Ispitivanje liječenja hiperlipidemije : usporedba urbane i ruralne ordinacije obiteljske medicine

Crnjac, Gabrijela

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:522227

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO - TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Gabrijela Crnjac

ISPITIVANJE LIJEČENJA HIPERLIPIDEMIJE: USPOREDBA URBANE I RURALNE ORDINACIJE OBITELJSKE MEDICINE

Diplomski rad

Akademska godina:
2018./2019.

Mentor:

doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.

Split, rujan 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znastveno područje:	Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje:	Farmacija
Nastavni predmet:	Klinička farmakologija
Tema rada:	prihvaćena je na 60. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor:	doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.
Pomoć pri izradi:	doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.

ISPITIVANJE LIJEČENJA HIPERLIPIDEMIJE: USPOREDBA URBANE I RURALNE ORDINACIJE OBITELJSKE MEDICINE

Gabrijela Crnjac, broj indeksa 129

Sažetak:

Ciljevi istraživanja: Glavni cilj istraživanja je usporediti učestalost posjeta pacijenata liječenih od hiperlipidemije u ordinacijama obiteljske medicine u urbanoj i ruralnoj sredini te utvrditi postoji li korelacija između broja posjeta i kontrole istraživane bolesti.

Ispitanici i metode: Podatci o pacijentima uzeti su iz baza u tri ordinacije obiteljske medicine. Ordinacije u mjestima Sinj i Hrvace predstavljaju ruralnu , a ordinacija u Splitu predstavlja urbanu sredinu. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 118 pacijenata kojima je bolest dijagnosticirana u vremenskom intervalu od 2012. do 2017. i svaki pacijent se pratio 12 mjeseci pošto mu je bolest dijagnosticirana. Nakon što su se podatci prikupili, napravljena je statistička analiza u programu STATISTICA 12, a zaključci su donijeti pri razini signifikantnosti od 5 %.

Rezultati: Na početku terapije, pacijenti iz ruralne sredine imali su prosječne vrijednosti kolesterola i triglicerida više u odnosu na pacijente iz urbane sredine ($p=0,001$, $p<0,001$). Kod obje skupine najpropisivaniji lijek za liječenje je atorvastatin. Prosječan ukupni broj posjeta zbog hiperlipidemije na godišnjoj razini je veći za pacijente iz ruralne, nego za pacijente iz urbane sredine ($p<0,001$), dok je ukupan broj svih posjeta veći za pacijente iz urbane sredine ($p<0,001$). Nakon jednogodišnje terapije, utvrdilo se da pacijenti iz ruralne sredine imaju prosječnu vrijednost ukupnog kolesterola nižu ($p=0,046$) te je kod njih veći postotak onih (za 2,83 postotna boda) koji su postigli normalne vrijednosti lipidnog profila u odnosu na pacijente iz urbane sredine.

Zaključci : Iako se istraživanjem nije potvrdila hipoteza da je kontrola istraživane bolesti bolja u urbanoj nego u ruralnoj sredini, moglo bi se zaključiti da postoji korelacija između broja dolazaka i kontrole bolesti praćenjem lipidog profila pacijenata. Ovakvi rezultati koji idu u prilog ruralnoj sredini trebaju se uzeti sa zadrškom jer je u ispitivanje uključen malen broj ispitanika, a također ne može se sa sigurnošću reći da su mjesta Sinj i Hrvace reprezentativni primjeri ruralnih sredina s obzirom na njihovu razvijenost i dobru prometnu povezanost s većim urbanim cjelinama.

Ključne riječi: hiperlipidemija, urbano i ruralno područje, ciljne vrijednosti lipoproteina u plazmi, broj posjeta
Rad sadrži: 55 stranica, 2 slike, 15 tablica, 58 referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Shelly Pranić	predsjednica Povjerenstva
2. doc. dr. sc. Iris Jerončić Tomić	član
3. doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.	član – mentor

Datum obrane: 26. rujna 2019.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area:	Biomedical sciences
Scientific field:	Pharmacy
Course title:	Clinical pharmacology
Thesis subject:	was approved by Council of Inegrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 60 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology and Faculty Council of School of Medicine
Mentor:	doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.
Technical assistence:	doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.

HYPERLIPIDEMIA TREATMENT EXAMINATION: THE COMPARISON OF FAMILY PHYSICIAN's OFFICES IN URBAN AND RURAL AREA

Gabrijela Crnjac, broj indeksa 129

Summary:

The aim of the research: The main aim of the research is to compare the frequency of visits to the physician by patients with hyperlipidemia treated in family physician's offices in urban and rural area. Moreover, the research is aimed to determine whether there is a correlation between the number of visits and the control of the disease under study.

Patients and methods: Patient data were taken from bases in three family physician**'s** offices. The offices in Sinj and Hrvace represent the rural area, while the office in Split represents the urban area. The study involved a total of 118 patients who were diagnosed with having hyperlipidemia in the period from 2012 to 2017 and each patient was followed for 12 months after being diagnosed with the disease. After the data were collected a statistical analysis was made in the STATISTICA 12 program and conclusions were reached at a significance level of 5 %.

Results: At the start of therapy, rural patients had average cholesterol and triglyceride values higher then urban patients (p=0,001, p<0,001). In both groups, atorvastatin is the most prescribed treatment drug. The average total number of visits due to hyperlipidemia annually is higher for rural patients than for urban patients (p<0,001), while the total number of all visits is higher for urban patients (p<0,001).After one year of therapy, it was found that rural patients had an average value of total cholesterol lower than urban patients (p=0,046). There was also higher percentage of rural patients who achieved normal lipid profile than percentage of urban patients (2,83 percentage points more).

Conclusions: Although the study did not confirm the hypothesis that control of the disease under study is better in urban than in rural areas, it could be concluded that there is a correlation between the number of visits and disease control by monitoring the patients´ lipid profile. Such results in favour of the rural environment should be taken with restraint because there was small number of respondents included in the survey. Moreover, it is not sure that the places such as Sinj and Hrvace are very good examples of rural area, due to their high development and good transport links with larger urban areas.

Key words: hyperlipidemia, urban and rural area, lipoprotein concentrations, number of visits
Thesis contains: 55 pages, 2 figures, 15 tables, 58 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Shelly Pranić, PhD	Chair person
2. Iris Jerončić Tomić, MD, PhD	Member
3. Ivančica Pavličević, MD, PhD	Member - supervisor

Defence date: September 26st 2019.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

ZAHVALA

Od srca zahvaljujem mojoj mentorici doc. dr. sc. Ivančici Pavličević, dr. med. spec. obiteljske medicine na stručnim uputama i pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se Mileni Liović Šušnjara, dr. med. spec. obiteljske medicine i Ivici Masteliću, dr. med. spec. obiteljske medicine što su mi omogućili pristup potrebnim informacijama u njihovim ordinacijama.

Hvala mojoj obitelj, prijateljima i profesorima na ljubavi i potpori tijekom mog školovanja.

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1. Lipoproteini 2
1.2. Aterosklerotski plak 3
1.3. Utjecaj prehrane na razine lipida i razvoj kardiovaskularnih bolesti 4
1.4. Hipolipemici 7
1.4.1. Statini 8
1.4.2. Fibrati 11
1.4.3. Niacin 12
1.4.4. Inhibitori resorpcije kolesterola 12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 14
2.1. Cilj istraživanja 15
2.2. Hipoteza 15
3. MATERIJALI I METODE 16
3.1. Ustroj i mjesto istraživanja 17
3.2. Veličina uzorka 17
3.3. Ispitanici – kriteriji za uključivanje u istraživanje 17
3.4. Ispitanici – kriteriji za neuključivanje u istraživanje 17
3.5. Glavni ulazni podaci 17
3.6. Glavne mjere ishoda 17
3.7. Sporedne mjere ishoda 18
3.8. Način prikupljanja podataka 18
3.8.1. Obrazac 18
3.9. Metode i testovi 19
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA 20
5. RASPRAVA 30
5.1. Mlado stanovništvo sela i grada – razlike u prehrambenim navikama koje imaju utjecaj na lipidni status 31
5.2. Tumačenje dobivenih rezultata 32
6. ZAKLJUČCI 35
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 37
8. SAŽETAK 44
9. SUMMARY 47
10. ŽIVOTOPIS 50
11. PRILOZI 52

1. UVOD

Pojam kardiovaskularnog rizika koji je prvenstveno uvjetovan razinom kolesterola u plazmi, uveden je početkom šezdesetih godina prošloga stoljeća prema mnogim epidemiološkim studijama i kliničkim opažanjima. Te studije pokazale su uzročno–posljedičnu povezanost između razine kolesterola u plazmi te kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (1). U Europi svake godine od kardiovaskularnih bolesti umire više od četiri milijuna ljudi, od kojih 55 % čine žene, a 45 % muškarci. Ovaj omjer ne vrijedi za dobne skupine mlađe od 65 godina kad je stanje na muškoj strani populacije znatno teže, jer otprilike na 5 umrlih muškaraca, umiru 2 žene (2). U svrhu snižavanja stope morbiditeta i mortaliteta kardiovaskularnih bolesti, medicina pristupa primarnom te sekundarnom prevencijom, kod pacijenata koji su preživjeli simptome kardiovaskularne bolesti poput infarka miokarda, jer ostaju izloženi riziku od recidiva (1, 2).

Radna skupina koju sačinjavaju Europsko kardiološko društvo (ESC) i Europsko društvo za aterosklerozu (EAS) objavila je smjernice u kojima su sadržane preporuke čijim bi se pridržavanjem spriječile kardiovaskularne bolesti, kontroliranjem razina lipida u plazmi.

1.1. Lipoproteini

Masti koje se apsorbiraju iz hrane ili sintetiziraju u jetrima prenose se do različitih tkiva i organa gdje se koriste ili pohranjuju. Zbog toga što su to tvari nepolarne prirode, moraju se vezati na amfipatske lipide (fosfolipidi i kolesterol) i proteine kako bi se mogli prenijeti u vodenoj krvnoj plazmi. Lipidi koji stignu do tkiva podložni su reakciji oksidacije, a oni koji dođu do masnog tkiva tu se i skladište. Ukoliko se radi o lipidima iz crijeva, bit će prenijeti u obliku hilomikrona ili ako su iz jetara, prenose se u obliku VLDL-a – lipoproteini veoma male gustoće (3).

Proces proizvodnje hilomikrona u crijevima tek se odnedavno proučava, a zna se da je izlazna brzina hilomikrona uvjetovana dostupnošću dijetetskih masnih kiselina i monoacilglicerola. Ovi se supstrati prevode u triacilglicerole prije nego se prepakiraju u prehilomikrone i preko transportne vezikule se prenose s Endoplazmatskog retikuluma na Golgijev aparat gdje se na kraju dodaju zaostali ugljikohidrati. Hilomikroni se otpuštaju iz stanice reverznom pinocitozom i prelaze u limfni sustav, a potom u krvotok (4). Tim putem se dalje supstrati unutar hilomikrona prenose do mišića i masnog tkiva gdje dolazi do izražaja aktivnost lipoprotein lipaze potaknuta Apo-C-II iz hilomikrona. Dolazi do hidrolize triglicerida pri čemu nastaju ponovno slobodne masne kiseline koje se troše u svrhu dobivanja energije ili

