

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE**



**Diplomová práce**

**Stárnutí populace a vybrané aspekty racionality lékové preskripce statinů ve stáří (II.)**

**Ageing of the population and selected aspects of the rationality of drug prescribing  
of statins in older age (II.)**

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

## Prohlášení

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného či stejného titulu.

V Hradci Králové 05.09.2021

Martina Pekařová

## **Poděkování**

Ráda bych tímto poděkovala své vedoucí diplomové práce doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D. za trpělivost, odbornou pomoc, cenné rady a všechny svůj čas, který mi během vypracování mé diplomové práce věnovala. Mé poděkování patří též RNDr. Jindře Reissigové, Ph.D. za trpělivost a pomoc při zpracování statistických analýz. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Petře Šandové za odbornou pomoc a možnost sběru dat v lékárně. A v neposlední řadě velké díky patří i mému příteli a rodině za podporu během celého studia a psaní této diplomové práce.

## ABSTRAKT

**ÚVOD:** V geriatrické populaci obsazují první místo v nemocnosti a úmrtnosti kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy. Pozitivní ovlivnění kardiovaskulární morbidity může obecně snížit celkovou nemocnost, polymorbiditu, polyfarmakoterapii a prodloužit život starších nemocných ve vyšší kvalitě. Mnohdy v nastavené léčbě ATS kardiovaskulárních onemocnění ve stáří chybí statiny či jsou nedostatečně dávkovány, jak v primární, tak v sekundární prevenci. K hlavním cílům diplomové práce patřila analýza racionality preskripce statinů v českém souboru seniorů, který byl vyšetřen v projektu EuroAgeism H2020 ve třech prostředích zdravotní péče (akutní, ambulantní a lékárenské péči). Cílem bylo popsat různé aspekty racionální/neracionální léčby statiny u pacientů starších 65 let (volbu léčiv, lékových kombinací, dávkování, načasování léčby, indikace dle míry KVS rizika seniorů a indikace za přítomnosti některých rizikových faktorů/rizikových komplikací léčby).

**METODIKA:** Data byla sbírána dotazníkovou metodou v letech 2018-2021 v rámci projektu EuroAgeism H2020 u seniorů ve věku 65 let a více ve třech prostředích zdravotní péče. V každém prostředí bylo vyšetřeno v minimálně 3 větších regionálně odlišných zdravotnických zařízeních přibližně 150 seniorů. Celkem bylo zařazeno 1602 seniorů, z toho 563 seniorů z ambulantní, 589 z akutní a 450 z lékárenské péče. Senioři byli vyšetřeni prospektivně, s pomocí dotazníku komplexního geriatrického vyšetření (z angl. CGA „Comprehensive Geriatric Assessment“), který se skládal ze sekcí týkajících se sociodemografických charakteristik, životního stylu a nutričního stavu seniorů, funkčního stavu, zdravotního stavu a využití zdravotních služeb pacientem, diagnóz nemocného, geriatrických symptomů a syndromů, komplexních údajů o medikaci a laboratorní vyšetření pacienta. Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK a zařazení byli všichni pacienti od začátku sledování splňující zařazovací kritéria (senioři bez významné vady řeči nebo sluchu, bez těžké kognitivní poruchy, mimo seniorů v terminálním stadiu onemocnění a mimo nemocných v intenzivní péči). Zařazení do studie byli pouze pacienti, kteří podepsali informovaný souhlas. Údaje byly analyzovány ve srovnání s doporučeními pro racionální léčbu statiny v postupech ESC/EAS (z angl. „European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society“) a s pomocí kritérií uvedených pro statinovou léčbu ve START 2015 kritériích.

**VÝSLEDKY:** Průměrný věk seniorů byl 77,8 let +/-7,6 SD a medián věku 77,7 let. Zastoupení žen bylo 66,0 %. Polyfarmakoterapie 5-9 léků se vyskytovala u 43,1 % a 10+ léků u 26,2 % seniorů. Polymorbidita 1-4 onemocnění byla zjištěna u 36,7 % a 5-9 onemocnění u 49,5 %. 21,2 % pacientů bylo ve středně vysokém kardiovaskulárním riziku a 8,0 % bylo léčeno statiny. Ve vysokém kardiovaskulárním riziku bylo 21,9 % a 46,2 % bylo léčeno statiny a ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku bylo zjištěno 52,1 % a 41,7 % seniorů léčených statiny. Celkem bylo 510 uživatelů statinů, převážně v monoterapii (97,8 %), kombinace byly použity minimálně. Nejčastěji užívaným statinem byl v celkovém souboru i ve všech typech péči atorvastatin (65,5 %), dále

rosuvastatin a simvastatin, výjimečně byl předepisován fluvastatin (1,0 %). Kombinace statinů s jinými hypolipidemiky (nejčastěji ezetimib a fibráty) byla zjištěna pouze u malého procenta pacientů (0,6 % a 0,7 %). Nejčastěji byl atorvastatin i simvastatin užíván dávce 20mg, u rosuvastatinu 10 mg. 2,4 % pacientů užívalo statiny v nevhodnou dobu. S rostoucím kardiovaskulárním rizikem by měla růst i aplikovaná denní dávka statinu, což nebylo prokázáno. Málo časté byly indikace statinů u rizikových nemocných (u nemocných s rizikem myopatií, hepatopatií, při renálním a hepatálním selhávání, při hypotyreóze, dehydrataci, inkontinenci apod.).

**ZÁVĚR:** V této diplomové práci bylo zjištěno, že pacienti v sekundární prevenci nebyly léčeni dostatečnými dávkami statinů či dokonce nebyli léčeni vůbec. Nedostatečně byla indikována i primární prevence statiny u nemocných, kde bylo užití těchto léčiv žádoucí. V některých případech došlo k nevhodnému užití během dne, u 1/3 byla vyšetřením zaznamenána non-adherence a velmi málo byly užívány hypolipidemické komplikace. Racionalita léčby statiny ve stáří vyžaduje vyšší pozornost, pravidelné monitorování dosahování účinnosti léčby a volbu účinných, ale i bezpečných lékových režimů.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** racionální farmakoterapie, senioři, statiny, kardiovaskulární riziko, indikace, dávkování, nežádoucí komplikace



Tento projekt získal financování z výzkumného a inovačního programu Únie Horizon 2020 na podkladě grantové dohody Marie Skłodowska-Curie číslo 76463

**PODPORA:** Tento projekt získal financování z výzkumného a inovačního programu Evropské Únie EuroAgeism H2020 na podkladě grantové dohody Marie Skłodowska-Curie číslo MSCF-ITN-764632 spolu s dalšími granty výzkumné skupiny pod názvem „Stárnutí, polyfarmacie a změny terapeutické hodnoty léčiv u lidí ve starším věku (vedoucí: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.), projekt NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18.\_069/0010046, vědecký program Evropské komise Progress Q42 na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Česká republika (výzkumná skupina „Stárnutí, polyfarmacie a změny terapeutické hodnoty léčiv u lidí ve starším věku), projekt START/MED/093 EN.02.2.69/0.0/0.0./19\_073/0016935, SVV program 260 551 a ICARE4 OLD H2020 projekt ID: 965341

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** In the geriatric population, cardiovascular diseases based on atherosclerosis rank first place in morbidity and mortality. A positive effect on cardiovascular morbidity can generally reduce overall morbidity, polymorbidity, polypharmacotherapy, and prolong the quality of life of older patients. Statins are often underprescribed in the treatment of ACS heart disease in older age or are underdosed in both primary and secondary prevention.

The main goals of the diploma thesis was to analyze the rationality of statin prescription in the Czech population of seniors, assessed in the EuroAgeism H2020 project in three different health care settings (acute, outpatient and community pharmacy settings of health care). The aim was to describe various aspects of rational / irrational statine therapy in patients older than 65 years (choice of drugs, drug combinations, dosing timing, indications according to the degree of CVS risk in seniors, and indications in the presence of some risk factors / risk complications of the statine therapy).

