

# Nízke dávkovania statínov sú hlavnou príčinou nedosahovania cieľových hodnôt cholesterolu u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

MARTIN GAJDOŠ, ZORA KRIVOŠÍKOVÁ  
Bratislava, Slovenská republika

GAJDOŠ M, KRIVOŠÍKOVÁ Z. **Nízke dávkovania statínov sú hlavnou príčinou nedosahovania cieľových hodnôt cholesterolu u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.** *Cardiol* 2006;15(4):194–199.

*Cieľ:* Vyhodnotenie účinnosti statínovej liečby v bežnej ambulatnej klinickej praxi.

*Pacienti a metódy:* Údaje od 5 767 dospelých pacientov (vek 21 – 88 rokov, 43,3 % mužov) s vysokým (18,8 %) a veľmi vysokým (81,2 %) kardiovaskulárnym rizikom, ktorí užívali minimálne 12 týždňov kontinuálne stabilnú dávku niektorého statínu, sme vyhodnotili vzhľadom na dosiahnutie cieľových hodnôt cholesterolu (celkový cholesterol  $\leq 5,5$  mmol/l, LDL cholesterol  $\leq 3,0$  mmol/l a LDL cholesterol  $\leq 2,5$  mmol/l). Na zbere údajov sa podieľalo 387 odborných lekárov s možnosťou preskripcie statínov. Zastúpenie podávaných statínov a ich priemerné denné dávky boli: 64,7 % simvastatín (24,1 mg), 21 % atorvastatín (15,7 mg), 12,2 % fluvastatín (70,1 mg), 1,4 % pravastatín (18,8 mg) a 0,7 % lovastatín (25,4 mg).

*Výsledky:* Po vyše 12-týždňovom podávaní statínov dosiahli pacienti priemerné hodnoty celkového cholesterolu 6,0 mmol/l, LDL cholesterolu 3,7 mmol/l, triacylglycerolov 2,1 mmol/l a HDL cholesterolu 1,31 mmol/l. Cieľové hodnoty celkového cholesterolu  $\leq 5,5$  mmol/l dosiahlo 29 %, LDL cholesterolu  $\leq 3,0$  mmol/l 23 % a LDL cholesterolu  $\leq 2,5$  mmol/l 10 % všetkých vyhodnotených pacientov. Prakticky rovnaká bola účinnosť statínov v samostatne vyhodnotených podskupinách pacientov s vysokým, aj veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

*Záver:* Podávanie statínov v bežnej klinickej praxi na Slovensku nie je v súlade s odporúčaniami na ich racionálne používanie. Nedostatočné dávky používaných statínov sú hlavnou príčinou nízkej úspešnosti pri dosahovaní cieľových hodnôt cholesterolu, ktoré predstavujú kritické hodnoty pre zabezpečenie maximálnej redukcie vzniku a rozvoja aterosklerózy a jej život ohrozujúcich komplikácií.

**Kľúčové slová:** statíny – cieľové hodnoty lipidov – celkový cholesterol – LDL cholesterol – odporúčania

GAJDOS M, KRIVOSIKOVA Z. **Statin low doses: the main reason of unsuccessful cholesterol target levels achievement in patients with high cardiovascular risk.** *Cardiol* 2006;15(4):194–199.

*Aim:* Evaluation of statin therapy effectiveness in usual ambulatory clinical practice.

*Patients and methods:* Data of 5767 adult patients (21 – 88 years, 43.3% males) with high (18.8%) and very high (81.2%) cardiovascular risk treated with stable statin dose for at least 12 weeks, were evaluated for the achievement of target cholesterol levels (total cholesterol  $\leq 5.5$  mmol/L, LDL cholesterol  $\leq 3.0$  mmol/L and LDL cholesterol  $\leq 2.5$  mmol/L). 387 ambulatory specialists participated in this project. The proportion of received statins and their mean daily doses were: 64.7% for simvastatin (24.1 mg); 21% for atorvastatin (15.7 mg); 12.2% for fluvastatin (70.1 mg); 1.4% for pravastatin (18.8 mg) and 0.7% for lovastatin (25.4 mg).