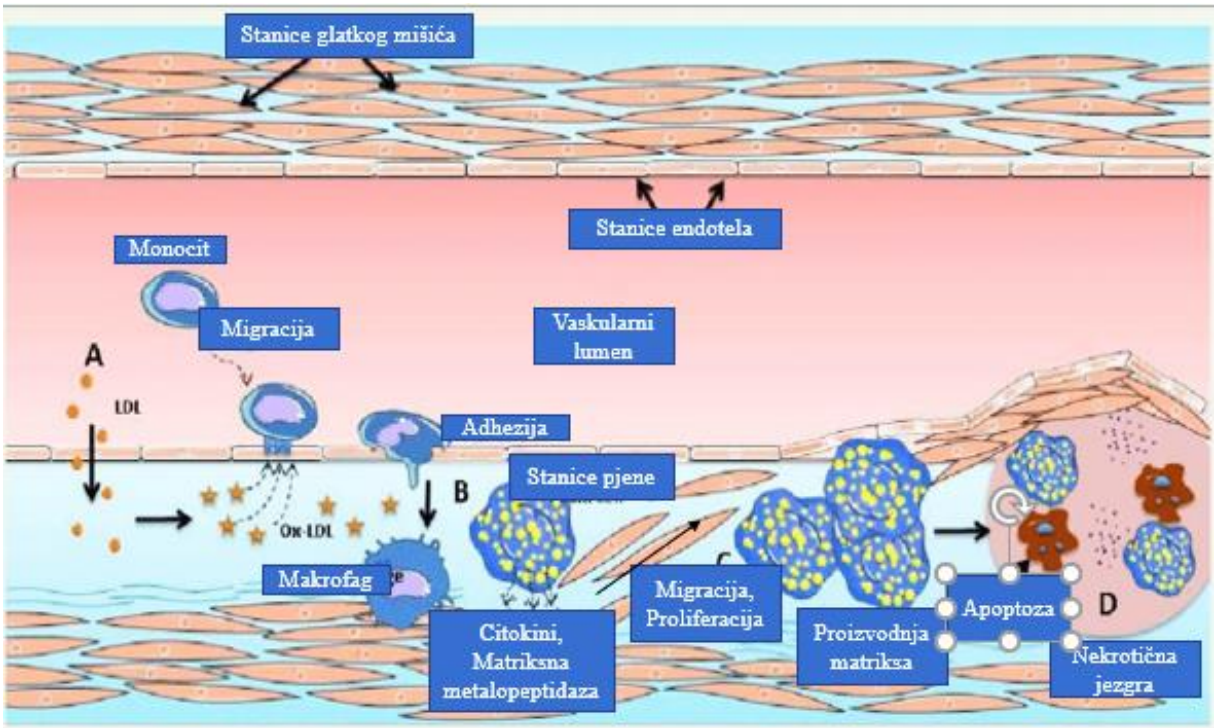
se pak pohranjuju(5). Manji dio triglicerida iz hilomikrona se ne razgrađuje, nego se obogaćen kolesterolom prenosi u jetru gdje se iz njih sintetizira VLDL (3).

Na nastali VLDL koji se nađe u cirkulaciji djeluje također enzim lipoprotein lipaza pri čemu se trigliceridi otpuštaju s VLDL-a i tako postupno nastaju LDL – lipoproteini male gustoće, čestice koje su bogate kolesterolom(3). 70 % kolesterola u plazmi nalazi s u obliku ovog lipoproteina i njegova je glavna uloga u prijenosu kolesterola do tkiva. LDL se u stanici razgrađuje na slobodni kolesterol i aminokiseline nakon što se vezao na LDL-receptore na staničnoj površini i preko njih ušao u stanicu. Kod osoba s povišenim razinama LDL-a u plazmi postoje defekti ili manjak receptora za LDL, a poznato je i da su te povišene razine glavni čimbenici za razvoj ateroma (6).

1.2. Aterosklerotski plak

Aterosklerotski plak sastoji se od nakupljenih unutarstaničnih i izvanstaničnih lipida, stanica glatkih mišića, vezivnog tkiva i glikozaminoglikana. Sama patogeneza ateroskleroze objašnjena je hipotezom lipida i hipotezom o kroničnoj endotelnoj ozljedi (6). Smatra se da se *tunica intima* oštećuje i aktivira mehaničkim inzultima, klasičnim rizičnim faktorima metabolizma ili nekim drugim štetnim stimulansima endotela, a nakon ponavljanih ciklusa oštećenja pojavljuju se rane na jezgri nastalog plaka (7). Također se plakovi razlikuju po težini s obzirom na promjenjivi stupanj upale, različiti stupanj aktivacije upalnih stanica te sastav plaka. Spomenute upalne stanice prisutne su u svim fazama aterogeneze, kako u ranim, tako i u fazama progresije rasta plaka, a na kraju i kod uznapredovalih stadija i zrelih plakova (8). Naime, makrofagi i upalne stanice svojim enzimima uzrokuju lizu elastičnih vlakana koja čine elastičnu laminu i to ishoduje migracijom stanica glatkih mišića iz *mediae* u *intimu* (9), (slika 1). Zbog ovih spoznaja ateroskleroza je svrstana među kronične upalne bolesti s multifaktorskim podrijetlom gdje se zahtjeva kontinuirano praćenje i liječenje (7,8).

Masni je odrezak najranija vidljiva lezija ateroskleroze koju čine lipidne stanice u sloju arterije – *tunica intima.* Aterosklerotski plak koji se postupno razvije iz masne pruge, a sadrži gore spomenute komponente, uzrokuje nelaminarni i turbulentni protok krvi i to uzrokuje disfunkciju endotela. Na taj način inhibira se proizvodnja NO, molekule koja je moćni vazodilatator s protuupalnim djelovanjem (7,10).



Slika 1. Formiranje aterosklerotskog plaka. Promjena propusnosti endotelnih stanica potiče infiltraciju i nakupljanje lipida (A); Monociti iz krvotoka prodiru u intimu, diferenciraju se u makrofage i internaliziraju lipide, formiranjem stanica pjene (B) ; Kao odgovor na proupalne citokine i sekreciju MMP-a (matriksna metalopeptidaza), VSMC (stanice glatkih mišića) proliferiraju i migriraju (C) te luče ekstracelularni matriks koji oblikuje vlaknastu kapicu ateroma (D) (11).

Stabilnost plaka uvjetovana je ravnotežom između kape i nekrotične jezgre. Stabilni plakovi imaju debelu fibroznu kapu na maloj masnoj jezgri i bogati su kolagenom, a nestabilni plakovi imaju tanku fibroznu kapu na debeloj masnoj jezgri. Ako plak pukne, izloženost kolagena, lipida i glatkih mišićnih stanica dovodi do aktivacije trombocita i kaskadnog koagulacijskog sustava kada se formira tromb koji može uzrokovati okluziju arterije (12).

1.3. Utjecaj prehrane na razine lipida i razvoj kardiovaskularnih bolesti

Hiperlipidemija kao jedna od kardiovaskularnih bolesti uvelike je povezana s dobi i znanost smatra da se zdraviji životni vijek može postići kontroliranjem čimbenika rizika među kojima prehrana ima važnu ulogu (13). Iako ne postoji jedinstveni model mediteranske prehrane preko kojeg bi se spoznalo koliko su jako izraženi njegovi učinci protiv kardiovaskularnih i

koronarnih bolesti, sigurno je da oni postoje, a sama definicija mediteranske prehrane analizirana je u mnogo meta-analiza koje uključuju još više studija (14). Osim pozitivnog utjecaja na kardiovaskularni sustav, dokazano je da ovaj tip prehrane igra ulogu u prevenciji raka dojke, depresije, kolorektalnog karcinoma, dijabetesa, pretilosti, astme, erektilne disfunkcije i kognitivnog opadanja. Namirnice koje je čine su riba, maslinovo ulje (mononezasićene masnoće), voće, povrće, cjelovite žitarice, mahunarke, orašasti plodovi i alkohol (umjerene količine). Autori studije Seven-Countries Study došli su do zaključaka da su poljoprivrednici s Krete – pripadnici razvijenog svijeta, iako su konzumirali neke od najvećih količina masti, imali najnižu stopu kardiovaskularne smrtnosti. Uzrok toga nisu nekakve specifične namirnice koje uzimaju ili ne uzimaju niti nizak kalorijski unos, nego orijentiranost prema biljnoj hrani – svakodnevno svježe voće te maslinovom ulju kao glavnom izvoru masti. Unos mliječnih proizvoda kod njih je bio ograničen, a konzumirali su umjerene količine ribe, peradi i vina dok su crveno meso jeli dosta rijetko u odnosu na druge ispitivane skupine (15). U istraživanju iz 2000. god. provedenom na zdravim muškim ispitanicima kroz tri uzastopne četverotjedne dijete, od dijete bogate zasićenim mastima preko one s niskim udjelom masti do mediteranske prehrane koja obiluje mononezasićenim mastima, došlo se do zaključaka o utjecaju prehrane na oksidaciju LDL čestica. Pokazalo se da mediteranska prehrana povećava otpornost LDL čestica na oksidaciju što se uočilo uz pomoć dvaju parametara – produljenje kašnjenja oksidacije i smanjenje brzine progresije oksidacije, a također povećava razinu HDL-a u plazmi (16). Postoji još puno metaanaliza koje uključuju epidemiološke i kliničke studije i jedna od njih s 534 906 ispitanika pokazala je da mediteranska prehrana uvelike smanjuje rizik od metaboličkog sindroma, kod kojeg je hiperlipidemija jedan od glavnih parametara (17).

Posljednji pregled iz 2018. godine predstavio je utjecaj koji imaju biljni esteri stanola te se postavilo pitanje, jesu li opravdana mogućnost za liječenje djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Istraživanje se temeljilo na praćenju opterećenja LDL-C (koncentracija LDL-a pomnožena s godinama) kod pacijenata koji su od šeste godine primjenjivali hipolipemik – statin u kombinaciji sa dijetalnim stanolom i ustanovilo se da je opterećenje za još 6 % manje nego kod primjene samog statina. Zbog ovih dokaza stanoli su zauzeli važno mjesto u prehrani pacijenata jer su sigurni za primjenu kod mlađih dobnih skupina, a nisu skupi (18).

	Veličina učinka	Razina dokaza
Promjene životnih navika u redukciji ukupnog kolesterola i LDL kolesterola		
Smanjenje zasićenih masti	+++	A
Smanjenje transmasnih kiselina	+++	A
Povećan unos vlakana	++	A
Smanjen unos kolesterola	++	B
Uporaba hrane bogate fitosterolima	+++	A
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	+	B
Unos pripravka na bazi bjelančevina soje	+	B
Povećanje tjelesne aktivnosti	+	A
Pripravci crvene riže	+	B
Pripravci polikozanola	-	B
Promjene životnih navika s ciljem smanjenja vrijednosti triglicerida		
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	+++	A
Smanjenje unosa alkohola	+++	A
Smanjenje unosa monosaharida i disaharida	+++	A
Povećanje fizičke aktivnosti	++	A
Smanjenje ukupnog unosa ugljikohidrata	++	A
Unos dodataka prehrani na bazi n-3 nezasićenih masti	++	A
Zamjena zasićenih mononezasićenim i polinezasićenim mastima	+	B

Aktivirajte sus

	Veličina učinka	Razina dokaza
Promjene životnih navika s ciljem povišenja razine HDL kolesterola		
Smanjenje zasićenih masti	+++	A
Povećanje tjelesne aktivnosti	+++	A
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	++	A
Smanjenje ugljikohidrata i zamjena nezasićenim mastima	++	A
Umjerena konzumacija alkohola	++	B
Među ugljikohidratima izabrati one s nižim glikemijskim indeksom i visokim sastavom vlakana	+	C
Prestanak pušenja	+	B
Smanjen unos monosaharida i disaharida	+	C

+++ = općenit dogovor na lipidogram;
++ = manje izražen učinak na lipidogram;
+ = suprotni dokazi;
- = nije učinkovito i /ili nesigurno za uporabu

Tablica 1. Utjecaj specifičnih promjena načina života na razinu lipida.Najveći utjecaj na smanjenje razine ukupnog kolesterola i LDL-a ima smanjen unos trans masti i zasićenih masti te povećan unos vlakana. Na smanjenje razine triglicerida ima smanjenje unosa alkohola i smanjenje tjelesne mase. Povišenje HDL-a ostvaruje se povećanjem uobičajenih fizičkih aktivnosti. (2)

1.4. Hipolipemici

U prethodnom odjeljku naglašena je važnost mediteranske prehrane u prevenciji razvoja hiperlipidemije, a dijetu u kombinaciji s drugim nefarmakološkim metodama preporučuju specijalisti kao osnovnu mjeru liječenja. Ako se uz pridržavanje dijetalnih mjera stanje ne popravi unutar tri mjeseca, a postoje visoki čimbenici rizika te su vrijednosti serumskih lipida visoke, započinje se s medikamentoznom terapijom. Uzimanje lijekova ne znači da se ne treba nastaviti pridržavati spomenutih nefarmakoloških mjera. Statini su lijekovi izbora za smanjenje ukupnog i LDL-kolesterola, a uvjete za njihovu primjenu u Hrvatskoj propisuje Hrvatski zavod