**METHODOLOGY:** Data were collected using a questionnaire method in the years 2018-2021 in the EUROAGEISM H2020 project in seniors aged 65 and over in three different care settings. In each environment, about 150 seniors were assessed. A total of 1602 seniors were included, of which 563 were outpatients, 589 from acute care and 450 from community pharmacy practices. The seniors were assessed prospectively, using the CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) methods, which consisted of sections on sociodemographic characteristics, lifestyle and nutritional status of seniors, functional status, health status, and utilization of health services. Patient diagnoses, geriatric symptoms and syndromes, comprehensive medication data, and results of laboratory tests. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy, Charles University, and included were all patients meeting the inclusion criteria (seniors without significant speech or hearing impairment, and with no severe cognitive impairment, except seniors in end-stage of disease and intensive care patients). Patients who signed informed consent were included in the study. The data were analyzed in comparison with the recommendations for rational statin therapy in the ESC / EAS (European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society) procedures and using the criteria given for statin therapy by the START 2015 criteria.

**RESULTS:** The mean age of seniors was 77,8 years  $\pm$  7,6 SD and the median age was 77,7 years. The representation of women was 66,0 %. Polypharmacotherapy (use of 5-9 drugs) occurred in 43,1 % and 10+ drugs in 26,2 % seniors. Polymorbidity (1-4 diseases) was found in 36,7 % and 5-9 diseases in 49,5 % patients. 21,2 % of patients were at moderate cardiovascular risk and 8,0 % of them were treated with statins. 21,9 % were at high cardiovascular risk and 46,2 % of them were treated with statins. 52,1 % of patients were at very high cardiovascular risk and 41,7 % of them were treated with statins. A total of 510 statin users used mostly monotherapy (97,8 %), combination therapy was used minimally. The most frequently used

statin in the overall group and in all types of care was atorvastatin (65,5 %), followed by rosuvastatin and simvastatin, exceptionally fluvastatin was prescribed (1,0 %). The combination of statins with other hypolipidemic agents (most commonly ezetimib and fibrates) was found in only a small percentage of cases (0,6 % and 0,7 %). The most commonly used were atorvastatin and simvastatin at a dose of 20 mg/day, with rosuvastatin 10 mg/day. 2,4 % of patients took statins in inappropriate timing. With increasing cardiovascular risk, the applied daily dose of a statin should also increase, which has not been demonstrated in our study. Indications of statins were uncommon in patients presenting statine therapy risks (eg. in patients at risk of myopathies, hepatopathies, renal and hepatic failure, hypothyroidism, dehydration and incontinence, etc.).

**CONCLUSION:** In this diploma thesis, it was found that patients in secondary prevention were not treated with sufficient doses of statins or even were not treated at all. Primary statin prevention has also been insufficiently indicated in patients where the use of these drugs has been desired. In some cases, inappropriate timing of statins occurred during the day, 1/3 of statine users showed non-adherence and statins were rarely used in patients with risks for statin complications. The rationality of statin therapy in old age requires higher attention, regular monitoring of efficacy, and the selection of effective as well as safe drug regimens.

**KEY WORDS:** rational pharmacotherapy, seniors, statins, cardiovascular risk, indications, dosage, undesirable complications



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 764632.

**SUPPORT:** Research works on the diploma thesis were supported by projects solved by collaborative research group entitled "Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic value of Drugs in the AgeD" (chair: Assoc. Prof. Fialová), namely the European Union EuroAgeism H2020 project financed by the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No: MSCF-ITN-764632, by project Inomed NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, supported by the European Commission, Progress Q42 scientific program at the Faculty of Pharmacy, Charles University, Czech Republic (research group "Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic value of Drugs in the AgeD"), by START/MED/093CZ.02.2.69/0.0/0.0/19\_073/0016935, SVV 260551 and I-CARE4OLD H2020 -965341 project.

## Obsah

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1       | ÚVOD.....   | 13 |
| 2       | CÍLE PRÁCE .....  | 15 |
| 3       | TEORETICKÁ ČÁST .....   | 16 |
| 3.1     | Stárnutí populace.....  | 16 |
| 3.2     | Polymorbidita a polyfarmakoterapie ve stáří .....                             | 17 |
| 3.3     | Základní farmakologické změny ve stáří .....                                  | 18 |
| 3.3.1   | Základní změny farmakokinetiky ve stáří.....                                  | 18 |
| 3.3.2   | Základní změny farmakodynamiky ve stáří.....                                  | 20 |
| 3.3.3   | Další fyziologické změny a změny homeostázy ve stáří.....                     | 20 |
| 3.4     | Další faktory komplikující racionální geriatrickou farmakoterapii.....        | 21 |
| 3.5     | Základní aspekty racionality geriatrické farmakoterapie.....                  | 22 |
| 3.6     | Racionální preskripce inhibitorů HMG-CoA reductázy v geriatrii .....          | 25 |
| 3.6.1   | Vlastnosti a mechanismus účinku inhibitorů HMG-CoA reductázy .....            | 29 |
| 3.6.2   | Přínos a postavení statinů v geriatrii.....                                   | 31 |
| 3.6.3   | Role statinů při ateroskleróze .....  | 34 |
| 3.6.4   | Hlavní indikace statinů ve stáří .....  | 35 |
| 3.6.4.1 | Primární prevence.....  | 35 |
| 3.6.4.2 | Sekundární prevence.....  | 36 |
| 3.6.5   | Specifické indikace statinů u pacientů s nekardiovaskulárními komorbiditami . | 38 |
| 3.6.5.1 | Léčba statiny u pacientů s chronickým onemocněním ledvin .....                | 38 |
| 3.6.5.2 | Role statinů u DM.....  | 39 |
| 3.6.5.3 | Statiny a kognitivní funkce .....   | 40 |
| 3.6.6   | Kombinace statinů s ostatními hypolipidemiky .....                            | 41 |
| 3.6.6.1 | Fixní kombinace statinů s léčivy z jiných farmakologických skupin .....       | 44 |
| 3.6.7   | Úskalí terapie statinů .....  | 45 |
| 3.6.7.1 | Myopatie .....  | 45 |
| 3.6.7.2 | Hepatotoxicita.....   | 48 |
| 3.6.7.3 | Diabetogenní účinky statinů .....   | 48 |
| 3.6.7.4 | Nefrotoxicita .....   | 49 |
| 3.6.7.5 | Osteoporóza.....  | 49 |
| 3.6.8   | Lékové interakce statinů .....  | 50 |
| 3.6.9   | Léková adherence ke statinové léčbě .....                                     | 51 |
| 4       | Praktická část .....  | 54 |



|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 4.1   | Metodika práce .....   | 54  |
| 4.2   | Výsledky .....   | 57  |
| 4.2.1 | Prevalence užití statinů v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020.....   | 61  |
| 4.2.2 | Indikované dávky statinů ve sledovaném souboru .....   | 65  |
| 4.2.3 | Délka užívání statinů ve sledovaném souboru.....   | 72  |
| 4.2.4 | Stratifikace seniorů dle KVS rizika a indikace statinů v těchto skupinách .....  | 74  |
| 4.2.5 | Užití statinů a současný výskyt rizikových situací/rizikových podmínek pro jejich podávání ve sledovaném souboru ..... | 79  |
| 4.3   | Diskuze .....  | 83  |
| 4.3.1 | Silné stránky a limity studie .....  | 90  |
| 4.4   | Závěr.....   | 90  |
| 5     | Seznam použité literatury .....  | 92  |
| 6     | Seznam tabulek .....   | 101 |
| 7     | Seznam grafů.....  | 101 |

## PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

- ČSÚ – Český statistický úřad
- DM – diabetes mellitus
- inh. HMG-CoA reductázy – inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reductázy
- ICHS – ischemická choroba srdeční
- IM – infarkt myokardu
- AP – angina pectoris
- CMP – cévní mozková příhoda
- TIA – tranzitorní ischemická ataka
- ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
- ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
- CHKS – chronický koronární syndrom
- SS – srdeční selhání
- OH – ortostatická hypotenze
- CHSS – chronické srdeční selhání
- CKD – chronické onemocnění ledvin (z angl. chronic kidney disease)
- HeFH – heterozygotní familiární hypercholesterolemie
- RA – revmatoidní artritida
- PCI – perkutánní koronární intervence (z angl. percutaneous coronary intervention)
- HLP/DLP – hyperlipoproteinémie/dyslipidémie
- AH – arteriální hypertenze
- MS – metabolický syndrom
- BMI – body mass index
- NÚ – nežádoucí účinky
- DDD – doporučená denní dávka
- TG – triglyceridy
- KVS – kardiovaskulární
- CNS – centrální nervový systém
- IS – imunitní systém