*Results:* The mean levels of total cholesterol 6.0 mmol/L, LDL cholesterol 3.7 mmol/L, triglycerides 2.1 mmol/L and HDL cholesterol 1.31 mmol/L, were achieved in patients treated with statin for at least 12 weeks. The target levels were achieved in 29% of all patients for total cholesterol  $\leq 5.5$  mmol/L, in 23% of all patients for LDL cholesterol  $\leq 3.0$  mmol/L and in 10% of all patients for LDL cholesterol  $\leq 2.5$  mmol/L. Approximately the same effectiveness was found for both risk groups of patients if evaluated alone.

*Conclusion:* Statin therapy in Slovakia usual clinical practice does not correspond with the current guidelines. Preferred low doses of statins seem to be the main reason of very poor achievement of cholesterol target levels, which represent critical values for maximal reduction of the atherosclerosis development and its life threatening complications.

**Key words:** Statins – Lipid target levels – Total cholesterol – LDL cholesterol – Guidelines

Závažný zdravotný, sociálny i ekonomický dopad pandémie aterosklerózy, súčasné poznatky o jej etiopatogenéze, vrátane významnej úlohy lipidov v tomto procese, vý-

sledky epidemiologických prieskumov a potvrdená účinnosť statínov pri primárnych a sekundárnych preventívnych klinických štúdiách logicky viedli k vytvoreniu medzinárodných odporúčaní (guidelines) pre diagnostiku, prevenciu a liečbu dyslipidémie u rizikovej, respektíve aterosklerózou už postihnutej populácie (1, 2). Tieto odporúčania, opakovane inovované na základe aktuálnych poznatkov, kontinuálne získavaných v rámci intenzívneho výskumu tejto problematiky (3), predstavujú vzhľadom na špecifické podmienky (epi-

Z Oddelenia klinickej a experimentálnej farmakoterapie Slovenskej zdravotnickej univerzity v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 8. marca 2006; prijaté dňa 3. apríla 2006

**Adresa pre korešpondenciu:** Doc. MUDr. Martin Gajdoš, PhD., Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Limbová 12, 833 03 Bratislava 37, e-mail: martin.gajdos@szu.sk

demologické, sociálne, ekonomické) východisko pre tvorbu národných odporúčaní jednotlivých krajín, vrátane Slovenskej republiky (4). Metodika v súčasnosti aktuálnych odporúčaní vychádza zo stanovenia celkového kardiovaskulárneho (KV) rizika individuálneho pacienta s dyslipoproteinémiou a priradenia zodpovedajúcich cieľových hladín lipidových parametrov, ktoré treba dosiahnuť nefarmakologickými a v prípade ich neúspechu farmakologickými opatreniami. Postupné zvyšovanie dávky hypolipidemika v 4 – 6-týždňových intervaloch na základe aktuálnych hodnôt (titrácia dávky) predstavuje základnú taktiku zabezpečenia dostatočne účinnej dávky hypolipidemika.

Napriek širokej dostupnosti medzinárodných i národných odporúčaní pre diagnostiku, prevenciu a liečbu dyslipidemií, ktorých dodržiavanie má zabezpečiť účinnú a bezpečnú liečbu, počet racionálne liečených pacientov je veľmi nízky. Len 69 % pacientov s ischemickou chorobou srdca má vyšetrenú hodnotu LDL cholesterolu (LDL-C) a len 52 % pacientov sa lieči hypolipidemikami (5). Úspešnosť hypolipidemickej liečby, hodnotená dosiahnutím odporúčaných cieľových hodnôt lipidových parametrov, je v bežnej klinickej praxi veľmi nízka. V závislosti od kritérií aktuálnych v čase hodnotenia a stupňa celkového KV rizika sa pohybuje v rozmedzí 18 – 68 % (6 – 8), pričom lepšie liečení sú menej rizikovní pacienti (9). Výsledky klinických štúdií GREACE (10) a ALLIANCE (11) jednoznačne potvrdili výrazne nižšiu mortalitu a morbiditu pacientov s dostatočnou úpravou rizikových hodnôt lipidov v porovnaní s pacientmi, ktorí cieľové hodnoty lipidov nedosiahli. Dodržiavanie terapeutického postupu stanoveného v odporúčaníach pritom predstavovalo rozhodujúci faktor vysokej úspešnosti liečby.

Predložená práca prezentuje časť výsledkov získaných v projekte **ORBITS\*** (Odporúčania, Realita a Budúcnosť pre Indikáciu Terapie Statínmi v Slovenskej republike), ktorého cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť podávanej statínovej liečby v bežnej klinickej praxi na Slovensku.

