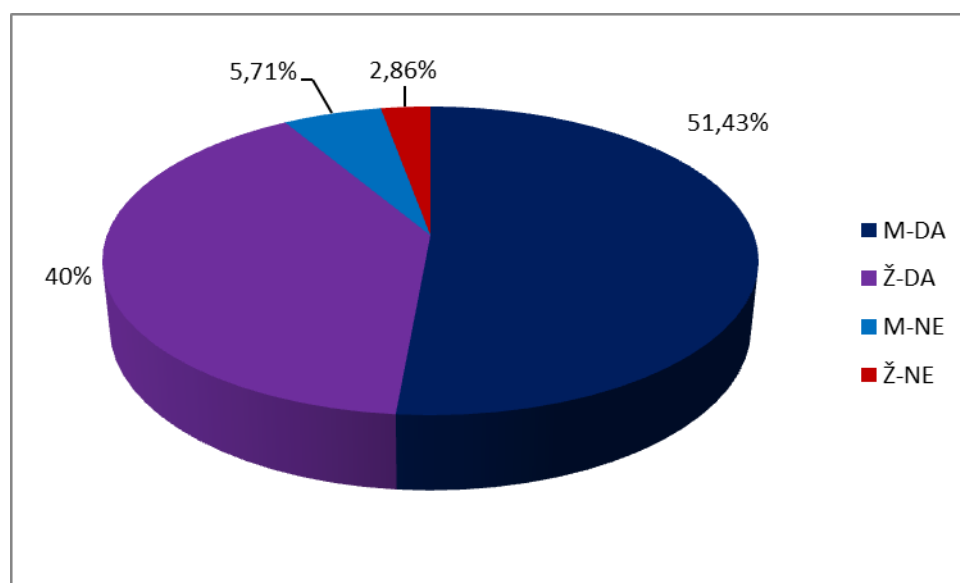
Slika 4. Raspodjela bolesnika sa dijagnozom infarkta miokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom, prema spolu i dobnim skupinama

U bolesnika sa dijagnozom infarkta miokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom, prosječna dob bolesnika iznosila je 70,43 godine. Najmlađi bolesnik imao je 41 godinu, a najstariji 92 godine.

Više od 50% muškaraca i gotovo isto toliko žena sa infarktomiokardom, ugrađenim stentom i/ili premosnicom su stariji od 70 godina, dok je udio muškaraca koji pate od navedenih

kroničnih bolesti srednjim dobnim skupinama značajno veći. Ukupan udio muškaraca je veći i iznosi 58% muškaraca u odnosu na 42,85% žena.

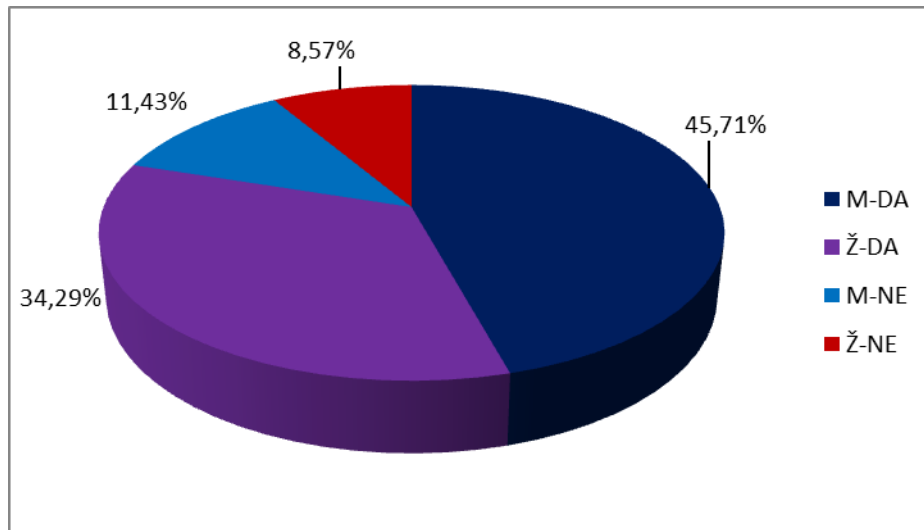
Na slici 5 prikazana je raspodjela bolesnika sa dijagnozom infarkta miokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom, prema spolu i uzimanju preporučenog lijeka (statina).



Slika 5. Raspodjela bolesnika sa dijagnozom infarkta miokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom, prema spolu i uzimanju statina

Više od 90% (51,43% muškarci i 40% žene) bolesnika sa infarktomiokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom ima propisan statin. Žene češće (5,71%) nemaju propisan preporučeni lijek u odnosu na muškarce (2,86%).

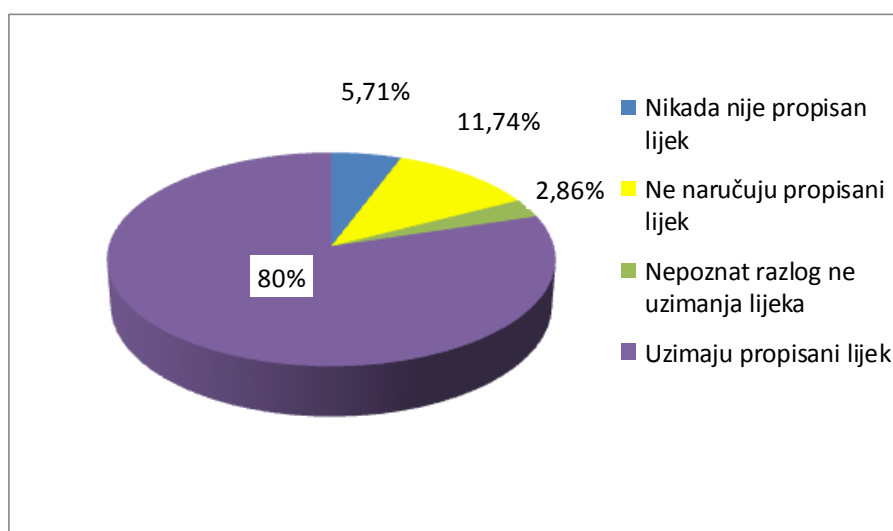
Na slici 6 prikazana je raspodjela bolesnika sa dijagnozom infarkta miokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom, prema spolu i uzimanju preporučenog lijeka ( $\beta$ -blokatora).



Slika 6. Raspodjela bolesnika sa dijagnozom infarkta miokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom, prema spolu i uzimanju  $\beta$ -blokatora

Vidljivo je kako 80% bolesnika (45,71% muškaraca i 34,29% žena) ima propisan  $\beta$ -blokator na listi trajne terapije navedenih kroničnih stanja.