- TSH – thyreotropin
- LI – lékové interakce
- TC – celkový cholesterol
- RF – rizikový faktor
- WHO – World Health Organization
- PCSK9 – z angl. proprotein convertase subtilisin/kexin 9
- CYP450 – cytochrom P450
- DD – denní dávka
- TK – tlak krve
- BB – betablokátor
- tbl – tableta
  
- FEV1 – z angl. forced expiratory volume per 1 second, usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1 sekundu
- LDL – z angl. low density lipoprotein-lipoprotein s nízkou hustotou
- HDL – z angl. high density lipoprotein-lipoprotein s vysokou hustotou
- CK – kreatinkináza (z angl. creatin kinas)is)
- ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv
- ALT – alaninaminotransferáza
- AST – aspartátaminotransferáza
- GGT – gama-glutamyltransferáza
- OATP1B1 – transportní polypeptid organických aniontů 1B1
- GPP – geranyl pyrofosfát
- SÚKL – státní ústav kontroly léčiv
- FPP – farnesyl pyrofosfát
- CoQ10 – koenzym Q10
- PPAR alfa/gama – z angl. peroxisome proliferator-activated receptor
- ESC/EAS – z angl. European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society
- SPARCL – (z angl. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

- JUPITER – Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin
- NICE – National Institute for health and Clinical Excellence
- TNT – Treat to New Targets
- HPS – Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin
- PROSPER – Pravastatin in elderly individuals at risk of cardiovascular disease
- EUROASPIRE – European action on secondary prevention by intervention to reduce events
- CTT – Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration
- HOPE-3 – Heart outcomes prevention evaluation-3
- SAGE – Study Assessing goals in the elderly
- SHARP – Study of heart and renal protection
- KDIGO – Guidelines kidney disease improving global outcomes
- CARDS – Collaborative atorvastatin diabetes study
- AHA/ACC – American heart association /american college of cardiology
- STAREE – Statin therapy for reducing events in the elderly
- ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
- IMPROVE IT – Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial
- MRS-ROZE – Multicenter randomized study of rosuvastatin and ezetimibe
- VLDL – very low density lipoprotein
- FOURIER – Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk
- FIELD – Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes
- SAFARI – Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia
- ASCOT-LLA – The anglo-scandinavian cardiovascular outcomes trial- lipid lowering arm

# 1 ÚVOD

V důsledku demografického stárnutí populace se významně zvyšuje procentuální zastoupení seniorů v populaci, a to ve všech zemích světa. I když je tento trend úspěchem moderní medicíny, tak pro prodlužující se střední délku života obyvatel spolu s větší šancí na delší život, existují i negativní dopady stárnutí. S rostoucím zastoupením seniorů se zvyšuje i prevalence polymorbidity, polyfarmakoterapie a stařecké křehkosti v populaci. Současně se zvyšuje spotřeba zdravotní péče a související náklady pro tuto péči, které jsou významnou zátěží pro celou společnost. Zdravotní péče u geriatrických pacientů navíc vyžaduje specifický přístup a s ohledem na nižší zájem zdravotnických pracovníků o geriatrii a gerontologii, je tento specifický přístup často podceňován, jak v akutní, ambulantní, tak i v následné a dlouhodobé péči. S tím souvisí také mnohdy nevhodně poskytovaná péče a v oblasti farmakoterapie riziko neracionálního předepisování a podávání léků.

Při užití léků u seniorů dochází velmi často k nevhodné preskripci, volbě rizikových lékových režimů, které vedou ke klinicky významným interakcím, nevhodnému dávkování, monitorování léčby apod. (1) Častými problémy v lékové preskripci ve stáří jsou zejména tzv. „underprescribing“, tedy „nedostatečné předepisování léků“, kdy nejsou předepisovány léky prokazatelně přínosné, dále „overprescribing“ (nadměrně předepisovaná léčiva) a „inappropriate geriatric prescribing“, tedy předepisování léčiv/lékových postupů nevhodných s ohledem na změny provázející stárnutí. Velmi často se u starších pacientů setkáváme s již zmiňovanou polyfarmakoterapií a komplikovanými lékovými režimy. (1) Polyfarmakoterapie poskytuje větší prostor pro chyby jako jsou např. nevhodné užívání léků ze strany pacienta nebo naopak ze strany lékaře nedostatečná kontrola užívaných léků, nevhodná preskripce, indikace, dávkování, nevhodné lékové kombinace apod.

U starších osob je současně třeba před terapií vždy posoudit i celkový zdravotní a funkční stav pacienta, a to s pomocí tzv. komplexního geriatrického hodnocení, které zahrnuje zhodnocení celkové nemocnosti, zdatnosti a soběstačnosti, hodnocení geriatrických symptomů a syndromů (např. poruch mobility, stability, pádů, malnutrice, inkontinence, kognitivních a afektivních poruch nebo sensorických poruch). Na základě komplexního geriatrického zhodnocení se rozdělí pacienti na přiměřeně zdatné, křehké a se zdravotním postižením (disabilita, omezená soběstačnost) a jsou stanoveny specifické geriatrické problémy, symptomy, syndromy a individuální plán péče. Zhoršená adherence pacienta k farmakoterapii a jiná odpověď na léčbu může být spojena i s omezenou soběstačností, poruchami paměti, myšlení, zraku, se zhoršenou mobilitou a zhoršenou jemnou motorikou apod.

Podstatnou součástí péče o seniora je individuální postup při výběru farmakoterapie pro pacienta. Cílem je zajistit racionální preskripci léčiv a snížit předepisování rizikových lékových

postupů. Neocenitelnou součástí zdravotní péče o pacienta je spolupráce s klinickým farmaceutem, který napomáhá při terapii u geriatrických pacientů optimálně nastavit či se alespoň přiblížit k určitému optimu farmakoterapie i s ohledem na častou polymorbiditu seniorů. (1) Lidé vyššího věku mají pozměněnou odpověď na léčbu vlivem odlišné farmakodynamiky a farmakokinetiky léčiv. Změny organismu ve stáří mohou být také častou příčinou nežádoucích účinků léčiv, jejichž výskyt je u geriatrických pacientů více než dvojnásobný oproti mladším věkovým skupinám. Se změnami ve stáří souvisí i zvýšené riziko lékových interakcí. S věkem rostou rizikové faktory pro vznik nežádoucích účinků, kterými jsou často i geriatrické symptomy a syndromy (viz výše), současný výskyt několika onemocnění, vysoký počet užívaných léků, non-adherence k léčbě, fyziologické, patologické a farmakologické změny v organismu. S ohledem na tato rizika se v geriatrické praxi postupuje spíše cestou jednoduché a účinné preskripce, s minimem léčivých přípravků a co nejnižšími, ale stále účinnými dávkami užívaných léků (tzv. pravidlo „start low, go slow“, „začíněj nízkou dávkou a navyšuj ji pomalu“). (1,2)

Nejčastěji jsou osoby vyššího věku postihovány kardiovaskulárními příhodami aterosklerotického původu, onemocněními pohybového aparátu (artróza či osteoporóza), endokrinními a metabolickými poruchami (diabetes mellitus (DM) II. typu, poruchami štítné žlázy). Je častý výskyt i gastrointestinálních a urogenitálních onemocnění a nádorových onemocnění (mj. i s ohledem na nižší funkčnost imunitního systému). Kardiovaskulární (KVS) onemocnění se nacházejí na prvních příčkách žebříčku morbidity a mortality ve stáří. (3) Z racionálně nastavené léčby KVS onemocnění profituje nejvíce geriatrická skupina osob, i když na druhou stranu, jak bylo řečeno, jsou senioři také citlivější k riziku výskytu nežádoucích účinků. Jelikož se u KVS léčiv z větší míry jedná o preventivní léčiva, je nutné před jejich indikací zhodnotit očekávanou délku přežití, přítomnost rizik farmakoterapie a celkový přínos a riziko podávané léčby. Trpí-li pacient závažným stupněm seniorské křehkosti a disability, je užívání např. statinů v primární prevenci považováno spíše za rizikové.