## Pacienti a metódy

Podiel pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom, ktorí dosiahli cieľové hodnoty cholesterolu, predstavoval hlavné kritérium vyhodnotenia účinnosti statínovej liečby v ambulantnej klinickej praxi v SR. Podkladom na vyhodnotenie účinnosti statínovej liečby poskytovanej v bežnej klinickej praxi boli údaje aktuálne získané počas štandardnej návštevy pacientov v ambulancii špecialistov oprávnených ordinovať statínovú terapiu (internista, kardiológ, diabetológ). Zber, zaznamenávanie a odosielanie údajov vykonali zúčastnení ambulantní špe-

cialisti pri dodržaní všetkých štandardných opatrení na ochranu osobných údajov podľa právnych predpisov platných v SR. Anonymita pacientov bola zabezpečená tým, že pacientský záznam obsahoval len iníciaľky pacientov, ich poradové čísla a kód špecializovanej ambulancie. Zoznam zúčastnených pacientov, ku ktorému má prístup len ambulantný špecialista, zostal súčasťou dokumentácie špecializovanej ambulancie. Keďže projekt nijako neovplyvnil poskytovanú štandardnú liečbu zúčastnených pacientov, nebol na jeho vykonanie potrebný súhlas SÚKL a Etickej komisie.

**Inklúzne kritériá.** Do projektu boli zahrnuté údaje dospelých pacientov, ktorí počas 10 mesiacov v období od mája 2004 do februára 2005 absolvovali návštevu u špecialistu a splnili všetky tieto kritériá: a) prišli na ambulantné vyšetrenie; b) v deň vyšetrenia užívali stabilizovanú dávku v SR registrovaného statínu dlhšie ako 12 týždňov (keďže dávka statínu sa neupravovala počas posledných 12 týždňov, nebol vzhľadom na odporúčaný postup titrácie v intervale 4 – 6 týždňov predpoklad jej ďalšej úpravy, takže táto dávka predstavovala dávku konečnú). Na zachovanie objektivity pacientov v prípade splnenia inklúzných kritérií do projektu zaraďovali presne v poradí, v ktorom na ambulantné vyšetrenie prichádzali. Počet zaradených pacientov z jedného centra bol vzhľadom na zámer získať údaje z čo najväčšieho počtu ambulancií v SR obmedzený na maximálne 99.

**Vyhodnocované parametre a kritériá hodnotenia.** Účinnosť statínovej liečby sme vyhodnotili na základe údajov o hodnotách celkového cholesterolu (T-C), LDL-C, HDL cholesterolu (HDL-C) a triacylglycerolov (TAG), získaných pri kontrole po minimálne 12 týždňoch podávania statínu v stabilizovanej dávke. Keďže v čase konania projektu bola odporúčaná cieľová hodnota cholesterolu podľa národných odporúčaní (4) rozdielna od hodnoty, ktorá umožňovala podľa indikačného obmedzenia zmeniť nedostatočne účinný statín za účinnejší (12), úspešnosť liečby statínmi sme vyhodnotili podľa oboch uvedených kritérií. V prvom prípade sme podávanie statínov vyhodnotili ako úplne účinné pri dosiahnutí hodnoty  $LDL-C \leq 2,5$  mmol/l (4), v druhom prípade pri dosiahnutí hodnoty  $T-C \leq 5,5$  mmol/l (12). Vzhľadom na ďalšiu zmenu indikačného obmedzenia sme vyhodnotili úspešnosť liečby aj pre aktuálne platnú hodnotu  $LDL-C \leq 3,0$  mmol/l (13).

**Laboratórne metódy.** Analýzy laboratórných parametrov sa vykonali rozličnými metódami podľa zavedených zvyklostí zúčastnených ambulancií. Hodnoty LDL-C u časti pacientov sa vypočítali podľa Friedewaldovej rovnice  $LDL-C = T-C - (TAG/2,18 + HDL-C)$ .