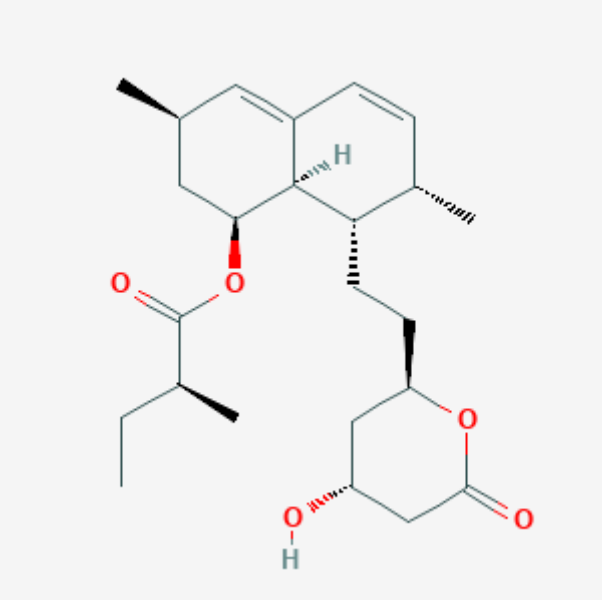
za zdravstveno osiguranje. Postignuta ciljna doza ovih lijekova uzima se trajno, ukoliko se kod pacijenta nisu očitovale nus-pojave o kojima se često govori. Drugi lijekovi koji se koriste kod nepodnošenja statina ili u kombinaciji s njima su fibrati – smanjuju prvenstveno trigliceride, niacin – podiže razinu HDL-a, te inhibitori resorpcije kolesterola (19). Općenito se hipolipemici izbjegavaju u trudnica i dojilja te kod žena koje planiraju trudnoću, a što se tiče djece, odluka o liječenju donosi se na temelju razine LDL-a, drugih rizičih čimbenika, obiteljske anamneze i djetetove dobi. U praksi se zapravo rijetko propisuju prije 16. godine (20).

1.4.1. Statini

Statini su lijekovi čiji se mehanizam temelji na inhibiciji HMG-CoA reduktaze, enzima koji katalizira pretvorbu HMG-CoA-a (hidroksi-metilglutaril-koenzim A) u mevalonat što je prvi korak u sintezi kolesterola. Pošto se smanje količine unutarstaničnog kolesterola, povećava se sinteza LDL-receptora (visokog afiniteta) na hepatocitima pa se LDL više veže i ulazi u stanice. Konačni ishod je sniženje koncentracije ukupnog i LDL kolesterola u serumu (18, 19).

Predstavnici ove skupine nemaju jednaku potentnost. U sljedećim redcima iznesene su najvažnije činjenice koje čine razlike među njima.

Lovastatin



Slika 2. Lovastatin, 2D kemijska struktura, Izvor: PubChem, [Internet], Dostupno na: . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/53232#section=2D-Structure (Datum pristupa: 03.07.2019)

Lovastatin je laktonski predlijek koji se aktivira nakon hidrolize u β-hidroksilni derivat, a onda ostvaruje mehanizam kao tipični statin. Povezuje ga se s blagim i asimptomatskim povišenjem serumskih transaminaza kod pacijenata koji ga uzimaju (21, 22). Najnovija studija potvrđuje djelovanje lovastatina kao inhibitora ekspresije pro-upalnih medijatora koji uključuju iNOS i TNF-α (23).

Atorvastatin

Poput drugih statina inhibira Hidroksi-metilglutaril-CoA reduktazu, a istodobno modulira imunološke odgovore suzbijanjem molekule MHC II na interferon gama-stimuliranim, antigen-prezentirajućim stanicama kao što su humane stanice vaskularnog endotela (24). Orto- i parahidroksilirani derivati čine 70 % njegove inhibitorne aktivnosti (25).

Fluvastatin

Fluvastatin pokazuje najbolju apsorpciju među svim statinima, a vrijeme poluraspada traje 3 sata. Najvećim dijelom se izlučuje fecesom (90 %), a manji dio putem mokraće (20, 26).

Pravastatin

U strukturi pravastatina nalazi se otvoreni, aktivni laktonski prsten. Postoji mnogo istraživanja o njegovom utjecaju na preeklampsiju – hipertenzija u trudnoći. Jedna od novijih studija sugerira uzimanje pravastatina u trudnoći kao prevenciju i liječenje hipertenzije, ali ne postoje još randomizirana klinička ispitivanja koja bi potvrdila njegovu učinkovitost i sigurnost za fetus (20, 27).

Simvastatin

Simvastatin se dobiva sintetski iz produkta fermentacije gljive Aspergillus terreus (28). Osim što je dokazano da je koristan kod pacijenata s akutnim respiratornim distres sindromom, pregled iz 2016. potvrdio je nagađanja o njegovoj učinkovitosti u liječenju osteoporoze i zarastanju prijeloma (29).

Rosuvastatin

Poput atorvastatina i fluvastatina u svojoj strukturi sadrži fluor i ima najdulji vijek polueliminacije od svih statina. Postoje mnoga istraživanja na temu njegove učinkovitosti u kombinaciji s ezetimibom te se pokazalo da su postignuća i stopa djelotvornosti veći nego u monoterapiji kod pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom (30).

1.4.1.1. Neželjeni štetni učinci i toksičnost statina

Statini su se počeli propisivati prije više od 20 godina i njihova upotreba odmah se proširila s obzirom da snižavaju razine LDL-a 20 – 50 % te triglicerida 10 – 20 %, a potencijalno podižu razine HDL-a za 10 %. Upravo zbog ovih činjenica i dokaza o smanjenju fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja, smanjenju nastanka moždanog udara, upute o njihovoj primjeni u terapiji dane su u sklopu smjernica Američkog udruženja za srce i Europskog kardiološkog društva. Pošto su se sve više počeli uzimati, kod nekih pacijenata javili su se štetni učinci i zadnjih godina pomno su istraživane te nus-pojave koje su čak izazvale sumnju u opravdanost i sigurnost uzimanja terapije (31). Mišićno-koštane nus-pojave predstavljaju glavni nedostatak kad se govori o statinima. Mialgije (bolovi u mišićima) su najučestaliji simptomi i zapravo ne predstavljaju veliki problem dok su miozitis i rabdomioliza – povećanje CK (kreatin kinaze) više od 10 puta od gornje granice, stanja koja zahtjevaju prekid terapije. Prema velikim meta-analizama koje uključuju glavna ispitivanja na statinima, došlo se do zaključaka da se teške mišićno-koštane nus-pojave javljaju vrlo rijetko i to rabdomioliza kod svega 1-2 pacijenta na 10 000 liječenih (32). Ono oko čega se liječnici dvoume je pitanje ponovnog uvođenja statina u terapiju kod pacijenata gdje su se javile nus-pojave i pri tome se okreću čimbenicima koji se u ovakvim slučajevima podliježu razmatranju. Drži se da uzimanje statina treba biti individualizirano za svakog pacijenta te da su starost, indeks tjelesne mase i ženski spol povezani sa slabom tolerancijom na ponovnu primjenu statina. Važno je da se mialgije i problemi koštanog sustava (artritis, neuropatija, tendonitis) koji često zahvaćaju pacijente starije dobne skupine neovisno o njihovom uzimanju , ne svrstavaju među simptome nus-pojava statina (33, 34). Preporučeno je da se na temelju pažljive kliničke procjene isključe drugi uzroci mialgije, a odluka o liječenju mora se temeljiti na kardiovaskularnom riziku pojedinog pacijenta. Kod pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom s ponovnim uvođenjem terapije trebalo bi se prijeći na drugi statin – prednost imaju atovastatin i rosuvastatin s modificiranim režimom doziranja, kako bi se smanjile nus-pojave (31).

Povišenje jetrenih transaminaza koje se uglavnom javlja u prvim mjesecima od početka terapije statinima kod 1 – 3 % pacijenata, u većini slučajeva ne završava s dugotrajnijom jetrenom disfunkcijom. Rutinsko praćenje jetrenih enzima se ne preporučuje jer su slučajevi zatajenja jetre zbog uzimanja statina iznimno rijetki, ali nije na odmet procijeniti početnu funkciju jetre (35).

Iako se smatra da su pacijenti na dugotrajnoj terapiji statinima potencijalno podvrgnuti kognitivnoj disfunkciji, dokazi iz nekih retrospektivnih studija pokazuju smanjenje rizika od Alzheimerove bolesti te nema potrebe da se očekuje nastanak demencije (36).

1.4.1.2. Interakcije statina s drugim lijekovima

S obzirom da se metabolizam statina (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) odvija putem CYP3A4, u plazmi će doći do nakupljanja ovih lijekova ukoliko se u isto vrijeme budu primjenjivali s onim lijekovima koji inhibiraju ili se natječu za isti CYP. U skupinu inhibitora CYP3A4 spadaju makrolidni antibiotici, ciklosporin, ketokonazol (i drugi antifungici iz te skupine), inhibitori HIV proteaze, takrolimus, nefazodon, fibrati, diltiazem (...) i u kombinaciji sa statinima povećan je rizik od miopatija. S druge stane postoje lijekovi koji induciraju CYP3A4 (fenitoin, barbiturati, rifampicin, grizeofulvin..) pa se u kombinaciji s njima u plazmi očekuje smanjenje koncentracije statina ovisnih o CYP3A4 i na koncu nedovoljan terapijski učinak. Fluvastatin i rosuvastatin se metaboliziraju putem CYP2C9 i njihove koncentracije u plazmi bit će povećane kod istodobne primjene s inhibitorima ovog enzima (ketokonazol, metronidazol, amiodaron, cimetidin) (20).

1.4.1.3. Terapijska primjena i doziranje statina

Preporuka je statine uzimati uvečer jer je poznato da se sinteza kolesterola uglavnom događa noću. Iznimku od ovoga čine atorvastatin i rosuvastatin jer imaju dulje vrijeme polueliminacije (14 odnosno 19 sati), dok ostali imaju poluvijek eliminacije u rasponu od 1 do 3 sata. Za simvastatin DDD (definirana dnevna doza) iznosi 15 mg, a uglavnom se započinje s dozom od 10 mg te se do maksimalne doze od 40 mg dolazi postupno u razmacima od 4 tjedna. Uobičajena početna doza kao i DDD kod atorvastatina je 10 mg, a maksimalna dnevna iznosi 80 mg. Rosuvastatin je najpotentiji lijek u ovoj skupini i zato njegova početna doza iznosi 5 mg, a maksimalna od 40 mg preporučuje se samo kod bolesnika s ozbiljnim kardiovaskularnim rizikom (19,20).

1.4.2. Fibrati

Fibrati su hipolipemici čiji se učinak prvenstveno temelji na snižavanju razine triglicerida s manjim učinkom na snižavanje LDL-a i podizanje koncentracije HDL-a. Daju se pacijentima s jače izraženom hipertrigliceridemijom u kojih se s promjenom životnih navika nisu uspjele ostvariti ciljne vrijednosti. Predstavnici ove skupine koji se nalaze na listi HZZO-a su gemfibrozil i fenofibrat, a često se propisuju i pacijentima koji ne podnose statine (19,20).

Dokazan je povoljni učinak fenofibrata u kombinaciji sa statinima kod kombinirane hiperlipidemije, ali ovakve se terapije trebaju nadzirati jer je dodatno povećan rizik od nus-pojava s lošim ishodima na bubrege (37). Općenito su štetne pojave poput rabdomijelize u vezi ovih lijekova rijetke. Oprez je potreban kod bolesnika koji uzimaju varfarin, a bilo bi poželjno da ih izbjegavaju pacijenti s poremećajima u funkciji jetre ili bubrega. Osim pozitivnog učinka na smanjenje lipida, fenofibrat se pokazao i učinkovit u smanjenju mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, a sve je više dokaza koji potvrđuju njihovo povoljno djelovanje na smanjenje kardiovaskularnog rizika u monoterapiji ili u kombinaciji sa statinima (38). Za razliku od fenofibrata čije poluvrijeme eliminacije iznosi 20 sati, $t_{½}$ za gemfibrozil je 1,5 sati i izlučuje se najvećim dijelom u nepromijenjenom obliku bubrezima. Fenofibrat zbog svoje esterske strukture prolazi hidrolizu u crijevima i većim dijelom se izlučuje urinom, a 25 % fecesom. Fibrati se ne propisuju djeci i kontraindicirani su kod trudnica i dojilja. Gemfibrozil se uobičajeno dozira 2 puta dnevno po 600 mg. Kod nekih je pacijenata moguće smanjiti dozu na 450 mg 2 puta na dan, a maksimalno povećanje je 900 mg 2 puta dnevno. U pravilu se lijek uzima 30 minuta prije obroka ujutro i navečer. DDD za fenofibrat iznosi 200 mg, ali pacijentima se često propisuje po jedna tableta od 145 ili 160 mg (19,20).