Léčba statiny s sebou přináší nezpochybnitelný přínos a jedná se o léky s vysokou prioritou u pacientů s očekávaným přežitím více jak 5 let. Jejich hlavním cílem je ovlivnit prognózu pacienta, zlepšit kvalitu života a snížit riziko aterotrombotických cévních příhod. Existuje řada přesvědčivých studií o tom, že senioři s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze mají přínos ze statinové léčby. Co se týče důkazů v oblasti primární prevence, tak příliš přesvědčivá data k dispozici nejsou. Čtyři významné odborné společnosti „The American Heart Association /American College of Cardiology“ (AHA/ACC), „National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE), „Canadian Cardiovascular Society“ (CCS) a „European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society“ (ECS/EAS) se v rámci doporučení terapie statiny v primární prevenci liší. Existují i důkazy týkající se seniorů, kteří netrpí manifestním kardiovaskulárním onemocněním (primární prevence) a kde užívání statinů přineslo určitý přínos i pro tyto pacienty. Vliv na zdravotní stav má z významné části i nevhodná preskripce. Neadekvátní preskripce způsobené nežádoucími účinky mohou vést nejen ke zhoršení zdravotního stavu,

ale i k hospitalizaci pacienta. Aby bylo těmto skutečnostem předcházeno, vznikly screeningové nástroje „Screening Tool of Older Person’s Prescriptions – Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment“ (STOPP-START), které slouží k posouzení vhodnosti a účelnosti preskripce ve stáří. Mnohem méně se v praxi myslí na preskripční chybu, kdy se starším pacientům nepředepisují léčiva, která by pro ně byla potenciálně prospěšná (START kritéria). V těchto kritériích nalezneme i zmiňovanou skupinu léčiv, statiny, a varování týkající se klinických situací, při kterých jsou tato léčiva nejčastěji podužívána. (1,4) „Underprescribing“ se velmi často týká i nedostatečné lékové preskripce statinů u seniorů s předpokládanou dlouhou délkou dožití a diagnostikovanou poruchou lipidového metabolismu. (2)

Tato diplomová práce se věnuje racionální preskripci u lékové skupiny statinů, a to právě díky stále se zvyšující četnosti uživatelů statinů u starších pacientů. Jak již bylo řečeno, senioři jsou nejčastěji postihováni kardiovaskulárními onemocněními na aterosklerotickém podkladě. A právě tato skupina hypolipidemik (statiny), což bylo dokázáno díky výsledkům mnoha studií, vede k významnému poklesu srdečních a cévních mozkových příhod zejména u osob s aterosklerotickým onemocněním v anamnéze v důsledku sekundární prevence.

## 2 CÍLE PRÁCE

Diplomová práce byla zpracována jako součást výstupů projektu EuroAgeism H2020 (ESR7 projekt) a zaměřovala se pouze na osoby ve věkovém rozmezí 65 let a starší, vyšetřené v rámci tohoto projektu v České republice ve třech prostředích zdravotní péče – akutní, ambulantní a v lékárenské zdravotní péči. Diplomová práce představuje podrobný materiál shrnující racionální principy užití statinů ve stáří, dosud známé literární údaje publikované na toto téma i současný stav racionální preskripce statinů v české populaci seniorů v různých prostředích zdravotní péče.

Cíle diplomové práce zahrnovaly:

V Teoretické části

- popis procesů a změn, které probíhají v lidském organismu v souvislosti s procesy stárnutí
- popis vhodných a nevhodných indikací statinů (v primární, sekundární a terciární prevenci), včetně volby dávek, kombinací hypolipidemik a délky jejich podávání léčby
- popis rizik statinové léčby, zejména nežádoucích účinků, kontraindikací a klinicky významných interakcí

V Praktické části

- zhodnocení vhodných a nevhodných indikací statinů u seniorů při zohlednění velikosti KVS rizika pacientů (a to v celkovém souboru i v jednotlivých typech péčí, tj. v lékárenské, ambulantní a akutní péči). Analýzy byly provedeny na souboru více jak 1600 seniorů prospektivně vyšetřených v projektu EuroAgeism H2020
- zhodnocení racionality dávkování, frekvence dávkování a délky užití statinové léčby ve stáří ve sledovaném souboru celkem i ve všech třech typech zdravotní péče
- zhodnocení rizikových faktorů při užití statinů (užití statinů za podmínek, které mohou znamenat relativní nebo absolutní KI podávání statinů) a frekvence užití rizikových kombinací s potenciálně interagujícími léky

## 3 TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 Stárnutí populace

Populace seniorů v posledních desetiletích neustále narůstá nejen v rozvinutých, ale i rozvojových zemích, spolu s prodlužující se délkou života a stagnující nebo snižující se porodností. Jelikož ve stáří se objevuje více zdravotních problémů, z nichž řada má sklon k chronickému průběhu, je stárnutí populace i závažnou otázkou zdravotně – sociální a ekonomickou pro budoucí nastavení zdravotnických systémů. (5)

Podle Českého statistického úřadu (ČSÚ) činil v České republice v roce 2016 podíl seniorů v celkové populaci 18,3 %, v roce 2017 19,2 %, v roce 2019 dále vzrostl o 0,6 % a podle demografických odhadů by mohl v roce 2050 vystoupat až na 28,6 %. (5,6) Jedním z ukazatelů stárnutí obyvatelstva a prodlužující se délky života je i tzv. mediánový věk. (7) Podle ČSÚ v roce 2016 nabýval tento ukazatel v České republice hodnoty 41,5 let. Podle statistik z r. 2014 se muži dožívali nižšího věku než ženy (a tento trend dále pokračuje) a procentuální zastoupení žen proto převažuje ve starší části populace. (5)

Demografické statistiky stárnutí a stárnoucí populace souvisí s tím, jaké hranice se pro stáří užívají. Dnes je považován za počátek stáří zpravidla věk 65 let a v 75 letech se mluví o tzv. vlastním stáří, kdy jsou přítomny již významné změny provázející stárnutí organismu. Rozlišujeme také stáří kalendářní, biologické a sociální. Pokud potřebujeme vymezit hranice stáří, tak to lze učinit pouze u stáří kalendářního. Kalendářní hranice stáří jsou však často (a právem) považovány za významně diskriminační. Přesto jejich užití zatím převažuje v řadě oblastí včetně



oblasti výzkumné. Podle kalendářního věku se tedy hranice stáří rozdělují do 3 skupin: 60-74 let – časné stáří (senescence), věk 75-89 let – vlastní stáří (senium) a věk 90 let a více – dlouhověkost (patriarchium). (8, 9, 10) Dále je možné dělit seniory v závislosti na věku kalendářním na následující kategorie seniorů: (10,11)

- 65 až 74 let – mladí senioři
- 75 až 84 let – staří senioři
- 85 let a více – velmi staří senioři

### 3.2 Polymorbidita a polyfarmakoterapie ve stáří

Polymorbiditou je nazýváno více onemocnění (zpravidla chronického průběhu) přítomných u jednoho pacienta. Senioři mohou být i zdraví a nevykazovat polymorbiditu. Polymorbidita ve stáří je však v současné době stále častým jevem. Mnohdy se jedná o kauzální řetězení chorob, kdy jedno onemocnění a jeho špatná kompenzace vyvolá onemocnění jiné, někdy se jedná o nerozpoznané polékové reakce (tzv. preskripční kaskády), které jsou dále chybně léčeny jako nová onemocnění nebo se může jednat o onemocnění bez kauzální souvislosti. Dle různých epidemiologických studií trpí jedním a více onemocněním až 90 % osob nad 75 let a u žen je výskyt polymorbidity v publikovaných studiích zpravidla vyšší než u mužů. (12) Často se vyskytují onemocnění hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění na aterosklerotickém podkladě, DM a další endokrinní onemocnění a onemocnění muskuloskeletárního systému. (13)