**Výpočet celkového kardiovaskulárneho rizika.** Výpočet celkového KV rizika vychádzal z aktuálnych národných

**Tabuľka 1** Započítateľné rizikové faktory**Table 1** Applicable risk factors

Vek (Age): muži (Males) > 45 rokov (Years), ženy (Females) > 55 rokov (Years)  
 Predčasná ICHS\* v rodine (Preliminary CHD\* in family): muži (Males) > 50 rokov (Years), ženy (Females) > 60 rokov (Years)  
 BMI > 30  
 Hypertenzia (Hypertension)  
 Fajčenie (Smoking)  
 HDL-C < 1,0 mmol/l (mmol/L)  
 HDL-C: muži (Males) > 1,4 mmol/l (mmol/L), ženy (Females) > 1,6 mmol/l (\*\* (mmol/L)\*\*

ICHS – ischemická choroba srdca (CHD – Coronary heart disease), \* – klinický ekvivalent aterosklerózy (Clinical equivalent of atherosclerosis), \*\* – minus jeden rizikový faktor (Minus one risk factor), BMI – Body mass index

odporúčaní (4), ktoré sú modifikáciou odporúčaní NCEP ATP III (2). Pacienti s celkovým počtom  $\geq 2$  započítateľných rizikových faktorov (**tabuľka 1**) tvorili skupinu s vysokým KV rizikom. Pacientov, ktorí mali potvrdenú ischemickú chorobu srdca, jej klinický ekvivalent (iný klinický prejav aterosklerózy) alebo diabetes mellitus 2. typu, zaradili do skupiny pacientov s veľmi vysokým KV rizikom, bez zreteľa na prítomnosť, či neprítomnosť iných započítateľných rizikových faktorov.

*Štatistické spracovanie.* Na štatistické spracovanie sme použili program SPSS 12.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Ill). Jednotlivé súbory boli otestované na normalitu. Hodnoty sa udávali ako aritmetický priemer so smerodajnou odchýlkou, rozdiely sa udávali ako aritmetický priemer s 95 % konfidenčnými intervalmi.

## Výsledky

Na projekte sa zúčastnilo spolu 387 ambulantlych špecialistov, ktorí zozbierali požadované údaje zo zdravotnej dokumentácie, vykonali laboratórne vyšetrenia a vyplnili patientské záznamy. Z celkového počtu 6 662 zozbieraných záznamov sa na štatistické vyhodnotenie použilo 5 767 záznamov (86,6 %), ktoré vyhovovali kritériám projektu. Vyraďených bolo celkovo 895 záznamov (13,4 %). Dôvodom vyradenia bolo nesplnenie inklúzných kritérií, nízke KV riziko, nejasné alebo chýbajúce údaje, hodnoty TAG > 4,5 mmol/l (nemožnosť kalkulácie hodnoty LDL-C) a extrémne hodnoty T-C (> 9,0 mmol/l).

Základná charakteristika 4 683 pacientov s veľmi vysokým KV rizikom (81,2 %) a 1 084 pacientov s vysokým KV rizikom (18,8 %) samostatne i spoločne je uvedená v **tabuľke 2**.

Zastúpenie podávaných statínov podľa druhu a dávky je v **tabuľke 3**. Najviac pacientov užívalo simvastatín (64,7 %), nasledoval atorvastatín (21 %), fluvastatín (12,2 %), pravastatín (1,4 %) a lovastatín

**Tabuľka 2** Základná charakteristika pacientov**Table 2** Patient baseline characteristics

KVR (CVR)	Spolu (Total)	VVR (VHR)	VR (HR)
Počet (Number)	5 767	4 683	1 084
Vek (Age)	59,9 ± 0,1	60,8 ± 0,1	55,7 ± 0,3
Muži/ženy (Males/Females)	2 497/3 270	2 053/2 630	444/640
ICHS (CHD)	3 687	3 687	0
EAS	1 687	1 687	0
H	5 098	4 170	928
DM	2 147	2 147	0
BMI > 30	1 971	1 650	321
Fajčiari (Smokers)	1 257	947	310

KVR – kardiovaskulárne riziko (CVR – Cardiovascular risk), VVR – veľmi vysoké riziko (VVR – Very high risk), VR – vysoké riziko (HR – High risk), ICHS – ischemická choroba srdca (CHD – Coronary heart disease), EAS – ekvivalent aterosklerózy (Atherosclerosis equivalent), H – hypertenzia (Hypertension), DM – diabetes mellitus, BMI – Body mass index