1.4.3. Niacin

Niacin – vitamin B_3 je hipolipemik koji inhibira izlučivanje VLDL-a i tako indirektno smanjuje proizvodnju LDL-a, a također smanjuje brzinu katabolizma HDL-a. Ostvaruje povoljan učinak u smanjenju triglicerida te se za istu indikaciju kombinira s ribljim omega-3 masnim kiselinama. Doziranje ovog lijeka postupno se povećava s početnih 100 mg dva do tri puta dnevno pa sve do nekoliko grama – maksimum je 6 g, kod heterozigotne obiteljske hiperkolesterolemije (20). Danas se sve rjeđe propisuje, a tipčina nus-pojava koja se uz njega veže je crvenilo prouzrokovano vazodilatacijom. Do ove pojave dolazi aktivacijom receptora GPR109A na Langerhansovim stanicama i posljedično oslobađanjem prostaglandina D2 (39).

1.4.4. Inhibitori resorpcije kolesterola

Ezetimib, glavni predstavnik ove skupine lijekova djeluje tako da inhibira apsorpciju fitosterola i kolesterola u crijevima. Meta-analiza iz 2015. iznosi dokaze o njegovom pozitivnom učinku na smanjenje infarkta miokarda i moždanog udara (40). Poluvijek eliminacije za njega iznosi 22 sata i 80 % se izlučuje fecesom. S obzirom da se ne metabolizira preko citokroma P450, ne pokazuje značajnije interakcije s drugim lijekovima i rijetko uzrokuje nus-pojave. Primjenjuje se u jednoj dnevnoj dozi od 10 mg, a njegov učinak na apsorpciju

kolesterola konstatantan je za raspon doza od 5 do 20 mg. Zbog njegovog sinergističkog učinka kojeg ostvaruje s inhibitorima HMG-CoA reduktaze često ga se propisuje u fiksim kombinacijama s atorvastatinom i simvastatinom kod pacijenata koji ne postižu ciljne vrijednosti LDL-a sa samim statinima (19,20).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Glavni cilj istraživanja bio je usporediti učestalost posjeta pacijenata liječenih od hiperlipidemije u ordinacijama obiteljske medicine (OM) u ruralnoj i urbanoj sredini. Utvrđeno je postoji li korelacija između broja posjeta i kontrole ispitivanog stanja poremećaja lipoproteina.

2.2. Hipoteza

1. Učestalost posjeta pacijenata liječenih zbog poremećaja lipoproteina u ordinaciji obiteljske medicine veća je u urbanim nego u ruralnim sredinama.

2. Kontrola istraživane bolesti bolja je u urbanoj nego u u ruralnoj sredini.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj i mjesto istraživanja

Povijesno kohortno istraživanje provelo se analizom broja posjeta kroničnog bolesnika liječniku OM u tri ordinacije obiteljske medicine : dvije pripadaju ruralnom i treća pripada urbanom području. Posjete su bilježene na način da je prvu predstavljala ona kad je bolest dijagnosticirana, a sljedeće su se pratile narednih 365 dana. Ispitivanje je provedeno za vremensko razdoblje od 2012. do 2017. godine.

3.2. Veličina uzorka

Uzorak je sačinjavalo ukupno 118 ispitanika čiji su podatci bili anonimizirani od čega ih 63 pripada urbanoj sredini, a 55 ruralnoj sredini. Ova veličina uzorka temelji se na snazi studije od 0,8 i $P < 0,05$ (41).

3.3. Ispitanici – kriteriji za uključivanje u istraživanje

U ovo istraživanje dinamičke kohorte bili su uključeni ispitanici u kojih je prvi put dijagnosticirana hiperlipidemija i to mjerenjem razine lipida u plazmi uzorkovanoj natašte, a patološkim nalazom smatralo se : ukupni kolesterol $\geq$ 5,0 mmol/l, HDL $\leq$ 1,0 mmol/l kod muškaraca, odnosno $\leq$ 1,2 mmol/l kod žena, LDL $\geq$ 3,0 mmol/l, trigliceridi $\geq$ 1,7 mmol/l. Pacijenti su bili uključeni u ispitivanje bez obzira jeli im prvi put poremećen jedan ili više ovih biokemijskih parametara.

3.4. Ispitanici – kriteriji za neuključivanje u istraživanje

Pacijenti za koje zbog različitih razloga (tehnički problemi, mijenjanje ordinacije..) nije vođena dostatna medicinska evidencija nisu bili uključeni u istraživanje kao ni oni kod kojih je hiperlipidemija dijagnosticirana prije 2012. godine. Kod pacijenata koji boluju od težih akutnih i kroničnih bolesti (akutni infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult, maligne bolesti) nije uvijek moguće utvrditi razlog posjete liječniku, prvenstveno zbog njihovih preučestalih posjeta te oni također nisu bili uključeni u ispitivanje.

3.5. Glavni ulazni podaci

Glavne ulazne podatke sačinjavali su dob, spol, školska sprema, bračni status, mjesto stanovanja (selo ili grad) i odgovarajući nalazi s lipidnim profilom.

3.6. Glavne mjere ishoda

Glavne mjere ishoda predstavljene su brojem posjeta ordinaciji obiteljske medicine zbog ispitivane (osnovne) bolesti i to onih u svrhu kontrole osnovne bolesti ili zbog pogoršanja osnovne bolesti. Pratilo se jeli postignuta kontrola ispitivane bolesti na kraju jednogodišnjeg razdoblja.

3.7. Sporedne mjere ishoda

Sporednim mjerama ishoda pripadao je broj izdanih recepata za liječenje osnovne bolesti te vrsta i broj lijekova za liječenje ispitivane bolesti. Bilježene su također komplikacije ispitivane bolesti, prateće bolesti (hipertenzija, dijabetes, koronarna bolest) te ukupni broj posjeta zbog osnovne i drugih bolesti.

Na kraju jednogodišnjeg razdoblja izvršeno je vrjednovanje postignute kontrole ispitivane bolesti. Pacijenti koji su postigli normalne vrijednosti praćenih biokemijskih parametara svstani su u jednu skupinu, oni koji nisu postigli bili su druga skupina s tim da je napravljena razlika imeđu onih koji su imali pogoršanje i onih koji nisu postigli normalne vrijednosti, ali se vidjelo poboljšanje u odnosu na prvotno stanje.

3.8. Način prikupljanja podataka

Podatci su se prikupljali iz medicinske dokumentacije u ordinacijama obiteljske medicine u gradu Splitu – urbana sredina te gradu Sinju i općini Hrvace – seoske sredine.

3.8.1. Obrazac

Obrazac je ispunjavan za svakog pacijenta – ispitanika i sadržavao je gore spomenute ulazne podatke. Bilježeni su još i podatci o tome tko je je postavio dijagnozu bolesti (liječnik obiteljske medicine ili specijalist) te je li liječenje započeto higijensko-dijetetskim mjerama ili je odmah započeto medikamentoznom terapijom. Za prvi propisani lijek unosili su se podatci o jačini doze i broju tableta, a pratilo se i mijenjanje jačine doze ili prelazak na drugi lijek ukoliko je takvih slučajeva bilo. Kod bolesnika koji uz hiperlipidemiju imaju još neku od pratećih bolesti – hipertenzija, dijabetes, koronarna bolest zabilježeno je koji lijek i u kojoj dozi uzimaju. Ako je pacijent imao neku drugu kroničnu bolest ili znatniju akutnu kroz praćeno razdoblje taj se podatak također zapisivao. Broj posjeta koje su bile glavne mjere ishoda podijeljene su na one zbog pogoršanje i druge zbog kontrole, a upisivao se i ukupan broj posjeta ordinaciji zbog glavne i pratećih bolesti. Na koncu se unosio podatak s nalazima koji uključuje vrijednosti biokemijskih parametara nakon jednogodišnjeg liječenja te ukupni broj propisanih recepata za

liječenje hiperlipidemije, ali također i komplikacije te nus-pojave ako su se pojavile kod nekih pacijenata (42,43,44).

3.9. Metode i testovi

Vrijednosti biokemijskih parametara (HDL, LDL, trigliceridi, ukupni kolesterol) dobivene su kvantitativnim metodama u biomedicini i u ovom istaživanju pristup tim vrijednostima ostvaren je preko baze podataka triju ordinacija obiteljske medicine – Split, Sinj, Hrvace.

U daljnjem radu do rezultata se došlo metodama deskriptivne statistike gdje se u slučajevima normalnosti razdiobe numeričkih vrijednosti koristila aritmetička sredina i standardna devijacija, a u suprotnom se uzimao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Normalnost razdiobe vrijednosti testirala se Kolmogorov-Smirnov testom.

Zavisnost među kategorijskim varijablama testirala se Hi kvadrat testom (X^2), dok se razlika u numeričkim vrijednostima testirala upotrebom T-testa. U slučaju odstupanja razdiobe vrijednosti od normalne distribucije koristio se Mann-Whitney U test.

Analiza je napravljena u statističkom softwareu STATISTICA 12 te su zaključci donijeti pri razini signifikantnosti od 5 %.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Tablica 2. Broj pacijenata koji su uključeni u ispitivanje u tri ordinacije

		N	%	X2	p*
ordinacija	Hrvace	21	17,80		
	Sinj	34	28,81		
	Split	63	53,39		
sredina	ruralna	55	46,61	0,452	0,461
	urbana	63	53,39		

*X^2 test

U istraživanju je sudjelovalo 118 pacijenata: 21 pacijent (17,80%) iz ordinacije u Hrvacama, 34 pacijenta (28,81%) iz ordinacije u Sinju te 63 pacijenta (53,39%) iz ordinacije u Splitu.

Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine:

- pacijenti iz *ruralne sredine* u koju su svrstani pacijenti iz ordinacija u Hrvacama i Sinju(55 pacijenata; 46,61%)
- pacijenti iz *urbane sredine* gdje su svrstani pacijenti iz ordinacije u Splitu (63 pacijenta; 53,39%); (X^2=452;p=0,461)

DOB

Tablica 3. Prosječna dob ispitanika u obje sredine

		N	prosjek	St.Dev.	T	P*
Dob	**ruralna**	55	54,56	11,99	3,38	0,001
	urbana	63	62,33	12,88		

*t-test

Prosječna dob pacijenata iz urbane sredine je za 7,77 godina veća od prosječne dobi pacijenata iz ruralne sredine te je utvrđeno postojanje razlike među promatranim skupinama (t=3,38; p=0,001).

Tablica 4. Sociodemografska obilježja ispitanika s hiperlipidemijom u urbanoj i ruralnoj sredini

		ruralna		**Urbana**			
		N	%	N	%	X^2	p*
spol	M	26	47,27	28	44,44	0,09	0,758
	Ž	29	52,73	35	55,56		
radni status	nezaposlen / nezaposlena	8	14,55	6	9,52	1,60	0,449
	zaposlen / zaposlena	25	45,45	25	39,68		
	umirovljenik / umirovljenica	22	40,00	32	50,79		
bračni status	neoženjen / neudata	7	12,73	8	12,70	0,63	0,730
	oženjen / udata	42	76,36	45	71,43		
	udovac / udovica	6	10,91	10	15,87		
školska sprema	osnovna školska sprema	3	5,45	7	11,11	4,87	0,182
	srednja školska sprema	47	85,45	48	76,19		
	viša školska sprema	2	3,64	7	11,11		
	visoka školska sprema	3	5,45	1	1,59		

*X^2 test

U istraživanju je sudjelovao veći broj pacijenata ženskog spola u obje promatrane skupine. Utvrđeno je da je u skupini pacijenata iz urbane sredine, pacijenata ženskog spola za 2,83 postotnih bodova više nego u skupini pacijenata iz ruralne sredine (X^2=0,09; p=0,758).