Termín polyfarmakoterapie znamená užívání většího počtu léků (v současnosti je definována hranicí 5 a více léčiv) a je častá právě u polymorbidních pacientů. Jedná se o hlavní rizikový faktor polékových komplikací. Průměrný senior užívá 4-6 léčiv a u hospitalizovaných seniorů číslo dosahuje 5-8 léčiv. Polyfarmakoterapie (klasifikována pouze podle počtu léků bez ohledu na racionalitu užití) je často zaměňována s termínem polypragmatie. Polypragmatie znamená, že některé z léčiv jsou předepsány neracionálně, tj. např. zbytečně, užívány velmi dlouhou dobu, užívány v nadměrné dávce či jejich kombinace s jinými podávanými léky je spíše riziková. Mezi nejčastěji předepisovaná léčiva na recept ve stáří patří kardiovaskulární léčiva, analgetika a psychofarmaka. (14) Mimo jiné počet léčiv v epidemiologických studiích ovlivňuje i věk (zpravidla vyšší věk), pohlaví (ženy) nebo některé komorbidity (např. astma bronchiale, KVS onemocnění a psychiatrická onemocnění). (13)

Nadměrné užívání léčiv zvyšuje riziko výskytu lékových interakcí typu lék – lék, lék – nemoc, lék – potravinu, lék – diagnostické výsledky atd. Dále větší počet užívaných léčiv zvyšuje riziko hospitalizace a dalších nemocí. (13) S cílem definovat riziková léčiva u geriatrických nemocných byla vytvořena řada explicitních expertních kritérií zahrnujících léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. Mezi tato kritéria patří např. Beersova kritéria a STOPP/START kritéria atd. (11)

Široce užívanou skupinu léčiv jako jsou statiny však v updatu Beersových kritériích z roku 2019 nenajdeme (i přes např. nejednoznačné a neúplné důkazy v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění u některých geriatrických nemocných). Některé ze studií naopak poukazují na značný prospěch při užití těchto léčiv i v primární prevenci a očekává se, že po dokončení studie „Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly“ (STAREE) dojde k objasnění přínosu a k podání úplných a jednoznačných důkazů o prospěšnosti či nadbytečnosti terapie statiny v primární prevenci. (11) Zatím jsou v kritériích START statiny jmenovány jako léčiva s významným přínosem u pacientů v sekundární prevenci aterosklerotického (ATS) onemocnění při známých koronárních nebo vaskulárních ATS změn. Tato kritéria doporučují u seniorů nasazení statinů v sekundární prevenci při individuálním zvážení přínosu a rizika léčby. (11)

### **3.3 Základní farmakologické změny ve stáří**

Ve stáří dochází ke zhoršování adaptačních mechanismů a orgánových funkcí. Z tohoto důvodu interaguje léčivo se stárnoucím organismem často velmi odlišně, může dojít ke snižování nebo zvyšování odpovědi na léčivo, častěji však dochází zejména k nárůstu nežádoucích účinků léčiv. (14)

Díky různým faktorům, které komplikují farmakoterapii, je nutný individuální přístup ke každému geriatrickému pacientovi. Je třeba individuálně zvažovat polymorbiditu nemocného, dále polyfarmakoterapii, sníženou soběstačnost, non-adherenci či různé obtížné životní situace. Různé faktory mohou měnit terapeutickou hodnotu podávaných léčiv ve stáří. Při znalosti farmakokinetických a farmakodynamických změn během stárnutí organismu a při znalosti dalších faktorů ovlivňujících terapeutickou hodnotu léčiv, je možné snadněji předvídat mnoho polékových komplikací. (14,15)

#### **3.3.1 Základní změny farmakokinetiky ve stáří**

Tato kapitola shrnuje pouze velmi krátce základní změny farmakokinetiky léčiv u seniorů. V průběhu stárnutí organismu dochází k negativnímu ovlivnění absorpce v gastrointestinálním traktu sníženou sekrecí H<sup>+</sup> iontů s poklesem sekrece žaludečních šťáv, zejména kyseliny chlorovodíkové. Tyto změny vedou k hypoaciditě. Dále je absorpce řady léčiv ovlivněna nižším prokrvením splachnické oblasti (o 20-50 % mezi 40. a 80. rokem) a atrofií intestinálního povrchu (snížením absorpční plochy). Dochází i ke zpomalení motility střev a prodloužení doby vyprazdňování žaludku, což může zpomalit nástup účinku řady léčiv. Dle farmakologických studií je v důsledku výše uvedených změn zpomalen zejména nástup účinku u kyselých léčiv (např. nesteroidní antiflogistika, furosemid, H<sub>2</sub>-blokátory). Snížená motilita gastrointestinálního traktu (GIT) může stupňovat riziko obstipace při užití léčiv s anticholinergními účinky (např. antipsychotika,

sedativní antihistaminika či morfin). (15,16) Další změna nastává i v míře vstřebávání. Vlivem nižšího prokrvení se některé léky mohou vstřebávat v menší míře a jiné díky zpomalené motilitě GITu se zase naopak mohou vstřebávat více. Významné jsou i změny kinetiky retardovaných lékových forem. (17)

Změny v distribuci léčiv jsou způsobeny zejména poklesem celkové tělesné tekutiny extracelulární i intracelulární (mezi 20. a 80. rokem až o 15 %) a snížením procentuálního zastoupení svalové hmoty a zvýšením tukové tkáně. V závislosti na těchto změnách se snižuje distribuční objem hydrofilních léčiv, které se distribuují ve vodě, nebo léčiv, která je váží na svalovou tkáň. Je třeba si dávat pozor u hydrofilních léčiv jako je digoxin či některé statiny, kde hrozí předávkování. Velmi často se ve stáří setkáváme i s negativním vlivem dehydratace. Naopak je tomu u lipofilních léčiv, kdy se distribuční objem zvyšuje, hrozí kumulace v tukové tkáni a prodlužuje se jejich biologický poločas eliminace (např. dlouhodobé benzodiazepiny a řada dalších psychofarmak). (15,16)

S procesy stárnutí dále nastává pokles srdečního výdeje (po 30. roce života klesá minutový srdeční výdej zhruba o 1 % za rok). U některých osob je doprovázený zvýšením periferní cévní rezistence a poklesem renální a hepatální rezistence. Do distribuce zasahuje také nižší množství albuminu v krvi. U této farmakologické změny ve stáří hrozí zvýšení volné (účinné) frakce léčivé látky (zejména pokud má léčivo vysokou vazbu na albumin) a významné zvýšení účinku léčiva. Při užití více léčiv, které se váží na albumin, může dojít k rizikovým lékovým interakcím. (14,15)

Na úrovni metabolismu může dojít k atrofii jaterní tkáně a snížení průtoku krve venou portae až o 20-45 %. Dále během stáří klesá aktivita izoformy cytochromu P450 (CYP450), a to CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C9 aj. U seniorů nad 80 let klesá i schopnost glukuronidace. Následkem těchto změn je výrazné snížení metabolizace léčiv při prvním průchodu játry (metoprolol, lovastatin, simvastatin atd.) a zpomalení biotransformace. Léčiva s vysokým „first-pass“ efektem jsou metabolizována o 30-50 % pomaleji. Důsledkem je zvýšení biologické dostupnosti či prodloužení biologického poločasu, což vede k častějším výskytům nežádoucích účinků. Proto se u těchto léčiv doporučuje postupovat dle geriatrického pravidla „start low, go slow“, tj. „začínat nízkou dávkou a navyšovat ji pomalu“. (14,15) V průběhu stáří dochází také ke snížení průtoku krve ledvinami (nad 70 let až o 30-50 %), snižuje se i glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. Tudíž u všech léčiv, které se významně vylučují renálně, může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace. Mezi taková léčiva patří např. digoxin, metotrexát či lithium. (11,15) Renální clearance klesá u seniorů nad 80 let až o 50 %. (17) Jedná-li se o léčiva s úzkým terapeutickým indexem, mohou koncentrace léčiva vzrůst až nad terapeutické rozmezí do toxických hladin. (11,13)