**Tabuľka 3** Druh a dávka podávaných statínov**Table 3** Type and dose of administered statins

	Spolu (Total)	VVR (VHR)	VR (HR)
Atorvastatín (Atorvastatin)	1 212	986	226
10 mg	632	508	124
20 mg	527	430	97
40 mg	53	48	5
Simvastatín (Simvastatin)	3 732	3 063	669
10 mg	365	284	81
20 mg	2 729	2 259	470
40 mg	630	517	113
80 mg	8	3	5
Fluvastatín (Fluvastatin)	702	548	154
20 mg	31	22	9
40 mg	127	95	32
80 mg	544	431	113
Pravastatín (Pravastatin)	82	56	26
10 mg	16	9	7
20 mg	63	44	19
40 mg	3	3	0
Lovastatín (Lovastatin)	39	30	9
10 mg	1	0	1
20 mg	27	20	7
40 mg	11	10	1
Spolu (Total)	5 767	4 683	1 084

VVR – veľmi vysoké riziko (VHR – Very high risk), VR – vysoké riziko (HR – High risk)

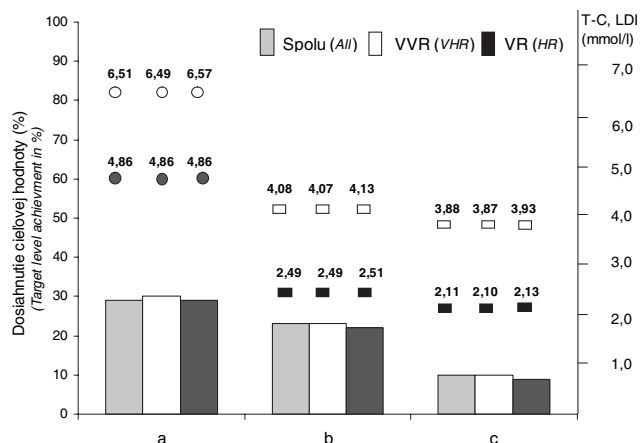
(0,7 %). Priemerná denná dávka podávaných statínov bola najvyššia pri fluvastatíne (70,1 mg), čo zodpovedalo 87,6 % jeho maximálne možnej odporúčanej dávky. Priemerné denné dávky lovastatínu (25,4 mg) a pravastatínu (18,8 mg) zodpovedali 63,5 %, respektíve 47 % ich maximálne možnej odporúčanej dávky. Priemerná denná dávka simvastatínu (22,5 mg) zodpovedala 28,1 % jeho maximálne možnej odporúčanej dávky. Najnižšia priemerná denná dávka sa podávala pacientom liečným atorvastatínom (15,7 mg), čo predstavovalo 19,6 % jeho maximálne možnej odporúčanej dávky. Základnú

**Tabuľka 4** Dosažené priemerné hodnoty lipidových parametrov po  $\geq 12$  týždňoch užívania statínov

**Table 4** The mean levels of lipid parameters after  $\geq 12$  weeks of statin therapy

	Spolu (Total)		VVR (VHR)		VR (HR)	
	n	$\bar{a}$ (SD) (mmol/l)	n	$\bar{a}$ (SD) (mmol/l)	n	$\bar{a}$ (SD) (mmol/l)
T-C	5 767	6,02 (1,02)	4 683	6,01 (1,00)	1 084	6,08 (1,04)
LDL-C	5 347	3,70 (0,95)	4 331	3,67 (0,95)	1 016	3,75 (0,97)
TAG	5 752	2,05 (0,78)	4 672	2,05 (1,31)	1 080	2,05 (0,80)
HDL-C	5 703	1,31 (0,34)	4 626	1,30 (0,34)	1 077	1,33 (0,37)

VVR – veľmi vysoké riziko (VHR – Very high risk), VR – vysoké riziko (HR – High risk), T-C – celkový cholesterol (Total cholesterol), LDL-C – LDL cholesterol, TAG – triacylglyceroly (Triglycerides), HDL-C – HDL cholesterol, SD – štatistická odchýlka (Statistical difference)



**Graf 1** Podiel pacientov s dosiahnutými cieľovými hodnotami cholesterolu

**Graph 1** Percentage of patients with achieved cholesterol target levels

VVR – veľmi vysoké riziko (VHR – Very high risk), VR – vysoké riziko (HR – High risk), T-C – celkový cholesterol (Total cholesterol), LDL-C – LDL cholesterol, a – cieľová hodnota T-C  $\leq 5,5$  mmol/l (Target level T-C  $\leq 5,5$  mmol/l), b – cieľová hodnota LDL-C  $\leq 3,0$  mmol/l (Target level LDL-C  $\leq 3,0$  mmol/l), c – cieľová hodnota LDL-C  $\leq 2,5$  mmol/l (Target level LDL-C  $\leq 2,5$  mmol/l), ● – T-C u pacientov, ktorí dosiahli a (T-C in patients with achieved a), ■ – LDL-C u pacientov, ktorí dosiahli b alebo c (LDL-C in patients with achieved b or c), ○ – T-C u pacientov, ktorí nedosiahli a (T-C in patients with not achieved a), □ – LDL-C u pacientov, ktorí nedosiahli b alebo c (LDL-C in patients with not achieved b or c)