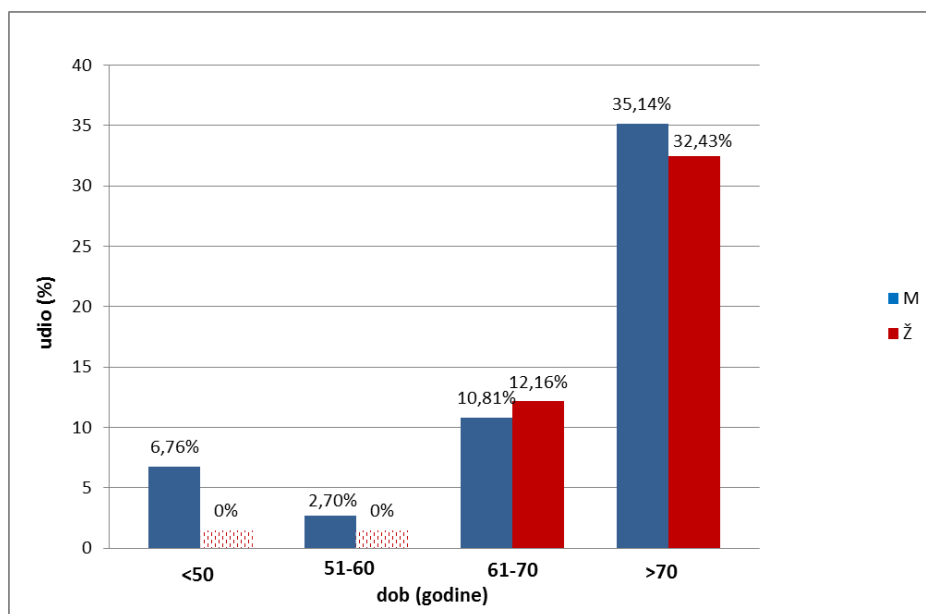
Na slici 7 prikazana je raspodjela bolesnika sa dijagnozom infarkta miokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom, prema razlogu ne uzimanja propisanog lijeka.



Slika 7. Raspodjela bolesnika sa dijagnozom infarkta miokarda, ugrađenim stentom i/ili premosnicom, prema razlogu ne uzimanja propisanog lijeka

Veliki postotak (80%) bolesnika ima propisan statin i  $\beta$ -blokator. U 5,7% bolesnika statin i  $\beta$ -blokator nikada nisu propisani na listu trajne terapije. Više od 11% bolesnika ne naručuje propisani lijek u redovitim mjesečnim ciklusima naručivanja, a kod gotovo 3% bolesnika razlog ne uzimanja preporučenog lijeka ostaje nepoznat.

U istraživanoj skupini od 74 bolesnika sa dijagnozom fibrilacije atrijske, 55,41% su muškarci (N=41) i 44,59% su žene (N=33) Na slici 8 prikazana je raspodjela bolesnika s dijagnozom fibrilacije atrijske prema spolu i dobi.



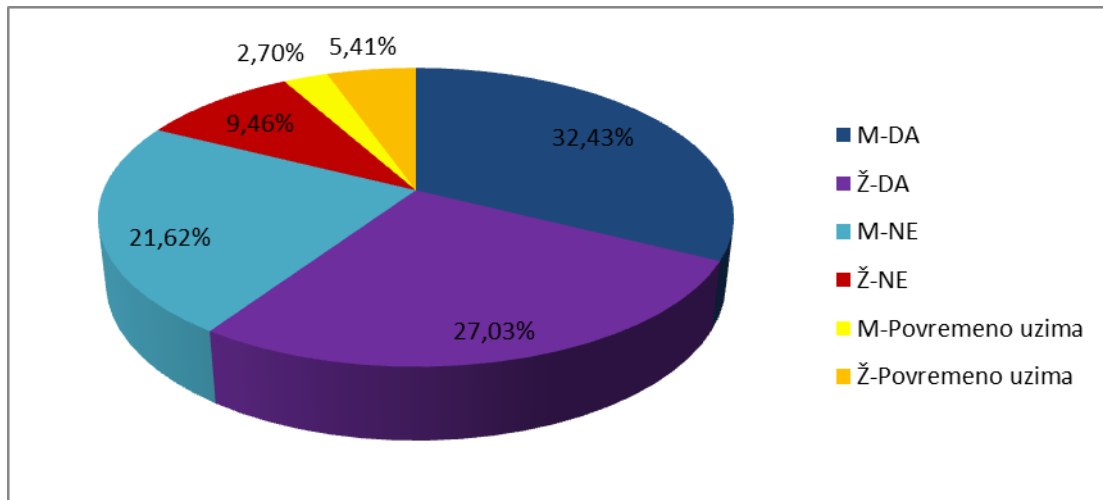
Slika 8. Raspodjela bolesnika s dijagnozom fibrilacije atrijske prema spolu i dobnim skupinama

U skupini bolesnika sa dijagnosticiranom fibrilacijom atrijske prosječna dob bolesnika iznosila je 72,86 godina. Najmlađi bolesnik imao je 23 godine, a najstariji 93 godine.

Od ukupno 74 bolesnika, njih 7 (9,46%) su mlađi od 60 godina i svi su bili muškog spola. U starijim dobnim skupinama broj muškaraca je veći u dobnj skupini starijih od 70 godina, dok je udio žena veći u dobnj skupini 61-70 godina.



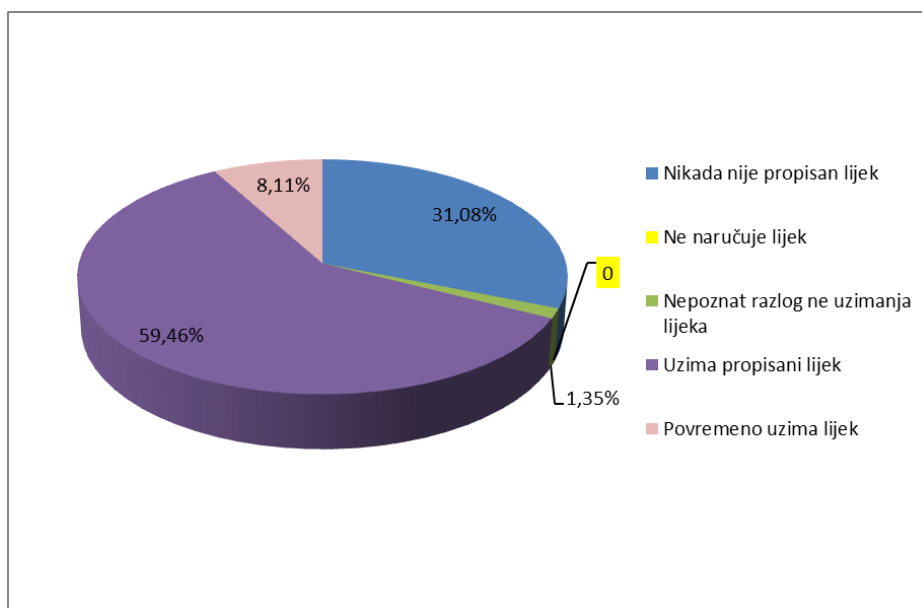
Na slici 9 prikazana je raspodjela bolesnika s dijagnozom fibrilacija atriya prema spolu i uzimanju propisanog lijeka (antikoagulans).



Slika 9. Raspodjela bolesnika s dijagnozom fibrilacija atriya prema spolu i uzimanju propisanog lijeka (antikoagulans)

Nešto manje od 60% bolesnika uzima propisani lijek (antikoagulans) u trajnoj terapiji. Ipak, 31,08% bolesnika ne uzima antikoagulans u trajnoj terapiji fibrilacije atriya.