### 3.3.2 Základní změny farmakodynamiky ve stáří

Působení léčiva na cílová místa (zpravidla receptory nebo enzymatické systémy) popisuje farmakodynamika. Citlivost cílových tkání na léčivo je ovlivněna přítomností různých patologií a zároveň množstvím a citlivostí receptorů ve stárnoucím organismu. Zaznamenány byly změny na receptorové úrovni, např. zvýšená citlivost na antikoagulační léčbu v důsledku nižší syntézy koagulačních faktorů (warfarin, heparin) nebo vyšší citlivost k nežádoucím účinkům digoxinu v důsledku vyšší citlivosti sodno-draselné pumpy ve stáří na působení digoxinu. S rostoucím věkem také dochází ke zhoršení řady fyziologických funkcí, jako je např. schopnost vzpráhového postoje, schopnost termoregulace, změny funkce hladkých svalů a odpovědi na hypoxii. Spolu s polymorbiditou vedou tyto změny k častějšímu výskytu nežádoucích účinků léčiv. (14,15)

Jako geriatrické syndromy se označují časté a typické syndromy vyskytující se ve stáří. Patří sem zejména ortostatická hypotenze (OH) a sklon k pádům, inkontinence, kognitivní poruchy včetně demencí, malnutrice, deprese apod. K těmto syndromům mohou vést i některé z léčiv. Například ortostatickou hypotenzi potencuje užívání antihypertenziv ve stáří. (14,15) Ve vyšším věku se také zvyšuje pravděpodobnost anticholinergních nežádoucích účinků jako jsou sucho v ústech, retence moči, zácpa, glaukom s uzavřeným úhlem, tachykardie, stavy zmatečnosti, zhoršení kognitivních funkcí, rozvoj demence, a to vlivem nižší tvorby acetylcholinu a nižší aktivity cílových míst na působení acetylcholinu. (12, 18)

### 3.3.3 Další fyziologické změny a změny homeostázy ve stáří

V kardiovaskulárním systému dochází v důsledku procesů ovlivňujících stárnutí organismu ke snižování elasticity cév a k poklesu prokrvení životně důležitých orgánů i periferních tkání. V srdci dochází k ubývání buněk srdeční svaloviny a kontraktálních buněk, což vede ke snížení poddajnosti myokardu, poklesu srdeční frekvence a tepové frekvence v klidu i při zátěži. Zároveň dochází k vzestupu systolického krevního tlaku. (11,19,20)

Stárnutí souvisí také s významnými změnami v respiračním systému, a to s ochabnutím mezižeberních svalů (tzv. „stařecký hrudník“) a bránice. Tyto změny vedou k poklesu vitální kapacity plic. Další změny se týkají ciliárních buněk na sliznicích respiračního traktu, jejichž počet se snižuje a zhoršuje se jejich pohyblivost, čímž se horší samočistící schopnosti dýchacích cest. K důležitým projevům stáří patří i snížená schopnost vykašlávání oproti střednímu věku. (11,19,20)

Atrofie kostní dřeně vede ke zpomalení tvorby červených krvinek, snížení aktivity leukocytů a jejich nižší schopnosti fagocytózy. Snížená fibrinolytická aktivita krve a vyšší tendence krevních destiček k jejich shlukování neboli agregaci může vést i ke zvýšenému riziku tromboembolie u seniorů. K rychlejší tvorbě sraženin může přispívat i snížená hydratace. Důležitou roli,

zejména v aterosklerotickém procesu, hraje ve stáří často zvýšená hladina celkového cholesterolu a LDL – cholesterolu (z angl. „low-density lipoprotein“). (11,19,20)

Následkem stárnutí se snižuje funkce ledvin a hmotnost ledvin klesá až o 25 % ve srovnání s dospělými pacienty. Vylučování draslíku ledvinami je rovněž sniženo, stejně tak i metabolická přeměna vitamínu D. Zhoršuje se i zpětný návrat sodíku, což vede u starších nemocných k riziku hyponatrémie a k vyššímu riziku dehydratace (v důsledku renálních ztrát vody). Velmi důležité jsou i změny vnímání pocitu žízně (snížení citlivosti), což může vést snadno také k dehydrataci. (11,19,20)

Změny chrupu vlivem stárnutí zhoršují rozměňování potravy. S poruchami polykání může souviset i zhoršená propulze hrtanu s rizikem aspirace potravy, zejm. u velmi starých seniorů. U starších pacientů se projevuje také snížená tvorba slin, pokles tonu horního jícnového svěrače a zhoršené vyprazdňování žaludku. (11,19,20)

S procesy stárnutí se zhoršuje i aktivní transport vápníku, což může přispívat k hypokalcémiím ve stáří a k vyššímu riziku osteoporózy při spolupůsobení i dalších rizikových faktorů (pádů, zlomenin, nižší fyzické aktivity, poklesu pohlavních hormonů atd.). Mezi důležité změny provázející stárnutí patří úbytek kostní denzity v důsledku převahy procesu osteoresorpce nad procesem novotvorby kostní tkáně, zpomalené hojení zlomenin a snížení aktivity chondroblastů s častějšími poruchami kloubní chrupavky a sklonem k osteoartróze. (11,19,20)

Kromě snížené tvorby pohlavních hormonů je v oblasti endokrinního systému u seniorů porušena glukózová tolerance a snižuje se sekrece tyreoidních hormonů. Vyskytuje se velmi často snížená celková výkonnost a zpomalené hojení zlomenin. (11,19,20)

### **3.4 Další faktory komplikující racionální geriatrickou farmakoterapii**

Při výběru léčiv ve stáří je třeba zohledňovat (ve snaze zajistit racionální, tj. účinnou a bezpečnou farmakoterapii) nejen farmakologické, farmakokinetické a farmakodynamické změny provázející stárnutí, ale i interakce mezi spolupodávanými léčivy, polymorbiditou nemocného, změny adaptace organismu, nefarmakologické vlivy (vliv nutriční, fyzické aktivity/inaktivity apod.) a non-adherenci. Při nesprávně nastavené farmakoterapii jsou velmi závažným problémem ve stáří nežádoucí polékové příhody, které jsou příčinou až 1/5 hospitalizací. Více jak 2/3 polékových problémů se obvykle řadí do skupiny „nežádoucí účinků závislých na dávce“, proto k jejich řešení postačuje redukce dávkování. (14,15)

Hlavní detoxikační proces odpovídající za cílovou hladinu, rychlost eliminace a bezpečnost účinné látky je, kromě renální eliminace u většiny léčiv, jejich metabolismus v játrech. Inaktivace účinné látky je regulovaná jaterním metabolismem první fáze přes izoenzymy CYP450

u více jak poloviny běžně předepisovaných léčiv. Těmito izoenzymy je přeměňována řada důležitých léčiv jako jsou např. statiny nebo warfarin. Mnoho hlášených klinicky významných lékových interakcí bylo zapříčiněno tím, že jedno z dvojice léčiv bylo významným substrátem a druhé významným inhibitorem shodné izoformy CYP450. Z toho důvodu je nezbytné posuzovat kombinovaný lékový režim i s ohledem na klinicky významné interakce lék – lék v oblasti jaterní biotransformace.

Změna účinku užívaného léčiva může nastat z různých důvodů, v oblasti interakcí může být účinnost a bezpečnost léčiv měněna různými typy interakcí, a to např.: (14,15)

- interakcemi lék – lék
- interakcemi lék – nemoc
- interakcemi lék – potrava

Dalším aspektem, který významně komplikuje geriatrickou farmakoterapii, je geriatrická non-adherence, tedy míra dodržování předepsaného lékového režimu pacientem ve spolupráci s lékařem. Adherenci můžeme rozdělit na dva typy, a to farmakologickou a sociální. Farmakologická adherence je závislá na počtu užívaných léčiv, jinými slovy tedy s rostoucím počtem podávaných léčiv klesá. Dále je také ovlivněna omezenou soběstačností. Osamělost a nedostatkem financí je ovlivněna naopak sociální adherence.