Promatrajući pacijente iz ruralne sredine vidljivo je da je najveći broj zaposlenih (25 pacijenata; 45,45%), dok je u skupini pacijenata iz urbane sredine zastupljen najveći broj umirovljenika (32 pacijenta; 50,79%; X^2=1,60; p=0,449).

U obje promatrane skupine je zastupljen najveći broj oženjenih / udanih pacijenata te je za 4,93 postotna boda više oženjenih / udanih pacijenata u skupini pacijenata iz ruralne sredine u odnosu na skupinu pacijenata iz urbane sredine (X^2=0,63; p=0,730).

U obje promatrane skupine je zastupljen najveći broj pacijenata sa srednjom školskom spremom te je za 9,26 postotnih bodova više pacijenata sa srednjom školskom spremom u skupini pacijenata iz ruralne sredine u odnosu na skupinu pacijenata iz urbane sredine (X^2=4,87; p=0,182).

DIJAGNOZA

Tablica 5. Liječnik koji je dijagnosticirao hiperlipidemiju

	Ruralna		urbana			
	N	%	N	%	HI	p*
LOM	48	87,27	50	79,37	1,30	0,253
specijalist	7	12,73	13	20,63		

*X^2 test

U obje skupine ispitanika dijagnozu hiperlipidemije je češće postavio liječnik obiteljske medicine, ali je ipak pokazana veća učestalost kod pacijenata u ruralnoj sredini i to za 7,9 postotnih bodova te razlika nije utvrđena (X^2=1,30; p=0,253).

Vrijednosti

Tablica 6. Biokemijske vrijednosti lipoproteina kod ispitanika kad se hiperlipidemija dijagnosticirala

	ruralna			**urbana**				
	N	prosjek	Std.Dev.	N	prosjek	Std.Dev.	t	P*
Kolesterol [mmol/L]	55	7,33	1,63	63	6,45	1,31	3,28	0,001
LDL-kolesterol [mmol/L]	55	4,60	1,58	63	4,19	1,27	1,53	0,128
HDL - kolesterol [mmol/L]	55	1,30	0,70	63	1,38	0,36	0,79	0,432
Trigliceridi [mmol/L]	55	3,19	2,25	62	1,92	0,98	4,04	<0,001

*t-test

Prosječnu vrijednost kolesterola za 0,88 mmol/L više imaju pacijenti iz ruralne sredine u odnosu na pacijente urbane sredine te je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike (t=3,28; p=0,001).

Prosječnu vrijednost LDL kolesterola za 0,41 mmol/L više imaju pacijenti iz ruralne sredine u odnosu na pacijente urbane sredine i postojanje razlike nije utvrđeno (t=1,53; p=0,128).

Prosječnu vrijednost HDL kolesterola za 0,08 mmol/L više imaju pacijenti iz urbane sredine u odnosu na pacijente ruralne sredine, ali postojanje razlike opet nije utvrđeno (t=0,79; p=0,432).

Prosječnu vrijednost triglicerida za 1,27 mmol/L više imaju pacijenti iz ruralne sredine u odnosu na pacijente urbane sredine i utvrđeno je postojanje razlike (t=4,04; p<0,001).

ČIME JE LIJEČENJE ZAPOČETO

Tablica 7. Početak liječenja novodijagnosticiranih pacijenata

	ruralna		urbana			
	N	%	N	%	X^2	p*
Med.	36	65,45	44	69,84	0,29	0,611
Higijensko-dijetetskim mjerama	19	34,55	19	30,16		

*X^2 test

U obje promatrane skupine liječenje je kod najvećeg broja pacijenata započeto medikamentoznom terapijom. Češća zastupljenost medikamentozne terapije je utvrđena kod pacijenata u urbanoj sredini za 4,39 postotnih bodova, dok testiranjem nije utvrđena razlika (X^2=0,29; p=0,611)..

PRVI PROPISANI LIJEK

Tablica 8. Lijekovi koji su se propisivali novodijagnosticiranim pacijentima u obje sredine

	ruralna		urbana			
	N	%	N	%	HI	p*
atorvastatin	34	61,82	27	42,86		
rosuvastatin	10	18,18	11	17,46		
fenofibrat	4	7,27	1	1,59		
gemfibrozil	1	1,82	6	9,52		
simvastatin	4	7,27	1	1,59	0,39	0,825
Higijensko-dijetetske mjere do kraja praćenog razdoblja	2	3,64	17	26,98		

*X^2 test, zbog malih frekvencija u zajedinčku skupinu stavljeni fenofibrat, gemfibrozil, simvastatin

U obje promatrane skupine prvi propisani lijek za hiperlipidemiju nakon dijagnoze je kod najvećeg broja pacijenata atrovastatin. Zastupljenost atrovastatina je za 18,96 postotnih bodova veća kod pacijenata iz ruralne sredine u odnosu na pacijente iz urbane sredine.

Testiranjem razlike u zastupljenosti lijekova s obzirom na promatrane skupine nije utvrđeno postojanje razlike (X^2=0,39; p=0,825).

Tablica 9. Doza prvog propisanog lijeka i broj tableta na dan

	ruralna			urbana			Z	p*
	N	Medijan	IQR	N	Medijan	IQR		
Doza prvog propisanog lijeka.	53	20	10,00-20,00	46	20	10,00-20,00	0,48	0,634
Br. Tableta na dan prvog propisanog lijeka	53	1	1,00-1,00	46	1	1,00-1,00	0,91	0,362

*Mann-Whitney U test

Srednja vrijednost doze prvog propisanog lijeka je kod obje skupine jednaka je 20 sa interkvartilnim rasponom od 10 do 20 mg te testiranjem nije utvrđeno postojanje razlika (z=0,48;p=0634).

Središnja vrijednost broja tableta na dan prvog propisanog lijeka je kod obje skupine jednaka 1 i testiranjem nije utvrđeno postojanje razlika (z=0,91;p=362).

PRATEĆE BOLESTI

Tablica 10. Zastupljenost pratećih bolesti kod ispitanika u obje sredine

		ruralna		urbana			
		N	%	N	%	X^2	P*
hipertenzija	pozitivno (prisutna dijagnoza)	31	56,36	34	53,97	0,07	0,794
	negativno (dijagnoza nije prisutna)	24	43,64	29	46,03		
dijabetes	pozitivno (prisutna dijagnoza)	19	34,55	15	23,81	1,65	0,199
	negativno (dijagnoza nije prisutna)	36	65,45	48	76,19		
konorarna bolest	pozitivno (prisutna dijagnoza)	0	0,00	0	0,00	0,00	>0,999
	negativno (dijagnoza nije prisutna)	55	100,00	63	100,00		

*X^2 test

U obje promatrane skupine kod većeg broja pacijenata je prisutna hipertenzija. Hipertenzija se javlja za 2,39 postotna boda više kod pacijenata iz ruralne sredine u odnosu na pacijente iz urbane sredine (X^2=0,07; p=0,794) i postojanje razlike nije utvrđeno.

Dijabetes se javlja za 10,74 postotna boda više kod pacijenata iz ruralne sredine u odnosu na pacijente iz urbane sredine. (X^2=1,65; p=0,199) i postojanje razlike nije utvrđeno.

Konorarna bolest se ne javlja ni kod jednog pacijenta u obje skupine.

Tablica 11. Broj lijekova propisanih za liječenje pratećih bolesti

	ruralna			urbana				
	N	prosjek	St.Dev.	N	prosjek	St.Dev.	t	P*
	41	2,41	1,30	41	2,27	1,18	0,53	0,596

*t-test

Prosječan broj lijekova propisanih za liječenje pratećih bolesti kod pacijenata u ruralnoj sredini je 2,41 što je za 0,14 bodova više od pacijenata u urbanoj sredini te testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike (t=0,53; p=0,596).

Tablica 12. Broj izdanih recepata za liječenje hiperlipidemije

	ruralna			urbana				
Broj izdanih recepata za liječenje hiperlipidemije u godini dana	N	prosjek	St.Dev.	N	prosjek	St.Dev.	T	p*
	53	9,87	2,24	46	8,22	3,94	2,00	0,011

*t-test

Prosječan broj izdanih recepata za liječenje hiperlipidemije u godini dana je za 1,65 veći kod pacijenata iz ruralne sredine u odnosu na pacijente iz urbane sredine i testiranjem je utvrđeno postojanje razlike (t=2,00; p=0,011).

BROJ POSJETA

Tablica 13. Broj posjeta zbog hiperlipidemije i svih drugih bolesti kroz godinu dana

	ruralna		urbana			
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	Z	P*
Broj posjeta ordinaciji OM zbog hiperlipidemije ili hiperlipidemije uz prateće bolesti tijekom 365 dana nakon početka osnovne bolesti	4	3,00-5,00	2	1,00-5,00	3,49	<0,001
Broj posjeta zbog pogoršanja	1	0,00-1,00	0	0,00-2,00	0,63	0,530
Broj posjeta zbog kontrole	3	2,00-4,00	1	0,00-3,00	3,45	0,001
Ukupan broj svih posjeta ordinaciji u godini dana nakon dijagnoze osnovne bolesti	8	7,00-10,00	11	8,00-14,00	3,53	<0,001

Broj posjeta OM zbog hiperlipidemije ili hiperlipidemije uz prateće bolesti tijekom 365 dana nakon početka osnovne bolesti je za 2 veći kod promatranih pacijenata iz ruralnog područja u odnosu na urbano te je testiranjem utvrđeno postojanje razlike (Z=3,49; p<0,001).

Broj posjeta zbog pogoršanja je za jedan veći kod promatranih pacijenata ruralnog područja te razlika nije utvrđena (Z=0,63; p=0,53).

Za dva posjeta je veći broj posjeta zbog kontrole kod promatranih pacijenata ruralnog područja u odnosu na urbano područje i utvrđeno je postojanje razlike (Z=3,45; p=0,001).

Ukupan broj svih posjeta ordinaciji u godini dana nakon dijagnoze osnovne bolesti je za 3 veći kod promatranih pacijenata urbanog područja te je utvrđeno postojanje razlike (Z=3,53; p<0,001).

VRIJEDNOSTI NAKON GODINE DANA

Tablica 14. Biokemijske vrijednosti lipoproteina kod ispitanika nakog jednogodišnjeg liječenja

	ruralna			URBANA				
	N	prosjek	St.Dev.	N	prosjek	St.Dev.	t	p*
Ukupni kolesterol [mmol/L]	55	5,13	1,12	63	5,60	1,35	2,02	0,046
LDL kolesterol [mmol/L]	55	3,02	0,92	63	3,42	1,23	1,94	0,054
HDL kolesterol [mmol/L]	55	1,25	0,26	63	1,41	0,35	2,86	0,005
Trigliceridi [mmol/L]	55	1,89	0,78	63	1,68	1,04	1,19	0,235

Nakon godine dana liječenja prosječnu vrijednost kolesterola za 0,47 mmol/L manju imaju pacijenti iz ruralne sredine u odnosu na pacijente urbane sredine, te je utvrđeno postojanje razlike (t=2,02; p=0,046).

Prosječnu vrijednost LDL kolesterola za 0,40 mmol/L manju imaju pacijenti iz ruralne sredine u odnosu na pacijente urbane sredine, dok postojanje razlike nije utvrđeno (t=1,94; p=0,054).

Prosječnu vrijednost HDL kolesterola za 0,16 mmol/L više imaju pacijenti iz urbane sredine u odnosu na pacijente ruralne sredine te je utvrđeno postojanje razlike (t=2,86; p=0,005).

Prosječnu vrijednost triglicerida za 0,21 mmol/L više imaju pacijenti iz ruralne sredine u odnosu na pacijente urbane sredine, dok postojanje razlike nije utvrđeno (t=1,19; p=0,235).