(minimálnu) dávku dostávalo celkovo 18,1% pacientov. Maximálnu dennú dávku dostávalo 9,8 % pacientov, väčšinu z nich tvorili pacienti liečení fluvastatínom. Atorvastatín v maximálnej dennej dávke (80 mg) nedostával ani jeden pacient.

Dosažené priemerné hodnoty vybraných lipidových parametrov a úspešnosť vzhľadom na dosiahnutie cieľových hodnôt cholesterolu v oboch podskupinách i v celom súbore pacientov sú uvedené v **tabuľke 4** a **grafe 1**. Z celkového počtu 5 767 hodnotených pacientov dosiahlo cieľovú hodnotu T-C  $\leq 5,5$  mmol/l 29,4 % pacientov, v podskupine s vysokým KV rizikom 28,6 % pacientov a v podskupine s veľmi vysokým KV rizikom 29,6 % pacientov. Ich priemerné hodnoty T-C boli o 25 % nižšie v porovnaní s pacientmi, ktorí túto cieľovú hodnotu nedosiahli (**graf 1a**). Cieľovú hodnotu LDL-C  $\leq 3,0$  mmol/l dosiahlo 23 % všetkých pacientov i pacientov s veľmi vysokým KV rizikom, úspešne liečených bolo 22 % pacientov s vysokým KV rizikom. Ich priemerné hodnoty LDL-C boli o 39 % nižšie ako u pacientov, ktorí túto cieľovú hodnotu nedosiahli (**graf 1b**). Cieľovú hodnotu LDL-C  $\leq 2,5$  mmol/l dosiahlo 10 % všetkých pacientov i pacientov s veľmi vysokým KV rizikom, úspešne liečených bolo 9 % pacientov s vysokým KV rizikom. Ich priemerné hodnoty LDL-C boli v porovnaní s pacientmi, ktorí túto cieľovú hodnotu nedosiahli, nižšie o 46 % (**graf 1c**). Vyhodnotenie zmien sledovaných lipidových parametrov (ich porovnanie pred a po  $\geq 12$  týždňoch podávania statínov), ktoré bolo možné vykonať len v podskupine pacientov, ktorí mali v zdravotnej dokumentácii dostupné údaje o ich hodnotách aj pri začatí podávania statínov, je uvedené v **tabuľke 5**. Tieto zmeny uvádzame len pre pacientov oboch rizikových skupín spoločne, keďže všetky výsledky uvedené v predchádzajúcej **tabuľke 4** a **grafe 1** sa prakticky neodlišujú pre skupinu všetkých pacientov i oboch rizikových podskupín vyhodnotených samostatne. Zaznamenali sme pokles priemerných hodnôt T-C o 1,21 mmol/l ( $-16,7$  %), LDL-C o 0,94 mmol/l ( $-20,4$  %), TAG o 0,46 mmol/l ( $-18,4$  %) a nárast HDL-C o 0,06 mmol/l ( $+4,8$  %).

**Tabuľka 5** Priemerné hodnoty lipidových parametrov pred a po  $\geq 12$  týždňoch užívania statínov

**Table 5** The mean levels of lipid parameters before and after  $\geq 12$  weeks of statin therapy

	n	Pred (Before) (SD) (mmol/l)	Po (After) (SD) (mmol/l)	Redukcia (Reduction) (mmol/l)	(CI 95 %) (%)
T-C	5 711	7,23 (1,05)	6,02 (1,00)	1,21 (1,18 – 1,24)	16,7 (16,3 – 17,2)
LDL-C	4 957	4,62 (1,03)	3,68 (0,95)	0,94 (0,91 – 0,96)	20,4 (19,7 – 20,8)
TAG	5 677	2,50 (1,62)	2,05 (0,78)	0,46 (0,42 – 0,50)	18,4 (16,8 – 20,0)
HDL-C	5 356	1,25 (0,37)	1,30 (0,34)	0,06 (0,048 – 0,064)	4,8 (3,8 – 5,1)