Na slici 10 prikazana je raspodjela bolesnika s dijagnozom fibrilacija atriya prema razlogu ne uzimanja propisanog antikoagulantnog lijeka

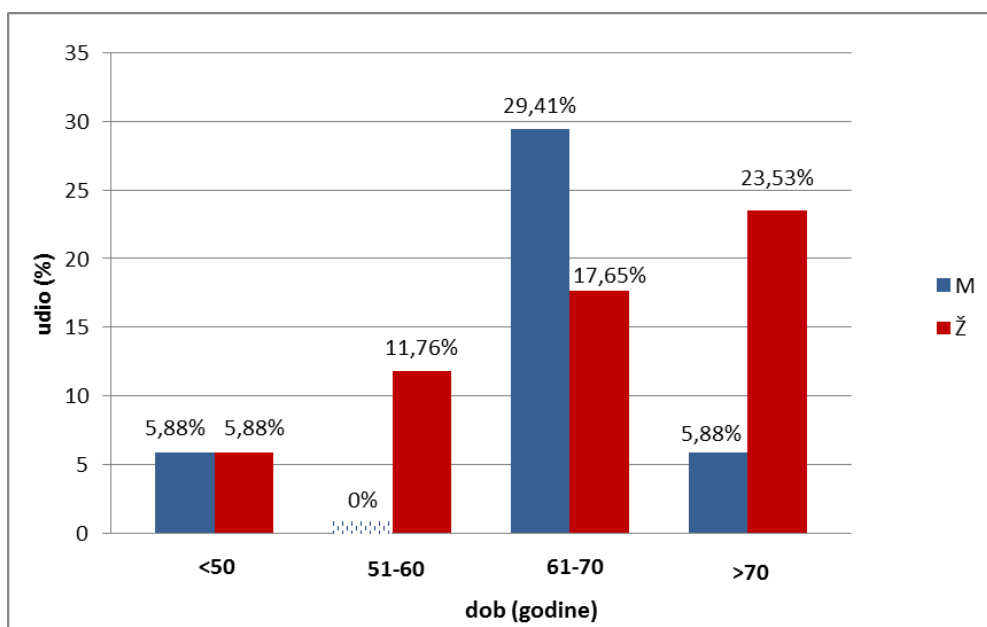


Slika 10. Raspodjela bolesnika s dijagnozom fibrilacija atriya prema razlogu ne uzimanja propisanog antikoagulantnog lijeka

Gotovo 60% bolesnika sa fibrilacijom atriya ima propisan antikoagulans na listi trajnog liječenja.

Antikoagulans u 31,08% bolesnika sa fibrilacijom atriya nije na listi trajne terapije jer im nikada nije propisan, dok manji broj bolesnika (1,35%) ne naručuje taj lijek koji im je trajno propisan. Čak 8,11% bolesnika lijek uzima povremeno.

U istraživanoj skupini od 17 bolesnika sa dijagnozom cerebrovaskularni inzult 55,82% su žene (N=10) i 41,17% su muškarci (N=7). Na slici 11 prikazana je raspodjela bolesnika sa dijagnozom cerebrovaskularni inzult prema spolu i dobi.

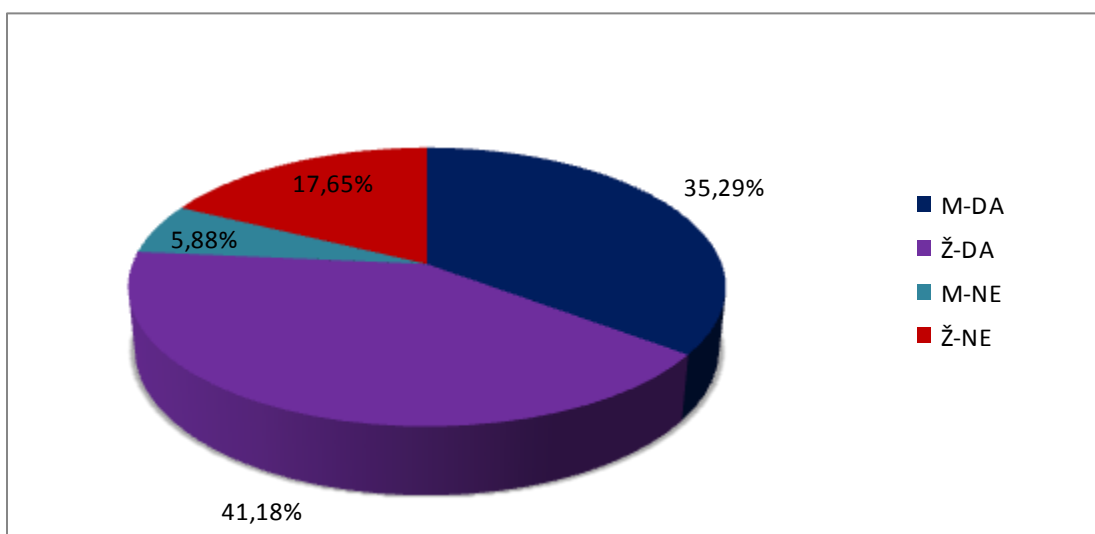


Slika 11. Raspodjela bolesnika sa dijagnozom cerebrovaskularni inzult prema spolu i dobnim skupinama

U skupini bolesnika sa cerebvraskularnim inzultom prosječna dob bolesnika iznosila je 65,18 godina. Najmlađi bolesnik imao je 35 godina, a najstariji 79 godina.

Incidencija CVI-a je veća kod muškaraca u dobnj skupini između 60. i 70. godine života (29,41% muškaraca u odnosu na 17,65% žena), a kao što je vidljivo iz prikaza u apsolutnom broju oboljelih prevladavaju žene s udjelom od 58.82%.

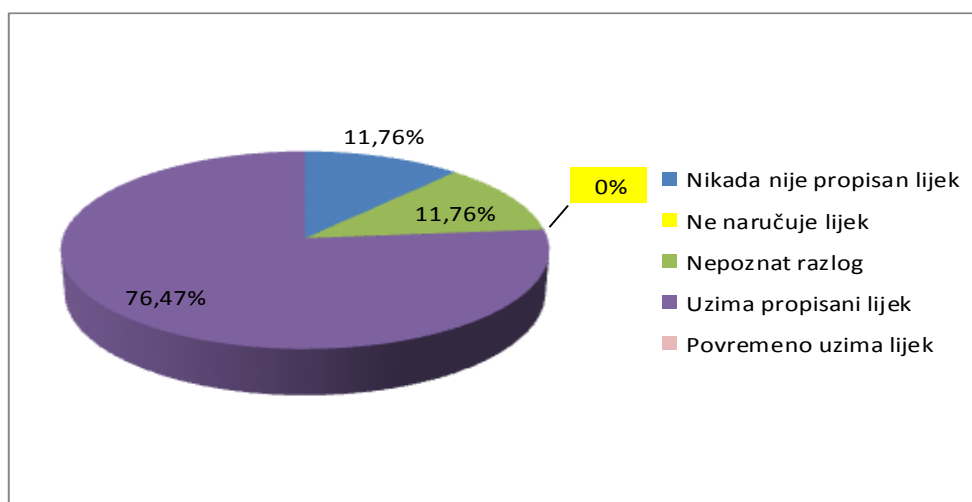
Na slici 12 prikazana je raspodjela bolesnika sa dijagnozom cerebrovaskularni inzult prema spolu i uzimanju propisanog lijeka (statin).



Slika 12. Raspodjela bolesnika sa dijagnozom cerebrovaskularni inzult prema spolu i uzimanju propisanog lijeka (statin)

Više od 76% muškaraca i žena ima propisan statin u trajnoj terapiji CVI-a. Ženama je taj lijek češće propisan (41,18%), a žene prevladavaju i među bolesnicima bez statinske terapije (17,65%).