NORMALNE VRIJEDNOSTI NA KRAJU JEDNOGODIŠNJEG RAZDOBLJA

Tablica 15. Zastupljenost normalnih vrijednosti lipoproteina kod pacijenata u obje sredine

	ruralna		urbana		X2	P*
	N	%	N	%	15,62	<0,05
nisu postignute	9	16,36	28	44,44		
Postignute	26	47,27	28	44,44		
nisu postignute, ali se vidi poboljšanje u odnosu na prvotno stanje	20	36,36	7	11,11		

*X^2 test

Među promatranim pacijentima ruralnog područja najveći broj ih postiže normalne vrijednosti na kraju jednogodišnjeg razdoblja (47,27%), te je zastupljenost za 2,83 postotna boda veća u odnosu na udio pacijenata iz urbanog područja koji su postigli normalne vrijednosti. Nadalje, promatrani pacijenti koji nisu postigli, ali se vidi poboljšanje u odnosu na prvotno stanje su učestaliji u ruralnom području u odnosu na urbano područje te je testiranjem utvrđena povezanost između postizanja normalnih vrijednosti i lokacije življenja (X^2=15,62; $p<0,05$).

5. RASPRAVA

5.1. Mlado stanovništvo sela i grada – razlike u prehrambenim navikama koje imaju utjecaj na lipidni status

Znanost se oduvijek ineresirala koliko utjecaja na prehranu i životne navike ima mjesto stanovanja te socijalni i obrazovni status pojedinaca. Danas se taj interes proširio i na cjelokupnu javnost jer se rastuća epidemija debljine, čiji je jedan od glavnih čimbenika hiperlipidemija, uočava širom svijeta. Štoviše, ovaj problem ne zahvaća samo odraslu populaciju, nego je prisutan kod djece i mladih jer su nezdravi obrasci prehrane i sve lošija tjelesna aktivnost doveli do povećanja broja djece s prekomjernom tjelesnom masom i poremećenim lipidnim statusom (45). U istraživanju iz 2012. godine koje je uključivalo osamnaestogodišnjake muškog i ženskog spola u jednakom omjeru iz gradske i seoske sredine uočile su se statistički značajne razlike među istraživanim skupinama. Pokazalo se da mladi iz ruralnih sredina preferiraju brzu hranu i često jedu slatkiše, ali također uzimaju manji broj obroka u danu, više su fizički aktivni te je kod njih manje zabilježen učinak stresa na veću potrošnju hrane (46). Za razliku od ovoga, istraživanjem u Poljskoj iste godine došlo se do zaključaka da ne postoje statistički značajne razlike između prehrambenih navika koje uključuju prosječni broj dnevno konzumiranih obroka, učestalost uzimanja svježeg voća i povrća, ribe, slane i slatke hrane. Adolescenti iz obaju područja izjasnili su se da svakodnevno jedu slatkiše i slane grickalice, dok se razlika uočila kod uzimanja jače slanih obroka koje više preferiraju mladi sa sela (47).

Četvero hrvatskih znanstvenika je 2004. godine također objavilo rad na ovu temu, a istraživanje su proveli preko kvantificiranih upitnika o učestalosti uzimanja različite hrane. Ispitanike su sačinjavali 163 učenika iz seoske sredine i 315 učenika iz gradske sredine, s prosječnom starošću od 12,5 godina u obje sredine. Studija je utvrdila da uzorak školske djece iz grada ima adekvatniji unos energije i hranjivih tvari koje uključuje mikro- i makronutrijente (48).

Razlikama u životnim uvjetima kojima su određene između ostalog i prehrambene navike pokušavaju se objasniti nejednakosti u zdravlju između stanovništva urbanih i seoskih sredina. Preventivna zdravstvena zaštita općenito se lošije provodi nad ruralnim stanovništvom te je lošija zdravstvena osviještenost zbog teže dostupnosti zdravstvene službe. Zbog ovih spoznaja danas se sve više nastoji pružiti preventivni program ruralnom stanovništvu te povećati dostupnost zdrave i raznolike prehrane te sportskih aktivnosti. Ovakvim bi se djelovanjem na koncu trebale smanjiti stope općeg i specifičnog mortaliteta koje su za ruralna područja veće u odnosu na one za urbana područja (49).

5.2. Tumačenje dobivenih rezultata

U ovom istraživanju utvrđene su statistički značajne razlike u početnim vrijednostima ukupnog kolesterola i triglicerida, te se pokazalo da pacijenti iz ruralne sredine na početku terapije imaju više vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida . Dobiveni rezultat ne podudara se s podatcima dobivenim u studiji poprečnog presjeka s Dalekog Istoka u Myanmaru gdje se uspostavilo da pacijenti iz urbane sredine imaju dobne standardizirane srednje razine ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL-a povišene, dok su za HDL snižene u odnosu na vrijednosti za pacijente sa sela (50).

Iako smjernice za liječenje dislipidemije navode da su dijeta i druge nefarmakološke metode osnovna, a u prva tri mjeseca od dijagnosticiranja i jedina mjera liječenja, kod većine pacijenata u obje sredine liječenje je započeto medikamentoznom terapijom te nema statistički značajne razlike među promatranim skupinama (18).

Statini su bili najpropisivaniji lijekovi kod praćenih pacijenata i to atorvastatin najčešći, iza njega najpotentniji rosuvastatin, dok je simvastatin bio propisan kod tek nekoliko pacijenata u obje sredine. Gemfibrozil i fenofibrat propisivani su kod pacijenata s izrazitijim povišenjem razine triglicerida onako kako smjernice nalažu prema njihovom mehanizmu djelovanja i učinku . Hipolipemici iz skupine blokatora resorpcije kolesterola te omega-3 masne kiseline nisu bili propisivani kod praćenih pacijenata. Ove činjenice su očekivane s obzirom na sve spoznaje o statinima vezane za njihovu sigurnost i djelotvornost u prevenciji neželjenih kardiovaskuarnih događaja. Metaanaliza iz 2013. koja obuhvaća 19 studija proučavala ih je u primarnoj prevenciji i pokazalo se da je njihovim uzimanjem smrtnost od svih uzroka smanjena za 14 %, kardiovaskularne bolesti smanjene su za 27 %, fatalni i nefatalni koronarni događaji također za 27 %, a moždani udar smanjen je za 22 % sa snižavanjem koncentacije LDL-a za 1 mmol/L. Upravo zbog ovih podataka o njihovim učincima na smrtnost i na većinu parametara koji uvjetuju ishod kardiovaskularnih bolesti, oni su lijekovi prvog izbora za smanjenje rizika od spomenutih oboljenja (2).

Osim praćenja lipidnog statusa za svakog pacijenta, bilježile su se i prateće bolesti – hipertenzija, dijabetes, koronarna bolest, ukoliko ih pacijent ima. U obje sredine otprilike polovica njih je imala hipertenziju i najčešće propisivani lijekovi bili su iz skupine inhibitora angiotenzin konvertaze i to često u kombinaciji s tijazidnim diureticima što se inače pokazalo kao pogodna terapija jer ostvaruje snažniji hipotenzivni učinak od onog kad se lijekovi uzimaju pojedinačno, a smanjen je i gubitak kalija zbog neposrednog djelovanja ACE inhibitora na

razinu aldosterona (18,51). Nešto rjeđe bili su propisivani lijekovi iz skupina Ca – blokatora – amlodipin kao i predstavnici skupine blokatora β-receptora. Sljedeća prateća bolest po učestalosti je dijabetes s nešto većom zastupljenošću u ruralnoj nego u urbanoj sredini i većina pacijenata je imala propisan metformin. Uzima se dva puta dnevno u dozi od 500 do 1000 mg, a neki pacijenti ga uzimaju u fiksnoj kombinaciji s antidijabeticima iz skupine inhibitora dipeptidil peptidaze i to najčešće sitagliptin i linagliptin. Primjećeno je da je samo jedan pacijent iz urbane sredine uzimao inzulin, a također vrlo mali broj pacijenata u obje sredine je uzimao gliklazid. Nikako nije iznenađujuća činjenica da propisivanje metformina dominira nad drugim lijekovima s obzirom na njegovo dugogodišnje praćenje te utvrđene spoznaje o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti. Danas se sve više istražuju i drugi učinci te mu se dokazuju antikancerogena i imunoregulacijska svojstva, a u antidijabetičkoj terapiji će sigurno još dugo ostati zlatni standard (52).

Nadalje, ovim istaživanjem pokušalo se utvrditi koliku adherenciju pokazuju pacijenti pošto im se u terapiju uvede hipolipemik. Pokazalo se da prosječni pacijent u ruralnoj sredini na godišnjoj razini preuzme nepunih 10 (9,87), a onaj iz urbane sredine otprilike 8 (8,22) recepata. S obzirom da svaki izdani recept predstavlja jedno pakiranje lijeka dostatno za 30 dana terapije, može se utvrditi da ispitanici u obje praćene sredine, terapiju ne uzimaju redovito ili čak da su na svoju ruku prekinuli uzimati lijek pošto su ga primjenjivali kroz nekoliko mjeseci. Ovakav pristup pacijenata s lošom adherencijom mogao bi se opravdati problemom uzimanja više lijekova koji su neophodni u terapiji ako pacijent uz hiperlipidemiju ima još neku od pratećih bolesti kao što je dijabetes ili hipertenzija (53). Osim multimorbiditeta koje prati uzimanje više lijekova, loša suradljivost može se objasniti i time što je dislipidemija poremećaj u koncentraciji lipoproteina te predstavlja bolest gdje se bol ne osjeća (54). Za razliku od ovih pacijenata, u obje sredine bilo je i onih koji su propisanu terapiju uzimali redovno i u vremenskom razdoblju od godine dana propisano im je 12 recepata. Ovakva dobra adherecija zapravo nebi trebala biti začuđujuća jer se lijekovi koji se propisuju za hiperlipidemiju najvećim dijelom nalaze na osnovnoj listi HZZO-a i pacijenti nemaju obvezu nadoplate pri podizanju terapije (54, 55).

Što se tiče drugih bolesti, pokazalo se da pacijenti - ispitanici iz ruralne sredine – Sinj i Hrvace najčešće obolijevaju od povišenog očnog tlaka – glaukom, benigne hiperplazije prostate te kožnih alergija u ljetnom i jesenskom razdoblju što se može objasniti visokom koncentracijom peludi ambrozije koje ima dosta u kontinentalnim područjima (56). S obzirom da je ovo područje bilo zahvaćeno Domovinskim ratom koji je ostavio posljedice na zdravlje

stanovništva, primjećeno je da je dosta ispitanika bolovalo od depresije, PTSP-a te anksioznog poremećaja. Poput pacijenata iz ruralne sredine, veliki broj ispitanika iz ordinacije u Splitu imao je dijagnozu glaukoma i benigne hiperplazije prostate, ali još češće su imali probleme sa štitnjačom (hipotiroidizam kod ženske populacije) i kralježnicom te se pokazala veća prevalencija astme i bronhitisa u odnosu na ruralnu sredinu.

U najvažnijem dijelu istraživanja u kojem se pratio broj posjeta ordinaciji u razdoblju od dijagnosticiranja, utvrdilo se da pacijenti iz ruralne sredine češće dolaze u ordinaciju zbog kontrole bolesti, ali ukupan broj posjeta zbog svih bolesti bio je veći kod pacijenata u gradu. Moglo bi se reći da su rezultati vezani za posjete zbog hiperlipidemije iznenađujući jer zapravo mnoge dosadašnje studije i metaanalize idu u prilog gradskoj sredini. Prema pregledu iz 2013. utvrđeno je da pacijenti u seoskim sredinama žive raštrkanije i najčešće je loša prometna i geografska povezanost te je manje stručnog zdravstvenog osoblja, a sama ruralna kultura ne potiče pacijente da traže specijaliziraniju zdravstvenu skrb u većem kliničkom centru u najbližem gradu (57).

Presječna studija iz Poljske koja je objavljena 2017., obuhvatila je 400 pacijenata – ispitanika s podjednakim udjelom iz urbane i ruralne sredine i ustanovilo se da pacijenti iz ruralne sredine manju važnost pridaju prevenciji te da izražavaju manju spremnost za promjenu životnih navika što bi uz medikamentoznu terapiju trebao biti važan čimbenik u postizanju rezultata liječenja većine kroničnih bolesti (58).