Non-adherence, tedy nedodržení nastaveného dávkovacího schématu pacientem, může negativně ovlivnit terapeutický účinek léčiva. Čím vyšší počet léčiv pacient užívá, tím větší je riziko non-adherence. S rostoucím počtem léčiv roste i náchylnost k vynechání některého z léčiv, zejména u léků s nepostřehnutelnými účinky, jako je tomu např. u statinů. Nevidí-li pacient bezprostředně po léčbě jakýkoliv terapeutický účinek, je to pro něj také jeden z nejčastějších důvodů pro vynechání léčiva. I tento jev vidáme mnohokrát u pacientů užívající statiny. (13)

Pacienti vyššího věku velmi často při podávání léčiv chybují. Mezi ty nejvíce opakované chyby se řadí zejména vynechání léku, užití léku ve špatné indikaci, změna dávky, času a četnosti užívání nebo užití nepředepsaného léku (tzv. selfmedikace) a unáhlené ukončení lékové terapie. (13, 21)

### **3.5 Základní aspekty racionality geriatrické farmakoterapie**

V případě farmakoterapie je třeba ve stáří zajistit, aby podávaný lékový režim byl co nejbezpečnější, při dosažení potřebné účinnosti, a vynasnažit se o maximální snížení rizika polypragmatie, pokud je možné shodnou účinnost zajistit i nižším počtem léků. Snahou je minimalizovat podávání léků, které by negativně mohly ovlivňovat symptomatologii, nemocnost a úmrtnost seniorů, a naopak volit léčebné strategie (včetně farmakoterapie), které mají na

symptomatologii, nemocnost a úmrtnost pozitivní vliv. Obecně je třeba předpokládat u seniorů vyšší riziko nežádoucích účinků a dalších polékových komplikací, kvůli odlišné reakci stárnoucího organismu na podávanou léčbu. (13,17)

Nelze zapomenout na již zmíněné změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv a nefarmakologické vlivy (nutriční režim, fyzickou aktivitu, alkohol atd.), které mohou tak významně ovlivňovat terapeutickou hodnotu léčiv ve stáří. S ohledem na farmakologické změny ve stáří je vhodné volit léčiva dostatečně účinná, ale terapeuticky bezpečná v různých lékových kombinacích a při nejčastějších klinických situacích (např. občasná dehydratace pacienta, snížené prokrvení životně důležitých orgánů atd.), s předvídatelnou lineární farmakokinetikou. Naopak se snažíme vyvarovat podávání léčiv s nízkým terapeutickým indexem, které vstupují do častých klinicky závažných interakcí, s návykovým potenciálem, s rychlým a silným účinkem první dávky, významně zatěžující renální funkce atd. Pokud se nelze takovému léčivu vyhnout (např. digoxin), je třeba sledovat plazmatické hladiny léčiva, klinický stav a adherenci pacienta, a v případě časných známek nežádoucích účinků, významně individualizovat léčbu. Je vhodné ve stáří vyvarovat se léčivům, které mají zejména u seniorů, významně vyšší riziko nežádoucích komplikací než je jejich předpokládaný přínos nebo jejichž účinnost nebyla v klinických studiích ve stáří prokázána nebo je významně snižena (a opět převažují spíše rizika farmakoterapie). (15)

U seniorů se velmi často v praxi setkáváme s nevhodnou preskripcí léků. Nezřídka se jedná o výsledek působení mnoha faktorů, a to např. nedostačující znalosti lékařů o tom, jak specificky individualizovat léčbu ve stáří, nevhodné mínění o účinnosti a bezpečnosti léčiva na základě zkušeností a evidencí medicíny založené na důkazech (převážně získaných u pacientů středního věku), vlivem tlaku farmaceutických firem nebo dožadování se určitých léčiv nemocnými samotnými, i v důsledku dalších komplikujících faktorů - neznalosti lékařů o tom, jaká léčiva jsou předepisovaná ostatními lékaři, zásahům pacienta do medikace volně prodejnými léky apod. (22)

Nejčastější chyby na úrovni lékové preskripce v indikaci, dávkování a lékových kombinacích jsou rozdělovány do 3 kategorií: „underprescribing“ (neboli nedostatečná léková preskripce), což znamená např. nepředepsání prokazatelně prospěšného léčiva či předepsání dávky, která je k dosažení žádoucího účinku příliš nízká. Jedním z nejčastějších příkladů této chyby je např. nepředepsání statinů při poruše lipidového metabolismu u seniorů s předpokládanou dostatečně dlouhou délkou dožití (déle než 5 let), které nemají významné kontraindikace.

„Overprescribing“ (nadměrná léková preskripce). Jedná se např. o předepsání násobných kombinací léčiv, které jsou zbytečné, o indikaci zbytečných léků, nevhodných duplicit, o podávání dávek zbytečně vysokých s ohledem na křehkost stárnoucího organismu apod. „Overprescribing“ se často týká především léčiv jako jsou např. hypnotika, benzodiazepiny, penxyfylín či nesteroidní antirevmatika. (14)

U seniorů se při léčení často využívá nízkodávkový režim, což znamená podávání nižších dávek seniorům než je definovaná denní dávka (DDD) pro dospělou osobu (obecně  $\frac{1}{2}$  z DDD pro dospělé). Důvodem jsou změny ve farmakokinetice a farmakodynamice léčiv. V častých případech se úvodní nízká dávka časem postupně zvyšuje s využitím pravidla „start low, go slow“, tj. „začíněj nízkou dávkou a navyšuj ji pomalu“. Je snaha dávkování co nejvíce zjednodušit a pacientovi jej vysvětlit a při výdeji léku vždy dávkování zapsat spolu s dalšími důležitými údaji na krabičku/obal léku. (13)

Některé studie rozlišují v užším slova smyslu ještě další kategorii „inappropriate prescribing in geriatrics“, která zahrnuje léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, tj. užití léčiv/lékových postupů rizikových pro stárnoucí organismus bez posuzování individuální účinnosti a bezpečnosti léčiv a monitorování odpovědi na léčbu nebo při užití specifických lékových interakcí, jejichž klinická významnost vystupuje nebo se velmi rizikově zvyšuje právě v důsledku změn provázejících stárnutí (např. kombinace acetylsalicylové kyseliny (ASA, z angl. “acetylsalicylic acid”) a antikoagulancií ve stáří). (13)

Významný faktor v odpovědi na léčbu hraje ve stáří vysoká heterogenita geriatrické populace a je tedy nutné tento faktor brát v úvahu. Neexistuje tzv. „typický senior“, jelikož rychlost procesu stárnutí se liší v důsledku různé rychlosti fyziologických i patologických změn a existují i velké rozdíly mezi jednotlivými pacienty. Z hlediska funkční zdatnosti rozeznáváme seniory: (23)

- Velmi zdatné
- Zdatné (velmi dobrá výkonnost)
- Nezávislé (zvládají běžný život bez pravidelné podpory a péče)
- Křehké (potřebují včasnou, odbornou a pravidelnou péči)
- Závislé (často imobilní, s potřebou systematické zpravidla trvalé péče druhých osob)
- Velmi závislé/velmi křehké seniory
- Umírající (vyžadující kvalitní paliativní péči)

Zhruba 90 % seniorů ve věku 65-74 let užívá léky, u seniorů ve věku 75 a více let je to již téměř 100 % (91-98 %) uživatelů léků. Z rozsáhlých epidemiologických studií vyplývá, že téměř 90 % starších osob ve věku 75 let a více trpí alespoň 1 chronickou nemocí. S rostoucím věkem roste díky přidruženým onemocněním a dalším faktorům také počet užívaných léků a riziko preskripčních chyb. (14)

Racionalita lékové preskripce ve stáří se hodnotí nejčastěji s pomocí tzv. implicitních a explicitních kritérií. Implicitní přístup souvisí s individuálním posouzením veškeré užívané farmakoterapie a komplexním zhodnocením všech klinických a dalších faktorů, které mohou