Na slici 13 je prikazana raspodjela bolesnika sa dijagnozom cerebrovaskularni inzult prema razlogu ne uzimanja propisanog lijeka (statin)



Slika 13. Raspodjela bolesnika sa dijagnozom cerebrovaskularni inzult prema razlogu ne uzimanja propisanog lijeka

Više od 11% bolesnika nikada nije imalo statin u trajnoj terapiji infarkta, a isto toliko bolesnika iz nepoznatog razloga ne uzima taj lijek u trajnoj terapiji kao dio preporučene i smjernicama za liječenje bolesti sugerirane obavezne trajne terapije.

Od ukupno 185 bolesnika njih 103 (55,68%) uzima preporučene lijekove. Usporedbom rezultata uzimanja preporučenih lijekova u skupinama bolesnika sa dijagnozama dijabetesa, fibrilacije atrijske, infarkta miokarda, ugradnje srčanog stenta i/ili srčane prenosnice te cerebrovaskularnog infarkta utvrđena je statistički značajna razlika među skupinama. Najveći dio bolesnika koji imaju propisane preporučene lijekove su oni sa dijagnozom IM-a (91,43%) i CVA-a (76,47%).

U tablici 15 prikazana je usporedba uzimanja preporučenih lijekova u skupinama bolesnika sa dijagnozama dijabetesa, fibrilacije atrijske, infarkta miokarda, ugradnje srčanog stenta i/ili srčane prenosnice te cerebrovaskularnog infarkta.

	Preporučena terapija		Ukupno
	DA	NE	
Dijagnoza: CVA	13	4	17
DM	20	39	59
FA	44	30	74
IM	26	9	35
Ukupno:	103	82	185

Tablica 15. Prikaz usporedbe uzimanja preporučenih lijekova

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	19,659 <sup>a</sup>	3	,000
Likelihood Ratio	20,139	3	,000
N of Valid Cases	185		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,54.

Na osnovu rezultata ovog neparametrijskog testa ( $\chi^2 = 19,659$ ;  $df = 3$ ;  $N = 185$ ;  $p < 0,001$ ) utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između uzimanja terapije i dijagnoze. Preporučene lijekove koji su nužni u kontroli bolesti i/ili sprečavanju komplikacija uzima samo 34% dijabetičara, 59% bolesnika sa fibrilacijom atrijske, 74% bolesnika sa infarktom miokarda i 76% bolesnika sa CVI. Prema tome, te preporučene lijekove uzima svaki treći dijabetičar i svaki drugi bolesnik sa fibrilacijom atrijske. Za razliku od njih,  $\frac{3}{4}$  bolesnika sa infarktom miokarda i  $\frac{3}{4}$  bolesnika sa cerebrovaskularnim inzultom uzima odgovarajuću terapiju.

## 8. RASPRAVA

Kardiovaskularne bolesti (IM, CVI, ugrađen srčani stenta (usadak) i/ili premosnica (bypass), FA) i dijabetes mellitus tipa 1 i tipa 2 predstavljaju veliko i teško breme suvremenom čovjeku jer su to najučestalije bolesti današnjice sa nerijetko ozbiljnim komplikacijama. Za uspješnu kontrolu tih bolesti te prevenciju komplikacija preporučeni su lijekovi koje prema rezultatima ovog istraživanja od ukupno 185 ispitanika uzima njih 103 odnosno 55,68% bolesnika

Mogućnosti medikamentoznog preveniranja navedenih bolesti je svrsishodno, znanstveno dokazano i relativno sigurno ako uzmemo u obzir kliničku opravdanost koja se između ostalog ogleda i u kvaliteti života bolesnika koja se tom terapijom postiže, postojanju adekvatnih kliničkih smjernica za liječenje i napokon u napredku suvremene medicine i farmacije u razvoju vrlo potentnih i relativno sigurnih lijekova za prevenciju navedenih kroničnih stanja i/ili njihovih komplikacija. Velike dobrobiti terapije u smislu medikamentoznog liječenja nalaze se i u tri dokazano efikasna lijeka, a to su najvažnija grupa hipolipemika- statini,  $\beta$ -blokatori i antikoagulantni lijekovi koji svaki na svoj način i za svoju indikaciju, a prema smjernicama za liječenje bolesti donose mnoštvo kliničkih dobrobiti bolesnicima.

Hiperlipidemija, zajedno s pušenjem cigareta i povišenim krvnim tlakom (hipertenzija), odgovorna je za nastanak >75% svih KVB u svijetu, a od ova tri faktora rizika koji nosi hiperlipidemija je vodeći (Murabito JM i sur, 1993).

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem pokazuju da 20 (33,38%) bolesnika ima preporučeni lijek (statin) na listi trajne terapije dijabetes melitusa (DM), a 39 (66,09%) nema taj lijek u trajnoj terapiji DM-a. Budući da su bolesnici s dijabetesom općenito u visokom riziku razvoja kardiovaskularnih oboljenja (Reiner Ž. i sur, 2011), očekivalo bi se da i veći postotak od 1/3 bolesnika sa dijabetesom ima trajnu statinsku terapiju jer je brojnim studijama dokazano da primjena statina u prevenciji kardiovaskularnih bolesti donosi dobrobit za bolesnikovo zdravstveno stanje. Razlog manjoj pokrivenosti bolesnika terapijom može se tražiti između ostalog i u lošijoj osvještenosti LOM, ali i bolesnika o komplikacijama DM-a. Najozbiljnija komplikacija dijabetes melitusa su aterosklerotska oboljenja, koja predstavljaju i vodeći uzrok smrti u dijabetičara. Pacijenti sa dijabetesom imaju 2-4 puta veći rizik od infarkta miokarda (IM-a) i moždanog udara (CVI-a) i 3-4 puta više umiru od posljedica koronarne bolesti nego osobe bez klinički verificirane dijagnoze dijabetesa mellitusa tipa 1 i tipa 2 (Reiner Ž. i sur., 2011).

Važno je istaknuti da aktualne smjernice za liječenje dislipidemije navode da praktično svi bolesnici sa dijabetesom, zbog izraženog rizičnog profila u smislu disbalansa lipida u krvotoku-lipidograma, trebaju imati u trajnoj medikamentoznoj terapiji preporučeni lijek (statin), neovisno o razini LDL-frakcije kolesterola koja je najvažniji zasebni prediktor kliničkog ishoda u bolesnika koji su pod rizikom za razvoj ateroskleroze, a koja je dokazano u podlozi svih kardiovaskularnih bolesti (Reiner Ž. i sur., 2011). Rizik ateroskleroze je jasno definiran kada je postalo jasno da je oksidacija malih i vrlo aterogenih LDL-čestica jedan od ključnih trenutaka u razvoju aterosklerotske bolesti (Reiner Ž, 1995).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da u slučaju infarkta miokarda (IM-a) 32 (91,43%) bolesnika ima propisan statin, a 28 (80%) bolesnika ima propisan  $\beta$ -blokator u trajnoj medikamentoznoj terapiji infarkta miokarda (IM) kao sastavni dio sekundarne prevencije neželjenih kardiovaskularnih incidenata (reinfarkta).