T-C – celkový cholesterol (Total cholesterol), LDL-C – LDL cholesterol, TAG – triacylglyceroly (Triglycerides), HDL-C – HDL cholesterol, SD – štatistická odchýlka (Statistical difference), CI – interval spoľahlivosti (Confidence interval)

## Diskusia

Úspešnosť pri dosahovaní medzinárodne akceptovaných cieľových hodnôt cholesterolu u pacientov liečených na Slovensku je napriek známej skutočnosti, že len ich dosiahnutie im zabezpečí maximálnu redukciu KV rizika (10, 11), veľmi nízka. Takto stanovené cieľové hodnoty cholesterolu dosahuje len asi 10 % veľmi vysokorizikových a 23 % vysokorizikových pacientov liečených statínmi, čo je výrazne menej aj v porovnaní s už i tak veľmi neuspokojivými výsledkami podobného prieskumu vykonaného v USA, kde úspešnosť liečby predstavovala len 18, respektíve 37 % (7). O kritickej situácii na Slovensku svedčí aj skutočnosť, že vyše 70 % týchto vysoko a veľmi vysoko rizikových pacientov liečených statínmi nedosahuje dokonca ani veľmi „mäkké“ cieľové hodnoty cholesterolu ( $T-C \leq 5,5$  mmol/l), určené pacientom s nízkym kardiovaskulárnym rizikom (prítomnosť  $\leq 1$  rizikového faktora). Situácia je neuspokojivá aj v ďalších európskych krajinách, kde sa úspešnosť liečby v závislosti od použitej metodiky a kritérií pohybuje od 2 % do 70 % (8, 14).

Výsledky vyhodnotenia údajov o druhu a použitých denných dávkach statínov poukazujú na najvýznamnejšie príčiny neuspokojivej situácie v dosahovaní tak potrebných cieľových hodnôt cholesterolu. Priemerné denné dávky najčastejšie používaných statínov na úrovni 1/4 (simvastatín), respektíve 1/5 (atorvastatín) maximálne možnej dávky a len necelých 10 % pacientov liečených maximálnou dávkou statínov nasvedčujú tomu, že výrazné poddávkovanie použitých statínov je hlavnou príčinou ich nízkej hypolipidemickej účinnosti. U väčšiny pacientov je zanedbaná titrácia (zvyšovanie) dávky, ktorú je potrebné podľa štandardných odporúčaní vykonať po 4–6 týždňoch od nasadenia poslednej, nedostatočne účinnej dávky. Dôkazom tohto tvrdenia je skutočnosť, že používané nedostatočne účinné dávky statínov dostávali pacienti bez zmeny 12 a viac týždňov.

Predložené výsledky projektu poukazujú na reálny, veľmi neuspokojivý stav v statínovej liečbe rizikových pacientov na Slovensku. Dôvodov, ktoré vedú lekárov k nedostatočnému využívaniu terapeutického potenciálu statínov, môže byť viac:

- a) neznalosť, nedostatočná informovanosť alebo nesúhlas s aktuálne platnými odporúčaniami. Pri súčasnej úrovni poznatkov a vysokej dostupnosti medzinárodných i domácich odborných materiálov, sa takýto dôvod zdá byť skôr výnimkou a predstavuje závažné pochybenie lekára
- b) neopodstatnené obavy pred možnými závažnými vedľajšími nežiaducimi účinkami, ktoré sú neraz nespráv-

ne a neobjektívne prezentované aj v odbornej literatúre. Statíny reálne predstavujú veľmi bezpečnú liekovú skupinu, ktorej používanie v súlade so všetkými indikáciami, kontraindikáciami a správnou metódou podávania, je veľmi bezpečné (15–17)

- c) výrazný tlak (priamy, či nepriamy) na znižovanie preskripcie od inštitúcií, ktoré zabezpečujú financovanie farmakoterapie. Jeho dôvodom je najmä nedostatok finančných prostriedkov. Tento faktor predstavuje s veľkou pravdepodobnosťou najzávažnejšiu a najčastejšiu príčinu nedostatočnej liečby hypercholesterolemie u rizikových pacientov (18, 19).