Na koncu bi se moglo zaključiti da naša studija nije potvrdila dosadašnja spomenuta ispitivanja jer su pacijenti iz ruralne sredine postigli bolje rezultate u smanjenju ukupnog kolesterola te je veći postotak ispitanika koji su postigli normalni lipidni profil na selu nego u gradu. Iz navedenog proizlazi da postoji korelacija između broja posjeta i kontrole ispitivanog stanja. Svakako se rezultati trebaju uzeti sa zadrškom zato što je ispitivanje uključilo mali broj pacijenata, a postavlja se i pitanje jesu li Sinj i Hrvace reprezentativni primjer ruralne sredine s obzirom na ekonomsku razvijenost i dobru prometnu povezanost sa Splitom kao urbanom cjelinom.

6. ZAKLJUČCI

Prikaz postignutih rezultata u ovom istraživanju:

1. Prilikom postavljanja dijagnoze, pacijenti iz ruralne sredine imaju prosječnu vrijednost kolesterola za 0,88 mmol/L više u odnosu na pacijente urbane sredine
2. Prilikom postavljanja dijagnoze, pacijenti iz ruralne sredine imaju prosječnu vrijednost triglicerida za 1,27 mmol/L više u odnosu na pacijente urbane sredine
3. Atorvastatin je najpropisivaniji lijek u liječenju hiperlipidemije u obje sredine
4. Najčešća prateća bolest je hipertenzija u obje sredine
5. Pacijenti iz ruralne sredine imaju veći broj posjeta ordinaciji obiteljske medicine zbog hiperlipidemije tijekom godine dana u odnosu na pacijente iz urbane sredine
6. Pacijenti iz urbane sredine imaju veći ukupan broj svih posjeta tijekom godine dana u odnosu na pacijente iz ruralne sredine
7. Na kraju jednogodišnjeg razdoblja,veći broj pacijenata iz ruralne sredine postigao je normalan lipidni profil nego iz urbane sredine
8. Pokazalo se da postoji korelacija između broja posjeta i kontrole ispitivanog stanja poremećaja lipoproteina
9. Nije potvrđena hipoteza da je kontrola hiperlipidemije bolja u urbanoj nego u ruralnoj sredini

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Knežević A,Vitezić D. Smjernice u propisivanju hipolipemičnih lijekova.U: Francetić I, Vitezić D, urednici. Klinička farmakologija, drugo, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada.; 2014. str. 371 – 378.

2. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058

3. Kathleen M. Botham, PhD, DSc i Peter A. Mayes, PhD, DSc. Prijenos i pohrana lipida. U : Murray, Bender, Botham, Kennelly, Rodwell, Weil, Urednici. Harperova ilustrirana biokemija. 28. izdanje. Zagreb : Medicinska naklada ; 2011. str. 2012. – 2023.

4. Mansbach CM 2nd, Siddiqi S. Control of chylomicron export from the intestine. American journaof physiology. 2016;310(9):G659-68.

5. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. U: De Groot Lj, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., urednici. Endotext. South Dartmouth (MA) 2000.

6. Umbrasiene J, Vencloviene J, Babarskiene R-M. Lipoproteins impact increasing cardiovascular mortality. INTECH Open Access Publisher ; 2012.

7. Rognoni A, Cavallino C, Veia A, Bacchini S, Rosso R, Facchini M, Secco GG, Lupi A, Nardi F, Rametta F, Bongo AS. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2015;13(1):10-3.

8. Ross, R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 1999, 304, 115-125.

9. Newby, A.C.; Southgate, K.M.; Davies, M. Extracellular matrix degrading metalloproteinases in the pathogenesis of atherosclerosis. Basic Res. Cardiol. 1994. 89, 59-70.

10. Arbustini, E.; Roberts, W.C. Morphologic observations in the epicardial coronary arteries and their surroundings late after cardiac transplantation. Am. J. Cardiol., 1996, 78, 814-820.

11. Cinzia Fortini, Cristiana Caliceti, Giorgio Aquila, Marco Bruno Morelli, Rita Pavasini, Paola Rizzo.The Role of the Notch Pathway in Atherosclerosis. Indian Journal of Cardio Biology and Clinical Sciences ; 2014.

12. Ira Tabas. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis.Nat Rev Immunol. 2010 Jan; 10(1): 36–46.

13. Corella D, Ordovás JM. Aging and cardiovascular diseases: the role of gene-diet interactions. Ageing Res Rev. 2014 ; 18:53-73

14. D'Alessandro A, De Pergola G. The Mediterranean Diet: its definition and evaluation of a priori dietary indexes in primary cardiovascular prevention. Int J Food Sci Nutr. 2018 ; 69(6):647-659.

15. R. Jay Widmer, Andreas J. Flammer, Lilach O. Lerman, Amir Lerman. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. Am J Med. 2015; 128(3): 229–238.

16. López-Miranda J, Gómez P, Castro P, Marín C, Paz E, Bravo MD, Blanco J, Jiménez-Perepérez J, Fuentes F, Pérez-Jiménez F. Mediterranean diet improves low density lipoprotein susceptibility to oxidative modifications. Med Clin (Barc). 2000; 115(10):361-5.

17. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. Rev Endocr Metab Disord 2013; 14:255-63.

18. Vuorio A , Kovanen PT. Decreasing the Cholesterol Burden in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Children by Dietary Plant Stanol Esters. Nutrients. 2018 Dec 1;10(12).

19. Lovrić-Benčić M, Makar-Aušperger K, Reiner Ž, Buljević B.Kardiovaskularni sustav, Lijekovi za liječenje poremećaja serumskih lipida.U: Francetić I i suradnici, urednici. Farmakoterapijski priručnik 7. izdanje. Zagreb : Medicinska naklada, 2015. str.273 – 281.

20. Malloy Mary J, Kane John P. Lijekovi za liječenje dislipidemija. U: Katzung Bertram G, Masters Susan B, Trevor Anthony J, urednici. Temeljna i klinička farmakologija, 11. izdanje. Zagreb : Medicinska naklada ; 2011. str. 605. – 619.

21. NCIt, [Internet], Dostupno na: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C620 (Datum pristupa: 03.07.2019.)

22. LiverTox, [Internet], dostupno na : https://livertox.nlm.nih.gov/Lovastatin.htm (Datum pristupa: 03.07.2019.)

23. Choi HW, Shin PG, Lee JH, Choi WS, Kang MJ, Kong WS i sur. Anti-inflammatory effect of lovastatin is mediated via the modulation of NF-κB and inhibition of HDAC1 and the PI3K/Akt/mTOR pathway in RAW264.7 macrophages. Int J Mol Med. 2018 ;41(2):1103-1109.

24.NCIt, [Internet], Dostupno na: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C61527 (Datum pristupa: 11.07.2019.)

25. DrugBank, [Internet], Dostupno na: http://www.drugbank.ca/drugs/DB01076 (Datum pristupa: 14.07.2019.)

26. NIH, [Internet], Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aad8b373-0aec-4efb-8e61-3d8114b31127#i4i_section_id_5f2eb94b-4cdf-4517-9ad8-298e02fe9677 (Datum pristupa 14.07.2019.)

27. Girardi G . Pravastatin to treat and prevent preeclampsia. Preclinical and clinical studies. J Reprod Immunol. 2017 ;124:15-20.

28. NCIt, [Internet], Dostupno na: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C29454 (Datum pristupa: 14.07.2019.)

29. Moshiri A, Sharifi AM, Oryan A. Role of Simvastatin on fracture healing and osteoporosis: a systematic review on in vivo investigations. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016 ;43(7):659-84.

30. Yang YJ, Lee SH, Kim BS, Cho YK, Cho HJ, Cho KI i sur. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. Clin Ther. 2017 ;39(1):107-117.

31. Satish Ramkumar, Ajay Raghunath, Sudhakshini Raghunath. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. Acta Cardiol Sin. 2016 Nov; 32(6): 631–639.

32. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1(1).

33. Clark D, Brennan D, Rocco M, et al. Clinical characteristics associated with complete statin intolerance: the Cleveland clinic experience. J Am Coll Cardiol. 2016;67(13_S):1895.

34. Fung EC, Crook MA. Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge. Cardiovasc Ther. 2012;30(5):e212–e218.

35. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. Hepatol Baltim Md. 2014;60(2):679–686.

36. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med. 2015;30(3):348–358.

37. Choi HD, Shin WG, Lee JY, Kang BC. Safety and efficacy of fibrate-statin combination therapy compared to fibrate monotherapy in patients with dyslipidemia: a meta-analysis. Vascul Pharmacol. 2015; 65-66:23-30.

38. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. Cardiovasc Diabetol. 2012 Oct 11;11:125.

39. Lauring B, Taggart AK, Tata JR, Dunbar R, Caro L, Cheng K i sur. Niacin lipid efficacy is independent of both the niacin receptor GPR109A and free fatty acid suppression. Sci Transl Med. 2012;4(148):148ra115.

40. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. Int J Cardiol. 2015 ;201:247-52.

41.[Internet], Dostupno na : https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html (Datum pristupa: 21.03.2019.)

42. Matko Marušić. Uvod u znanstveni rad u medicini, 4.izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, 2008.

43. Reiner Ž. Promjena načina života – ključni čimbenik u liječenju hiperlipidemija. Medicus 2000; Vol. 9, No.1:49-58.

44. Reiner Ž, Muačević-Katanec D, Katanec D, Tedeschi-Reiner E. Sniženi HDL-kolesterol – važan čimbenik rizika od kardiovaskularnih bolesti. Liječnički vijesnik, 2011; 133:111-16

45. Reiner Ž, Pećin I. Debljina i dislipidemije. U: Davor Štimac i suradnici, urednici. Debljina – klinički pristup. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str.124. – 131.

46. Suliburska J, Bogdański P, Pupek-Musialik D, Głód-Nawrocka M, Krauss H, Piątek J. Analysis of lifestyle of young adults in the rural and urban areas. Ann Agric Environ Med. 2012;19(1):135-9.

47. Hoffmann K, Bryl W, Marcinkowski JT, Rzesoś A, Wojtyła E, Pupek-Musialik D. Dietary behaviours of adolescents from urban and rural areas in the district of Szamotuły--a preliminary study. Ann Agric Environ Med. 2012;19(1):103-7.

48. Colić-Barić I, Kajfez R, Satalić Z, Cvjetić S. Comparison of dietary habits in the urban and rural Croatian schoolchildren. Eur J Nutr. 2004 ;43(3):169-74.

49. Stipešević Rakamarić I, Lančić F. Nejednakosti u zdravlju urbanog i ruralnog stanovništva Varaždinske županije - usporedba odabranih pokazatelja zdravlja. Zavod za javno zdravstvo Varaždinske županije, Varaždin, Hrvatska.

50. Htet AS, Kjøllesdal MK, Aung WP, Moe Myint AN, Aye WT, Wai MM i sur. Lipid profiles and determinants of total cholesterol and hypercholesterolaemia among 25-74 year-old urban and rural citizens of the Yangon Region, Myanmar: a cross-sectional study. BMJ Open. 2017 Nov 15;7(11):e017465.

51. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104.

52. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1566-1576.

53. Marzec LN, Maddox TM. Medication adherence in patients with diabetes and dyslipidemia: associated factors and strategies for improvement. Curr Cardiol Rep. 2013 Nov;15(11):418.

54. Francetić I., Vitezić D. Adherencija i suradljivost u uzimanju lijekova. U: Francetić I, Vitezić D, urednici. Klinička farmakologija, drugo, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada., 2014. str. 137. – 140.

55. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, [Internet], Dostupno na : https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/, Osnovna lista lijekova (Datum pristupa: 07.09.2019.)

56., Nastavni zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar, [Internet], Dostupno na: http://www.stampar.hr/hr/peludni-kalendar-za-kontinentalnu-hrvatsku, Peludni kalendar za kontinentalnu Hrvatsku (Datum pristupa: 07.09.2019.)

57. Brundisini F, Giacomini M, DeJean D, Vanstone M, Winsor S, Smith A. Chronic disease patients' experiences with accessing health care in rural and remote areas: a systematic review and qualitative meta-synthesis. Ont Health Technol Assess Ser. 2013 Sep 1;13(15):1-33.