Također rezultati ovoga istraživanja su pokazali da 13 (76,47%) bolesnika sa preboljelim cerebrovaskularnim inzultom (CVI) ima propisan adekvatni lijek (statin) u trajnoj terapiji. To govori i u prilog kvalitetnoj propisivačkoj doktrini LOM. U bolesnika koji su liječeni od CVI postoji od 2 do 3 puta veći rizik za pojavu akutnog infarkta miokarda (AIM) i 9 puta veći rizik za pojavu novog CVI-a (Reiner Ž. i sur, 2011). Metaanaliza je pokazala da primjena statina snižava rizik CVI-a za 21%, a snižavanje LDL-kolesterola odgovorno je za 35-80% učinaka statina (Amarenco P. i sur. 2004). Prevencija navedenih komplikacija iznimno je bitna i to očigledno razumiju i bolesnici koji redovito naručuju trajno propisane lijekove, a i medicinski profesionalci prvenstveno LOM kada uvrštavaju statin na listu trajne terapije bolesnika sa CVI-om. Treba zabrinuti rezultat koji govori da 4 (23,5%) bolesnika sa preboljelim CVI-om nema statin propisan u trajnoj terapiji, a traganjem za rješenjima kod takvih bolesnika jedan je od izazova LOM.

Iz dobivenih rezultata ovoga istraživanja 44 (59,46%) bolesnika ima, a 30 (31,08%) nažalost nema antikoagulans u trajnoj terapiji fibrilacije atrijske (FA), a jedan od razloga tako visoke nepokrivenosti bolesnika može biti i u izostanku odmah vidljivih i jasno osjetnih rezultata terapije, a što može bolesnika navesti na pogrešan zaključak da "terapija nije dobra". Osim toga titriranje antikoagulantne terapije koja se najčešće provodi sa varfarinom zahtijeva od bolesnika često vađenje krvi pridržavanje dijeta što uvelike otežava suradljivost bolesnika. Više od 1/3 bolesnika nema adekvatnu medikamentoznu terapiju i to svakako mora zabrinuti LOM. Prema dobivenim rezultatima zanimljiv je podatak da čak 6 (8,11%) bolesnika povremeno uzima antikoagulans u terapiji FA što između ostalog može govoriti i u prilog

činjenici da je slabije razvijena svijesnost o važnosti i veličini problema FA, budući da bolesnici “prešutno smatraju” kako postoje i ozbiljniji problem, a podcjenjuju realnu opasnost jednog stanja (FA) koje može imati fatalne posljedice (npr. CVI).

Dobiveni rezultati jasno ukazuju na nekoliko činjenica o kojima bi prvenstveno obiteljska medicina kao temelj zdravstvenog sustava, ali i šira zdravstvena zajednica, trebala voditi računa. Jedna od činjenica je i stalna potreba za evaluiranjem i reevaluiranjem bolesnikove liste trajne terapije kako bi što više bolesnika kojima je to nužno u konačnici i dobili svoju adekvatnu terapiju. To je veliki izazov budući da su realne okolnosti u kojima rade LOM prekapacitirane i relativno je teško u takvim uvjetima rada voditi računa o svakom detalju u procesu liječenja bolesnika u skrbi. To nikako nije opravdanje, ali u svakom slučaju je prostor za daljnji klinički napredak u kojem ne ovisi sve samo o LOM. Stoga je uvođenje dijagnostičko terapijskog postupka racionalna farmakoterapija u obiteljskoj medicini jedan od čimbenika koji će povećati svijest LOM-a o potrebi revizije kronične terapije bolesnika barem jedan puta u godini dana što je preporučeni minimum.

U bolesnika s dokazanom srčanožilnom bolesti rizik od razvoja srčanog infarkta, moždanog udara ili nagle smrti vrlo je visok. Stoga je nužno bolesnike u najvećoj mogućoj mjeri zaštititi od takvih neželjenih i opasnih incidenata mjerama primjerene medikamentozne terapije sa ciljem prevencije. Metaanalize velikih „statinskih” studija u sekundarnoj prevenciji nedvojbeno su pokazale smanjenje smrtnosti u bolesnika liječenih statinima. Najznačajni parameter lipidograma- LDL kolesterol trebao bi biti manji od 1,8 mmol/L ili ga je barem nužno sniziti za najmanje ½ od izmjerenih vrijednosti prije početka liječenja (Lakušić N, 2016).

U prilog važnosti liječenja statinima ide i dokaz iz 1994. godine, kada je kliničko istraživanje Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) prvi put dokazalo dobrobiti liječenja statinima u pacijenata u sekundarnoj prevenciji. Istraživači su zaključili da je liječenje simvastatinom sigurno te da poboljšava stope preživljenja u pacijenata s koronarnom bolesti srca (KBS) (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994).

Ipak, treba istaknuti kako je dokazano da statini smanjuju kardiovaskularni (KV) pobol i smrtnost ne samo u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti (KVB) već i u drugim terapijskim područjima. Studija JUPITER potvrdila je 2003. godine pozitivne učinke liječenja statinima i kod pacijenata u primarnoj prevenciji (npr. Dijabetes) (Ridker PM, 2003).



Na veliku dobrobit statinske terapije u prevenciji kod starijih je ukazala i Heart Protection Study – ispitivanje koje je imalo dijelom karakter sekundarne, a dijelom primarne prevencije. U ovo ispitivanje bilo je uključeno 20.536 bolesnika s koronarnom bolešću srca, cerebrovaskularnom bolešću, perifernom vaskularnom bolešću s ili bez hipertenzije i/ili dijabetesom. Ovo je ispitivanje pokazalo nedvojbenu korist davanja 40 mg simvastatina dnevno osobama starije životne dobi, kako onima između 65. i 70. godine života (bilo ih je 4.891) tako i onima starijim od 70 godina (bilo ih je 5.806), od čega je čak 1.263 ispitanika bilo u dobi između 75 i 80 godina. Štoviše dobrobit za starije bila je veća od dobrobiti za mlađe bolesnike, a poglavito u bolesnika između 65 i 70 godina. U onih koji su na početku ispitivanja imali između 75 i 80 godina, broj neželjenih kardiovaskularnih događaja uz davanje statina bio je 23,1%, a u onih na placebo 32,3%, čime je nedvojbeno dokazana korist davanja statina (Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, 2005).

Neki od kardiovaskularnih lijekova uzima (34%) cjelokupne populacije svaki dan, tokom godine. S obzirom na veliki i rastući udio (>17%) starijih osoba u stanovništvu Republike Hrvatske, a poznato je da glavni cilj u ovoj skupini predstavlja upravo prevencija i liječenje bolesti srca i krvnih žila, može se zaključiti da opseg potrošnje lijekova za bolesti kardiovaskularnog sustava prati dobnu strukturu populacije te suvremenim trendovima u liječenju (Vojvodić Ž, Vrcić Keglević M, 2014).

Važnost lijekova kao što su statini,  $\beta$ - blokatori i antikoagulansi iznimna je i dalekosežna ako se ima u vidu da su kardiovaskularne bolesti obuhvaćale 12,2% ukupnog pobola u obiteljskoj medicini (OM) u 2012. godini što je približno jednako pobolu u ukupnoj populaciji Republike Hrvatske (Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu, 2013).