## Záver

Nedostatočná liečba hypercholesterolemie prináša so sebou závažné negatívne zdravotné dôsledky. Situácia je paradoxná, keďže priamo v odporúčaní je uvedených viac možností, ako výrazne zvýšiť podiel účinne liečených pacientov. Vstupná hodnota cholesterolu a poznatky o rozdielnej účinnosti jednotlivých statínov umožňujú odhadnúť, ktorý z dostupných statínov má dostatočný potenciál na zabezpečenie dosiahnutia zodpovedajúcej cieľovej hodnoty cholesterolu (20–22). V prípade nedostatočného účinku je potrebné dávky použitého statínu zvýšiť až na ich odporúčané (povolené) maximum. Každé zdvojnásobenie dávky statínu spôsobuje v priemere pokles cholesterolu o ďalších 5 % (23). Ak sa cieľová hodnota cholesterolu nedosiahne ani pri maximálnom dávkovaní, statín možno zameniť za účinnejší, pričom podávaním v súčasnosti najúčinnejších statínov (atorvastatín, respektíve ešte účinnejší rosuvastatín) možno dosiahnuť cieľovú hodnotu cholesterolu u vyše troch štvrtín liečených pacientov (24). Kombinácia statínu s fibrátom alebo selektívnym inhibítorom cholesterolu z čreva predstavuje ďalšiu alternatívu zvýšenia účinnosti hypolipidemickej liečby u zostávajúcej, nedostatočne liečenej podskupiny pacientov. Tento prístup vyžaduje ďalšie zvyšovanie priamych nákladov do farmakoterapie, ktoré sa však mnohonásobne vrátia zlepšením zdravotného stavu populácie, ktorý sa v strednom a dlhodobom časovom horizonte prejaví znížením finančných nákladov používaných na kompenzáciu súvisiacich zdravotných, sociálnych a ekonomických problémov. Na zabezpečení dostatku finančných prostriedkov a ich racionálnom využívaní sa musia podieľať všetci zodpovední, vrátane odbornej verejnosti a pacientov (18, 19).

---

---

## Literatúra

1. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen, et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. *Eur Hypertens J* 2003;24:1601–1610.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
4. Rašlová K, Filipová S, Mikeš Z, et al. Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií u dospelých „Lipidový konsenzus – 2“. *Interná Med* 2003;3:10–18.
5. Sueta CA, Massing MW, Chowdhury M, et al. Undertreatment of hyperlipidemia in patients with coronary artery disease and heart failure. *J Card Fail* 2003;9:36–41.
6. Sueta CA, Chowdhury M, Boccuzzi SJ, et al. Analysis of the degree of undertreatment of hyperlipidemia and congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:1303–1307.
7. Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459–467.
8. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drugs therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur Heart J* 2001;22:554–572.
9. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients. The treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864–1870.
10. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus „Usual“ care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220–228.
11. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772–1779.
12. Opatrenie MZ SR číslo: M/5649/2003 zo 6. novembra 2003, ktorým sa vydáva zoznam liečiv a liekov uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe zdravotného poistenia. *Vestník MZ SR*, 15. november 2003.
13. Opatrenie MZ SR číslo: OPL 0205-15266/2005-SL, ktorým sa vydáva zoznam liečiv a liekov uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe zdravotného poistenia. *Vestník MZ SR*, 30. jún 2005.
14. Ruof J, Klein G, März W, et al. Lipid-lowering medication for secondary prevention of coronary heart disease in German outpatient population: the gap between treatment guidelines and real life treatment patterns. *Prev Med* 2002;35:48–53.
15. Pasternak RC, Smith Sc, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024–1028.
16. Evans M. Statin safety in perspective – maximising the risk:benefit. *Br J Cardiol* 2004;11:449–454.
17. Gajdoš M. Statíny – bezpečná alebo nebezpečná liečba? *JAMA-CS Výber* 2005;4:268–269.
18. Mitka M. Expanding statin use to help more at risk-patients is causing financial heartburn. *JAMA* 2003;290:2243–2245.
19. Gajdoš M. Medicínsky prínos a stúpajúce finančné náklady statínovej terapie – je možné nájsť konsenzus? *JAMA-CS Výber* 2004;2:133–134.
20. Jones PH, Kafonek S, Lourora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582–587.
21. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;152–160.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
23. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997;80:106–107.
24. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147:705–713.

---

\* Projekt sponzorovala farmaceutická firma AstraZeneca AB, o.z.