58. Godycki-Cwirko M, Panasiuk L, Brotons C, Bulc M, Zakowska I. Perception of preventive care and readiness for lifestyle change in rural and urban patients in Poland: a questionnaire study. Ann Agric Environ Med. 2017 Dec 23;24(4):732-738.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Glavni cilj istraživanja je usporediti učestalost posjeta pacijenata liječenih od hiperlipidemije u ordinacijama obiteljske medicine (OM) u ruralnoj i urbanoj sredini te utvrditi postoji li korelacija između broja posjeta i kontrole ispitivanog stanja poremećaja lipoproteina.

Materijali i metode:

Provedeno povijesno kohortno istraživanje temeljilo se na praćenju pacijenata (čiji su podatci bili anonimizirani) oboljelih od hiperlipidemije u ruralnoj (grad Sinj i općina Hrvace) te urbanoj sredini (grad Split). Istraživanje je obuhvatilo pacijente kojima je hiperlipidemija dijagnosticirana prvi put s narušenim jednim ili više biokemijskih parametara (koncentaracija HDL-a, LDL-a, ukupnog kolesterola ili triglicerida). Za svakog pacijenta ispunjen je upitnik s podatcima koji su uključivali njegov lipidni profil kad se bolest dijagnosticirala, propisanu terapiju s režimom doziranja i brojem recepata, broj dolazaka u ordinaciju, osnovne informacije o pratećim i drugim bolestima ako ih pacijent ima i na koncu njegov lipidni profil nakon jednogodišnjeg liječenja. Nakon što su se prikupili podatci, do rezultata se došlo metodama deskriptivne statistike, a koristile su se aritmetička sredina i standardna devijacija u slučajevima normalne razdiobe numeričkih vrijednosti, u suprotnom se uzimao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Normalnost razdiobe testirala se Kolmogorov-Smirnov testom. Zavisnost među kategorijskim varijablama testirala se Hi kvadrat testom (X^2), dok se razlika u numeričkim vrijednostima testirala upotrebom T-testa. U slučaju odstupanja razdiobe vrijednosti od normalne distribucije koristio se Mann-Whitney U test. Analiza je napravljena u statističkom softwareu STATISTICA 12 te su zaključci donijeti pri razini signifikantnosti od 5 %.

Rezultati:

Istraživanje je pokazalo da su pacijenti iz urbane sredine u prosjeku za 7,77 godina stariji od pacijenata iz ruralne sredine, a u obje skupine ispitanika, dijagnozu bolesti češće postavlja liječnik obiteljske medicine nego specijalist. Na početku terapije, prosječnu vrijednost kolesterola za 0,88 mmol/L te triglicerida za 1,27 mmol/L više imaju pacijenti iz ruralne u odnosu na pacijente iz urbane sredine. Kod obje skupine liječenje je najčešće odmah započeto medikamentoznom terapijom, najpropisivaniji lijek je atorvastatin, a najčešća prateća bolest je hipertenzija. Statističkom obradom pokazalo se da se pacijentima iz ruralne sredine u prosjeku na godišnjoj razini izda nepunih 10 recepata (9,87), a pacijentima iz urbane sredine otprilike 8 (8,22) recepata. Prosječan ukupni broj posjeta zbog hiperlipidemije na godišnjoj razini je veći za pacijente iz ruralne (4 posjete), nego za pacijente iz urbane sredine (2 posjete), dok

je ukupnan broj svih posjeta (zbog svih bolesti) veći za pacijente iz urbane nego za pacijente iz ruralne sredine. Nakon jednogodišnje terapije, analizom podataka utvrdilo se da pacijenti iz ruralne sredine imaju prosječnu vrijednost kolesterola za 0,47 mmol/L manje u odnosu na pacijente iz urbane sredine, tj. veći je postotak pacijenata koji su postigli normalne vrijednosti lipidnog profila u ruralnoj nego u urbanoj sredini.

Zaključak :

Iako se istraživanjem nije potvrdila hipoteza da je kontrola istraživane bolesti bolja u urbanoj nego u ruralnoj sredini, moglo bi se zaključiti da postoji korelacija između broja dolazaka i kontrole bolesti praćenjem lipidog profila pacijenata. Ovakvi rezultati koji idu u prilog ruralnoj sredini trebaju se uzeti sa zadrškom jer je u ispitivanje uključen malen broj ispitanika, a također nije sigurno da su mjesta Sinj i Hrvace reprezentativni primjeri ruralnih sredina s obzirom da njihovu razvijenost i dobru prometnu povezanost s većim urbanim cjelinama.

9. SUMMARY

The aim of the research:

The main aim of the research is to compare the frequency of visits to the physician by patients with hyperlipidemia treated in family physician's offices in urban and rural area. Moreover, the research is aimed to determine whether there is a correlation between the number of visits and the control of the disease under study.

Materials and methods:

The historical cohort study conducted was based on the follow-up of patients (whose data were anonymized) with hyperlipidemia in rural (town of Sinj and Hrvace) and urban area (city of Split). The study included patients diagnosed with hyperlipidemia for the first time with impaired one or more biochemical parameters (concentration of HDL, LDL, total cholesterol or triglyceride). For each patient, a questionnaire was filled out with information that included his or her lipid profile when the disease was diagnosed, prescribed therapy with dosage regimen and number of prescriptions, number of visits to the medicine office, basic information about other diseases, and finally his lipid profile after one year of treatment. After the data were collected, descriptive statistics were obtained, using arithmetic mean and standard deviation in cases of normal distribution of numerical values, otherwise median and interquartile range (IQR) were used. The normality of distribution was tested by Kolmogorov-Smirnov test. The dependence among the categorical variables was tested by the Hi square test (X^2), while the difference in numerical values was tested using the T-test. In case of deviation of the distribution from the normal distribution, the Mann-Whitney U test was used. The analysis was made in the statistical software STATISTICA 12 and the conclusions were reached at a significance level of 5 %.

Results:

The study found that urban patients were, on average, 7,77 years older than rural patients, and in both groups of patients, the diagnosis of the disease was more often made by a family physician than a specialist. At the start of therapy, rural patients were more likely to have an average value of cholesterol for 0,88 mmol/L, and value of triglycerides for 1,27 mmol/L, compared to urban patients. In both groups, treatment is usually started immediately with drug therapy, atorvastatin is the most prescribed drug, and the most common concomitant disease is hypertension. The statistical analysis shows that on average, patients from rural areas are issued less than 10 prescriptions (9,87) annually, and approximately 8 (8,22) prescriptions to urban patients. The average total number of visits due to hyperlipidemia annually is higher for rural

patients (4 visits) than for urban patients (2 visits), while the total number of all visits (due to all diseases) is higher for urban patients than for patients from rural area. After one year of therapy, data analysis showed that rural patients had an average cholesterol value for 0,47 mmol/l less than urban patients. It was showed , there was higher percentage of patients who achieved normal lipid profile in rural than in urban area.

Conclusion:

Although the study did not confirm the hypothesis that control of the investigated disease is better in urban than in rural areas, it could be concluded that there is a correlation between the number of visits and disease control by monitoring the patients' lipid profile. Such results, which favor the rural environment, should be delayed because of small number of respondents are included in the survey. It is also not certain that the towns of Sinj and Hrvace are representative examples of rural areas, due to their development and good transport links with larger urban areas.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Gabrijela Crnjac

Datum rođenja: 12. ožujka 1996.

Mjesto rođenja: Sinj, Republika Hrvatska

Adresa stanovanja: Hrvace 255A, 21233 Hrvace

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: crnjacg@gmail.com

ŠKOLOVANJE

2002. – 2010. Osnovna škola Dinka Šimunovića, Hrvace

2010. – 2014. Franjevačka klasična gimnazija s pravom javnosti, Sinj

2014. - 2019. Kemijsko – tehnološki i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

RADNO ISKUSTVO

ožujak, 2019. – rujan, 2019. – Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna „ Sinj"

ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezik : poznavanje engleskog jezika, poznavanje osnova njemačkog jezika

Rad na računalu : Poznavanje i rad u programu Eskulap 2000 namijenjen vođenju poslovanja ljekarne

Vozačka dozvola : B kategorija

11. PRILOZI

PRILOG 1. Upitnik korišten za prikupljanje podataka o anonimiziranim pacijentima

ISPITIVANJE LIJEČENJA HIPERLIPIDEMIJE: USPOREDBA URBANE I RURALNE ORDINACIJE OBITELJSKE MEDICINE

“

Pacijentov redni broj_____ Ordinacija_____

Dob_____ Spol_____ Radni status: □ zaposlen/na □ nezaposlen/na □ umirovljenik/ca

Bračni status: □ udata/oženjen □ razvedena/razveden □ neudata/neoženjen □ udovac/udovica

Školska sprema: □ osnovna □ srednja □ viša □ visoka

Hiperlipidemija je prvi put utvrđena dana (datum)_____

Tko je dijagnosticirao hiperlipidemiju □ LOM □ specijalist

Biokemijske vrijednosti lipoproteina na osnovu kojih je dijagnosticirana hiperlipoproteinemija:

Kolesterol _____mmol/L **LDL- kolesterol** _____mmol/L,

HDL- kolesterol _____mmol/L **Trigliceridi** _____mmol/L

LIJEČENJE ZAPOČETO □ higijensko-dijetetskim mjerama (bez primjene lijekova)

□ medikamentoznom terapijom odmah

PRVI propisani lijek za hiperlipidemiju nakon dijagnoze _____doza (mg)_____

Br. tableta na dan (za prvi lijek) _____

U slučaju da se više lijekova promjenilo više puta unutar godine dana, ispuniti tablicu na kraju upitnika, a ako se radi samo o promjeni jednog lijeka ili doze odgovoriti na slijedeće pitanje

promijena doze lijeka kada_____ br. tableta_____ doza_____

prelaz na drugi lijek kada_____ lijek_____ doza_____br. tableta_____

Prateće bolesti (komorbiditet):

Hipertenzija : □ da □ ne

Dijabetes: □ da □ ne

Koronarna bolest: □ da □ ne

Lijekovi propisani za liječenje pratećih bolesti (naziv lijeka i dnevna doza):

_____

_____

_____

Ostale bolesti:

_____

_____

_____

Broj posjeta ordinaciji OM zbog hiperlipidemije ili hiperlipidemije uz prateće bolesti tijekom 365 dana nakon početka osnovne bolesti_____

Od toga, broj posjeta zbog **pogoršanja** _____ , a zbog **kontrole** _____

Ukupan broj svih posjeta ordinaciji u godini dana nakon dijagnoze osnovne bolesti_____

U slučaju da se više lijekova promjenilo unutar godine dana, ispuniti tablicu na kraju upitnika, a ako se radi samo o promjeni 1 lijeka ili doze ispuniti slijedeće pitanje

A) **promjena doze** lijeka kada_____ br. tableta_____ doza_____

B) **prijelaz na drugi lijek** kada_____ lijek_____ doza_____br. tableta_____

Broj izdanih recepata za liječenje hiperlipidemije u godini dana _____

Broj izdanih pakiranja svih lijekova primjenjenih u liječenju hipertenzije u godini dana_____

_____

_____(napisati za svaki lijek zasebno – zaštićeni naziv s pridruženim brojem pakiranja)

Komplikacije (nuspojave) liječenja NE DA, (molimo opišite)_____

_____

_____

Vrijednosti lipoproteina na kraju jednogodišnjeg razdoblja:

Ukupni kolesterol _____mmol/L LDL kolesterol _____mmol/L

HDL- kolesterol _____mmol/L Trigliceridi _____mmol/L

Normalne vrijednosti na kraju jednogodišnjeg razdoblja: □ postignute □ nisu postignute

Datum izdavanja	Ime lijeka	(doza, mg)	Br. tableta	X*

*OZNAČITI s **X** one lijekove (hipolipemike) koje je pacijent pio u kombinaciji.

NAPOMENE:

„Dob ispitanika“ je dob u trenutku postavljanja dijagnoze osnovne bolesti.

Pod pojmom „osnovna bolest“ smatra se hiperlipidemija.

„Prateće bolesti“ su hipertenzija, dijabetes ili korona bolest.

„Ostale bolesti“ – su druge značajnije bolesti od kojih ispitanik/ispitanica boluje