Nuspojave statina su relativno blage, podnošljive, a u komparaciji sa dobrobiti koju donosi statinska terapija i razumno prihvatljive. To uglavnom uključuju gastrointestinalne probleme, glavobolju i osip, dok je u svakodnevnoj kliničkoj praksi najvažnija nuspojava povišenje jetrenih transaminaza (AST, ALT,  $\delta$ -GT) koje se najčešće javljaju unutar prva tri mjeseca od započinjanja terapije, zbog čega je potreban pojačani nadzor bolesnika. Najteža, ali i srećom vrlo rijetka komplikacija statinske terapije je i liza mišićnih vlakana (Mahley RW i sur. 2001). Stoga je zadatak LOM da pri propisivanju statina pacijentima objasni narav i težinu nuspojava te ukaže na dobrobit uzimanja tih lijekova. Poznato je da bolesnici bolje prihvaćaju lijekove ako raspolažu dostatnim informacijama o njihovoj djelotvornosti i koristi te ako su upoznati

sa nuspojavama, posebice sa činjenicom da će se nuspojave smanjiti tijekom vremena, odnosno prilagodbom organizma na novi lijek.

Mnoga su istraživanja u povijesti primjene statina, koja traje nekoliko desetaka godina nedvosmisleno potvrdila veliku dobrobit statinske terapije u bolesnika sa kardiovaskularnim rizikom. Prvo od tih ispitivanja i možda najvažnije od svih do danas načinjenih ispitivanja sekundarne prevencije koronarne bolesti bilo je poznato Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) koje je provedeno na 4.444 bolesnika obaju spolova u dobi 35-70 godina s dokazanom koronarnom bolešću i koncentracijom ukupnog kolesterola u krvi između 5,5 i 8,0 mmol/l uz prosječnu koncentraciju LDL-kolesterola 4,9 mmol/l usprkos provođenju dijete. Pola je ispitanika dobivalo simvastatin, a pola nije dobilo ništa (placebo). Ispitivanje je trajalo 5,4 godine. U bolesnika koji su dobivali simvastatin u dozi od 20, odnosno 40 mg, došlo je do smanjenja LDL-kolesterola za 35% i triglicerida za 10%, a zaštitni tzv. „dobri kolesterol“-HDL-kolesterol povećao za oko 8%. Ključno značenje ovog istraživanja bilo je u tome što se njime prvi put dokazalo da antilipemičko liječenje nekim statinom (konkretno simvastatinom) ne smanjuje samo značajno koronarnu smrtnost već i svekoliku smrtnost. Pri tome se rizik smrtnosti od koronarne bolesti srca smanjio za čak 42%, rizik nesmrtonosnog infarkta miokarda za 37%, a rizik ukupne smrti smanjio se za 30%. Potreba za dilatacijom koronarnih arterija i operacijama postavljanja prenosnica smanjila se za 37%. I rizik cerebrovaskularnih zbivanja smanjio se za 28%. Posebno valja istaknuti da je korist davanja simvastatina bila osobito izražena u dijabetičara uključenih u ovo istraživanje. Naime, u njih se rizik velikih koronarnih zbivanja smanjio za čak 43%, koronarna smrtnost za čak 56%, a ukupna smrtnost za 46% (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994).

Rezultatima 4S studije nalikovali su i rezultati drugih dvaju velikih ispitivanja sekundarne prevencije koronarne bolesti u kojima su bolesnici dobivali pravastatin. Ta su dva ispitivanja bila Cholesterol and Recurrent Events (CARE) (Sacks FM i sur., 1996). Još je jedno istraživanje Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) (The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group, 1998).

Primjena statina u liječenju hiperlipidemije, jednog od vodećih čimbenika rizika za nastanak KVB-a, u stalnom je porastu te se pretpostavlja da više od 200 milijuna bolesnika diljem svijeta uzima neki od statina (Ivanuša M, 2011).

Iako svi navedeni podaci jasno upućuju na to da bi svaki bolesnik s dokazanom koronarnom bolešću ili kardiovaskularnim rizikom drugog podrijetla (npr. dijabetes) trebao dobiti statin u trajnoj terapiji, to se nažalost ne događa, a to je dokazano i ovim istraživanjem. Dapače, mnogim se bolesnicima, čak i ako im bude propisan statin, daje preniska doza pa oni s hiperlipidemijom ne postižu ciljne vrijednosti lipida, a najsvrsishodnije bi bilo kada bi statine u trajnoj terapiji imali i oni s ukupnim kolesterolom u serumu manjim od gornje dopuštene granice.

Na to su prvo upozorili rezultati velikog ispitivanja EUROASPIRE provedenog u 9 europskih zemalja. Prema njima je od 1991. do 1995. godine svega 32% bolesnika koji su bili hospitalizirani zbog koronarne bolesti, akutnog infarkta miokarda ili zahvata poput operacije postavljanja prenosnica odnosno dilatacije koronarnih arterija, u tim zemljama (Hrvatska nije bila uključena) dobivalo hipolipemike. Od njih je čak 49% imalo kolesterol veći od 5,5 mmol/l, dakle veći od ciljnih vrijednosti prema europskim smjernicama, odnosno doza antilipemika koju su dobivali je bila preniska. U nastavku tog istraživanja, nazvanom EUROASPIRE II, provedenom 1999. i 2000. godine u 15 europskih zemalja (ponovno bez Hrvatske), pri prijmu u bolnicu 26% bolesnika je uzimalo hipolipemike, pri izlasku iz bolnice 43%, a oko 1,4 godine nakon hospitalizacije 61% bolesnika je uzimalo hipolipemike. U ovom istraživanju hipolipemike u sekundarnoj prevenciji uzima 91.43% bolesnika sa IM, bolesnika nakon ugradnje stenta i/ili prenosnice. Sve to hoće reći da mnogi bolesnici koji bi, sukladno rezultatima ranije navedenih istraživanja obvezatno trebali dobivati statine, ne uzimaju te lijekove ili ih uzimaju u preniskim dozama. U nas je, prema dostupnim podacima o potrošnji statina u 2001. godini od 556 817 bolesnika s koronarnom bolešću, preboljelim infarktom miokarda ili moždanim udarom, verificiranom aterosklerozom i sl., ako se uzme da je svatko tko je dobivao statin uzimao samo jednu definiranu dnevnu dozu, svega 49 158 bolesnika uzimalo neki od statina, tj. svega 8,83% od onih koji bi ih u sklopu sekundarne prevencije trebali uzimati. Jednako tako, zbog hipodoziranja, mnogi koji ih uzimaju ne postižu ciljne vrijednosti lipida u serumu, a time ni odgovarajuće smanjenje KV rizika. Međutim, da se povišenja doze ne treba bojati, pokazali su, među ostalima, rezultati ispitivanja GOALLS u kojem su povišenjem doze simvastatina od 20 do 80 mg na dan već za 14 tjedana postignute u 94% bolesnika s hiperlipidemijom ciljne vrijednosti lipida, i to bez bitno veće učestalosti neželjenih nuspojava. Pri tome su ciljne vrijednosti većinom postignute sa svega 20 mg simvastatina na dan, no 14% bolesnika zahtijevalo je ipak postupno povišenje doze do maksimalno 80 mg na dan. Može se zaključiti da je danas potpuno neupitna korist statina u

primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti no da, usprkos tomu, mnogi bolesnici koji bi trebali dobiti statine ostaju bez adekvatne terapije (EUROASPIRE Study Group, 1997) (Fabijanić D, 2010).

Prema podacima istraživanja koje je provedeno u Hrvatskoj u dvije ordinacije opće/obiteljske medicine, Jastrebarsko i Zagreb, prikazana je učestalost korištenja statina kako u primarnoj tako i sekundarnoj prevenciji. U ordinaciji u Jastrebarskom 118 (5,63%) pacijenata ima statin u primarnoj prevenciji, dok u ordinaciji u Zagrebu statine troši 95 (5,05%) pacijenata. Što se tiče sekundarne prevencije, u ordinaciji u Jastrebarskom ukupno 60 (2,89%) pacijenata ima statin u terapiji, a u Zagrebu 40 (2,18%) pacijenata (Dubravica M, Vinter-Repalust N, 2015).

U smanjenju vaskularnog rizika statini su se pokazali učinkovitijima od drugih skupina hipolipemika (fibrati, niacin, žučne kiseline) pa su danas obavezan dio politerapijskog pristupa u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti. Tijekom posljednja dva desetljeća propisivanje statina u SAD-u poraslo je na oko 100 milijuna preskripcija na godinu. Unatoč tome, procjenjuje se da gotovo 50% osoba koje bi imale korist od njihove primjene ne rabi statine, a oni koji ih uzimaju primjenjuju ih u neprikladnim, niskim dozama. Mogući uzroci ovakvog stanja su nepoznavanje ili neprimjenjivanje preporuka za prevenciju i liječenje aterosklerotske bolesti, nesuradljivost slabo informiranih bolesnika i strah od neželjenih učinaka (osobito visokih doza) ovih lijekova. Studije primarne (WOSCOPS, ASCAPS/TexCAPS, CARDS, ASCOT-LLT) i sekundarne (4S, CARE, LIPID, PROSPER) prevencije pokazale su da primjena statina značajno smanjuje pojavnost kardiovaskularnih incidenata, koronarnu i ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. Dakako, broj bolesnika koje je potrebno liječiti statinima u cilju smanjenja jednog kardiovaskularnog incidenta značajno je manji u sekundarnoj nego u primarnoj prevenciji. Ipak, ako se statini primjenjuju u bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, ponajprije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (CARDS, HPS), opravdanost primjene statina u primarnoj prevenciji se povećava. Većina pozitivnih učinaka statina, koji su dokumentirani u prethodno navedenim statinskim studijama, ponajprije se veže uz smanjenje serumskog LDL-kolesterola. Naime, potvrđena je logaritamska povezanost razine LDL-kolesterola i kardiovaskularnog rizika. Svako daljnje smanjenje LDL-kolesterola za 1% u odnosu na početne vrijednosti smanjuje pojavnost kardiovaskularnih događaja za 1%; smanjenje LDL-kolesterola za 1 mmol/l tijekom 5 godina rezultira gotovo 30%-tnim smanjenjem relativnog rizika od nastanka koronarne bolesti srca (KBS-a).

Konačno, iako je nezahvalno i teško uspoređivati rezultate kliničkih istraživanja u kojima su različiti lijekovi (statini), u različitim definiranim dozama, primjenjivani u različitim ciljnim

skupinama bolesnika, a pratili su se nerijetko različiti primarni i sekundarni klinički ishodi, statinske studije primarne i sekundarne prevencije pokazale su značajno smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u bolesnika s povećanim KV rizikom, potvrđujući pritom logiku “jednadžbe” prema kojoj svako smanjenje LDL-kolesterola za 1% rezultira isto tolikim smanjenjem relativnog rizika (RR).

Stoga će većina bolesnika u primarnoj prevenciji u sekundarnoj prevenciji je primjena hipolipemika obavezna neovisno o početnim vrijednostima kolesterola u cilju primjerenog smanjenja vrijednosti serumskih lipida istodobno s nefarmakološkim (dijeta, zdrav način života,) mjerama zahtijevati primjenu statina (Fabijanić D, 2010).

Pozitivni učinci statina značajno nadilaze njihove potencijalne nuspojave. Stoga je jedan od osnovnih ciljeva ovog rada potaknuti liječnike, a osobito LOM, na veću upotrebu statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji aterosklerotske bolesti, pristupajući bolesniku individualno.

## 9. ZAKLJUČAK

Na temelju dugogodišnjeg kliničkog iskustva u primjeni statina, mnoštva čvrstih dobro dokumentiranih dokaza na golemom broju liječenih bolesnika širom svijeta, jasno je da su statini nezaobilazni lijekovi u liječenju dislipidemije, odnosno u prevenciji i liječenju srčanožilnih bolesti. Nuspojave liječenja statinima većinom su blage s učestalošću na razini placeba i najčešće ne zahtijevaju prekid liječenja. Svakako treba istaknuti da uvijek treba poticati bolesnike na aktivni, nesedetarni način života, odnosno na redovitu tjelesnu aktivnost zbog njenih jasnih pozitivnih učinaka u prevenciji te u liječenju dislipidemije i KV bolesti.

Druga skupina lijekova koja je naručito važna u bolesnika sa preboljelim IM su  $\beta$ -blokatori koji povoljno djelujući na srčani rad nedvojbeno i dokazano preveniraju komplikacije kao što je reinfarkt srca.

Antikoagulantna terapija je nezaobilazna sastavnica primjerene medikamentozne terapije u bolesnika sa FA i ovim istraživanjem je pokazano da bi veći broj bolesnika trebao imati propisan taj lijek.

Nikad nije kasno započeti s prevencijom kardiovaskularnih bolesti. Nema donje ni gornje dobne granice, kod koje se ne bi moglo započeti s redovitim tjelesnim aktivnostima, prestati pušiti, zdravo se hraniti. Iskustvo primarnih praktičara, potvrđeno brojnim studijama, ukazuje na učinkovitost istovremene promjene životnih navika, čimbenika KV rizika i medikamentozne terapije. Takve mudro osmišljene preventivne aktivnosti, dio su svakodnevnog rada LOM, a nepobitno su izuzetno korisne, stoga je uputno dati im puni značaj i pažnju.

Prema rezultatima ovog istraživanja praksa propisivanja lijekova je primjerena stručnim smjernicama zbog visoke pokrivenosti terapijom u slučaju CVI-a (76,47% bolesnika ima propisan lijek (statin)), u slučaju IM (statini-90% a  $\beta$ -blokator-80% bolesnika). Primjerenost propisivanja antikoagulansa u FA (59,46% bolesnika) te hiplipemika u DM tipa 1 i tipa 2 (samo 33,88% bolesnika ima propisan statin u trajnom liječenju), nije zadovoljavajuća.

Rezultati ovog istraživanja bi prvenstveno mogli potaknuti svakog LOM-a da razmisli o razlozima osobne propisivačke prakse i da je eventualno korigira. Analiza propisivanja lijekova jedan je od bitnih postupaka koji pridonosi primjerenom propisivanju lijekova. Postojanje jasnih, nedvosmislenih smjernica za propisivanje statina u sekundarnoj prevenciji

KVB, CVI-a i dijabetesu te antikoagulantnih lijekova u AF omogućava LOM objektivnu prosudbu primjerenosti svoje propisivačke prakse. Rezultati ovakvih istraživanja mogli bi također poslužiti i organizatorima i financijerima zdravstvene zaštite da pronađu načine da se ovakva praksa unaprijedi, kao i organizatorima kontinuirane medicinske edukacije u oblikovanju sadržaja trajne medicinske izobrazbe u području propisivanja lijekova. Rezultati bi, isto tako, mogli poslužiti kao poticaj za daljnja istraživanja kvalitete propisivanja lijekova u PZZ, a poglavito u obiteljskoj medicini.

## 10. ZAHVALE

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji, a prije svega roditeljima, na svesrdnom strpljenju te beskrajnoj i nedvosmislenoj podršci od samoga početka studija pa sve do danas. Na tome im od srca hvala!

Zahvaljujem se svojoj mentorici, poštovanoj profesorici Milici Katić, na velikodušnoj, nesebičnoj i veoma profesionalnoj podršci te ukazanom povjerenju tijekom izrade ovog diplomskog rada. Uživao sam radeći s velikim autoritetom obiteljske medicine i kada bih ponovno birao opet bih izabrao jednako. Hvala Vam profesorice!

Zahvaljujem se posebnom biću u mojem životu (djevojci Marti) na brižnoj i strpljivoj podršci u svakom trenutku i svakoj situaciji. Nesebičnost, dobroćudnost i beskrajna ljubav temelj su za buduća vremena. Cvrčak hvala ti za sve!

Od srca se zahvaljujem baki Elizabeti na sudbonosnoj ulozi od samoga početka. Svekolika podrška bila je jedan od najbitnijih elemenata za ostvarenje mnogih izazova.

Istaknuto hvala bratu (Bruni) za pomoć kada je bilo najpotrebnije, a njegova volja, upornost i predanost cilju (časnik OS Republike Hrvatske) svakome, pa tako i meni, može biti uzorna i inspirirajuća. Bravo vojniče i hvala ti za sve učinjeno!

Zahvaljujem se i svim profesorima, docentima, asistentima medicinskog fakulteta u Zagrebu za predan rad i poučavanje, ali i svim kolegama.

Naposljetku, ali ne manje bitno, zahvaljujem svima koji su mi na bilo koji način i u bilo kojem trenutku pomogli u ostvarenju vlastitih nakana.



## 11. LITERATURA

- 1.) Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul P.J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35(12): 2902-9.
- 2.) Dubravica M, Vinter-Repalust N. Statini u ordinaciji obiteljske medicine. U: Cikač T, Tiljak H. ur Zbornik XXII. Kongres obiteljske medicine s međunarodnim sudjelovanjem. Varaždin 2015; 190-201.
- 3.) Duraković Z. Lijekovi u starijoj dobi. U: Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik, 6.izd., Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
- 4.) ESC Smjernice za liječenje atrijske fibrilacije (verzija 2010) (*European Heart Journal* 2010;31:2369-2429).
- 5.) EUROASPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Europ Heart J* 1997; 18: 1569-82.
- 6.) Fabijanić D., Statini općenito. *Medicus* 2010. (19:2);147-161
- 7.) Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med.* 2005;3:223–8.
- 8.) Halsted H. Chronic disease – the need for a new clinical education. *JAMA* 2004; 292:1057-1059.
- 9.) Hrvatska u brojkama 2010.. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Zagreb 2010.
- 10.) Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2013.
- 11.) Ivanuša M, Mišićne nuspojave i visoke doze simvastatina; *Medix*, listopad 2011., Godina X V I I; Broj 96

- 12.) Katić M. Prevalencija kroničnih bolesti i značajke multi morbiditeta u populaciji u skrbi obiteljskog liječnika. U: Petric D, Rumboldt M. Zbornik XI kongres obiteljske medicine. Split 2004. Hrvatska udružba obiteljske medicine 2004.
- 13.) Katić M. Propisivanje lijekova u obiteljskoj medicini. U: Katić M, Švab I. i sur. (ed) Obiteljska medicina. Zagreb:Alfa;2013. str. 301-13.
- 14.) Kralj V, Sekulić K, Šekerija M, (2013) Kardiovaskularne bolesti u Hrvatskoj, Zagreb, Uvez d.o.o.
- 15.) Lakušić N. Statini u prevenciji srčanožilnih bolesti – činjenice i predrasude; *Cardiologia Croatica* 2016;11(1-2):84.
- 16.) Lazić Đ. Prevalencija multimorbiditeta i značajke komorbiditeta kroničnih bolesti pacijenata u skrbi liječnika obiteljske medicine. (Doktorska disertacija) Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2008.
- 17.) Mahley RW, Berstot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. U: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGrawHill, 2001, 971-1002
- 18.) Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. *Circulation* 1993.
- 19.) Poljičanin T, Metelko T., (2009) Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj, *Medix* 2009; 15(80-81): 82-88.
- 20.) Popis stanovništva Republike Hrvatske 2011. Državni zavod za statistiku. Zagreb 2011. ([http://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf](http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf)) (Pristupljeno: 17.4.2016.)
- 21.) Prevencija kardiovaskularnih bolesti u starijih osoba, Reiner Ž., Tedeschi-Reiner E., *Medicus* 2005. Vol. 14, No. 2, 195 – 203
- 22.) Reiner Ž, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, Kjekshus J. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the

management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14):1769-818.

23.) Reiner Ž. New ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias -any controversies behind the consensus *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011; in press

24.) Reiner Ž., Oksidacija lipoproteina - ključno zbivanje u razvoju ateroskleroze. *Lipidi* 1995; 5:13- 7.

25.) Ridker PM., Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-Reactive protein. *Circulation.* 2003; 108:2292- 97.

26.) Sacks FM., Pfeffer MA., Moye LA et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335:1001- 9.

27.) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering Study. *Lancet* 1994; 344:1383- 9.

28.) Štimac D., Čulig J., Vukušić I. i sur.: Obilježja izvanbolničke potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj u 2004.godini. *Pharmaca* 2007; 45:64- 80

29.) Depolo T., Džono-Boban A. O epidemiološkim i farmakoekonomskim aspektima šećerne bolesti. U: Tatjana Cikač, Hrvoje Tiljak. ur. Zbornik XII kongres obiteljske medicine s međunarodnim sudjelovanjem. Varaždin 2015. Hrvatska udružba obiteljske medicine 2015:201-217.

30.) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin inpatients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349- 57.

31.) UN Population Division. World population prospects, The 1998. revision, New York, 2000.

32.) Vrdoljak D, Bergman Marković B, Kranjčević K, Statin prescription by Croatian family doctors lack of systematic proactive approach to cardiovascular disease prevention Coll Antropol. 2009; 33:1369- 74.

33.) World Health Organization. The World Health Report 2008. Primary Health Care - Now more than ever. Geneva: World Health Organization;2008. p. 8.

34.) Vojvodić Ž., Vrcić Keglević M., Koje smo lijekove najviše propisivali u 2012. godini, Med Fam Croat, Vol 22, No2, 2014.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1.3.1989. godine u Dubrovniku. Djetinstvo sam proveo na otoku Mljetu, gdje sam također pohađao osnovnu školu (OŠ Mljet). U srednju školu dolazim u Zagreb, a 2008. završavam srednju medicinsku školu- Škola za medicinske sestre i tehničare Mlinarska gdje dobivam nagradu za najboljeg učenika svoje generacije (generacija 2004.- 2008.).

Medicinski fakultet u Zagrebu upisujem 2010. godine. Od 2012.- 2014. godine radio sam u laboratorijskom timu prof. dr.sc. P. Sikirića na katedri za Farmakologiju, a nakon toga i aktivno sudjelovao na međunarodnom studentskom kongresu (CROSS 9) s predavanjem na temu “BPC-158 i cijeljenje tkiva u labaratorijskih miševa”.

Član sam sekcije za neuroznanost i redovni demonstrator na katedri za Patofiziologiju (2014.- 2016., mentor: Prof.dr.sc. Z. Kovač, dr.med).