ovlivňovat terapeutickou hodnotu léčiva a celého lékového režimu. K implicitním hodnocením patří např. „Medication Appropriateness Index“ (MAI) s pomocí kterého klinický farmaceut nebo jiný odborník hodnotí racionalitu léčby v následujících krocích: 1/ vhodnost indikace léčiv, 2/ individuální účinnost, 3/ vhodné dávkování, 4/ vhodnost aplikace, 5/ edukace pacienta, 6/ lékové interakce, 7/ interakce lék – nemoc, 8/ terapeutické duplikace, 9/ vhodnost délky podání a přijatelná cena léku. K explicitním metodám hodnocení racionality lékové preskripce ve stáří se řadí např. STOPP/START či Beersova kritéria. U explicitních kritérií jde o metodu na základě evidencí z menších studií zaměřených na starší pacienty, kdy s pomocí konsenzu multidisciplinárního expertního panelu jsou vytvořena příslušná explicitní kritéria, podle kterých se racionalita hodnotí (např. „nepodávat vysoce anticholinergní léčiva ve stáří“ nebo „je-li nutné, indikovat po co nejkratší dobu“). Explicitní kritéria jsou psaná jako tvrzení. Léky/lékové postupy, které by neměly být předepisovány seniorům, jsou uvedené např. v Beersových kritériích, které jsou pravidelně aktualizované. (24,25) Obdobný význam, jako Beersova kritéria, má pro Evropu screeningový nástroj s vysokou citlivostí, ale nízkou specificitou, nazvaný STOPP/START kritéria. STOPP kritéria uvádějí léčiva a lékové postupy potenciálně nevhodné ve stáří. START kritéria uvádějí na druhou stranu léčiva/lékové postupy, které jsou i u geriatrických nemocných velmi prospěšné, ale nebývají často indikovány. Ve START kritériích je také uvedeno, že významný přínos přináší užívání statinů u pacientů s koronárním a cerebrálním onemocněním nebo s onemocněním periferních cév v anamnéze, kteří nejsou závislí v aktivitách běžného života a jejichž odhadovaná délka přežití je více jak 5 let či preskripce statinů u pacientů s DM a přítomností alespoň jednoho KVS rizikového faktoru (např. arteriální hypertenze (AH), hypercholesterolemie). Jelikož je nutný individuální přístup k pacientům, seniorům, léčba by měla odpovídat prognóze onemocnění, symptomům a syndromům pacienta, ale také přáním a prioritám v léčbě u samotných nemocných. V případě STOPP/START kritérií se tedy nejedná o dogma, kterým je nutno se řídit u všech seniorů. Naopak se jedná pouze o doporučení, které poukazuje na možná rizika a chyby lékové preskripce a musí být vždy posouzeno i s ohledem na priority individualizované léčby. Jelikož STOPP/START kritéria i Beersova kritéria nereflktují zcela podmínky v České republice, byl vytvořen „Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří“, který sjednocuje postupy explicitních kritérií a přizpůsobuje je podmínkám České republiky. (15,24,26)

### **3.6 Racionální preskripce inhibitorů HMG-CoA reductázy v geriatрии**

Populace seniorů je nejčastěji postihována spolu s dalšími již zmiňovanými onemocněními, také kardiovaskulárními nemocemi aterosklerotického původu. Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou mortality a morbidit seniorů, u žen 45 % a u mužů 55 %. Navíc je u této skupiny pacientů pozorována odlišná odpověď na léčbu. Často užívají další léčiva vstupující do rizikových interakcí a je zde přítomná i zhoršená adherence k léčbě z důvodu poklesu kognitivních funkcí. V oblasti kardiovaskulární prevence patří statiny k důležitým lékovým

skupinám hypolipidemik, které jsou indikované i ve stáří. (27) Ve věku 65 let se naděje na dožití odhaduje zhruba na více než 20 let u žen a 17 let u mužů. Avšak starší jedinci mají kratší délku života a více komorbidit, takže by léčba statiny mohla mít méně výhod než u mladších osob. Kvůli tomu je třeba u starších lidí zvažovat výhody a nevýhody statinové léčby a dávkování těchto léků. Přínos ve snížení kardiovaskulárního rizika (cca o 19 %) léčbou s pomocí statinů byl však u osob starších 65 let v rámci sekundární prevence přesvědčivě prokázán. Výhody této léčby se projeví nejdříve po roce léčby. (28)

Zejména u pacientů, kteří mají již v osobní anamnéze prodělané aterosklerotické onemocnění, vede podávání statinů (inhibitorů hydroxymethylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy) k významnému poklesu srdečních a mozkových příhod. Při léčbě statiny je nutné vzít v úvahu očekávanou délku přežití i z hlediska komorbidit a přítomné seniorské křehkosti, jelikož se v případě podávání statinů často jedná o preventivní indikaci. Je-li očekávané přežití vyšší nebo rovno 5 letům, mají statiny v léčbě přínos (pokud nejsou jinak kontraindikované) a řadí se mezi léky s vysokou prioritou. Inhibitory HMG-CoA reduktázy se předepisují jako sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění, k pozitivnímu ovlivnění dyslipidémie, u pacientů s DM II. typu a rizikovými faktory KVS onemocnění, při rodinné anamnéze s předčasnou manifestací aterosklerózy a také s cílem snížit riziko aterotrombotických cévních komplikací a tím prodloužit a zároveň zlepšit kvalitu života. (27, 29) Jelikož statiny ovlivňují nejen morbiditu, ale i mortalitu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, užívají se v primární i sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) a dalších aterosklerotických chorob. Jak bylo již zmíněno, jednou z indikací statinů je hyperlipoproteinémie (či spíše dyslipidémie), jako významný rizikový faktor KVS onemocnění s dalekosáhlými socioekonomickými důsledky. (30)

Před nasazením léčby statiny je potřeba stanovit kardiovaskulární riziko pacienta. Tento parametr je důležitý pro volbu nastavení léčebného režimu, zohledňujícího nejen celkové kardiovaskulární riziko, ale i rizika plynoucí z dyslipidémie. V České republice se k odhadu KVS rizika využívají známé tabulky SCORE. V tabulkách můžeme podle silných rizikových faktorů, ke kterým patří i vyšší věk, vidět, že všechny osoby nad 65 let automaticky spadají do kategorie vysokým kardiovaskulárním rizikem. (33)

Kategorie kardiovaskulárního rizika se dělí na nízké KVS riziko, středně vysoké KVS riziko, vysoké KVS riziko a velmi vysoké KVS riziko. Nízké KVS riziko mají pacienti se SCORE pod 1 % a jednotlivci se SCORE větší nebo rovno 1 a menší 5 % mají středně vysoké KVS riziko. Vysoké KVS riziko (SCORE větší nebo rovno 5 % a větší jak 10 %) mají senioři, osoby s významným zvýšením jednoho izolovaného rizikového faktoru (RF) (triglyceridy (TG) nad 8 mmol/l, LDL-cholesterol nad 4,9 mmol/l nebo krevní tlak (TK) větší nebo rovný 180/110 mm Hg), osoby s familiární hypercholesterolémií bez velkých RF, pacienti s chronickým onemocněním ledvin 2. a 3. stupně a s diabetes mellitus (DM) bez orgánového poškození či dobou trvání DM více jak 10 let nebo dalším RF. Velmi vysoké KVS riziko mají pacienti s potvrzeným aterosklerotickým onemocněním (infarktem myokardu (IM), anginou pectoris (AP), cévní mozkovou příhodou (CMP), tranzitorní

ischemickou atakou (TIA), ischemickou chorobou srdeční (ICHS), ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) a anamnézou revaskularizace), s diabetes mellitus 2. typu s alespoň 3 velkými rizikovými faktory (ke kterým patří např. arteriální hypertenze, dyslipidémie a kouření), diabetes mellitus 1. typu s mikroalbuminurií, pacienti s chronickým onemocněním ledvin 4. a 5. stupně, s familiární hypercholesterolémií, s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a alespoň jedním velkým rizikovým faktorem. Při velmi vysokém KVS riziku hodnota SCORE dosahuje nad 10 %. Tabulka č. 1 shrnuje přehledně všechny kategorie hodnocení kardiovaskulárního rizika (33).

Tabulka č. 1 Hodnocení kardiovaskulárního rizika (upraveno podle citace č.33)

| HODNOCENÍ KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKA |   |
|-----------------------------------|---|
| nízké riziko                      | SCORE < 1%  |
| střední riziko                    | SCORE ≥ 1% až ≤ 5%  |
| vysoké riziko                     | SCORE ≥ 5% až < 10%   |
|                                   | CKD st. 2-3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )                            |
|                                   | familiární hypercholesterolémie bez velkých RF                                |
|                                   | DM II. typu bez orgánového poškození či trvající ≥10 let či s dalším RF       |
|                                   | ↑ izolovaného RF, hl. TC > 8 mmol/l či TK ≥ 180/110 mm Hg, LDL-C > 4,9 mmol/l |
| Velmi vysoké riziko               | SCORE ≥ 10%   |
|                                   | CKD st. 4-5 (GFR < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )                             |
|                                   | DM + orgánové poškození   |
|                                   | + význ. aspoň 3 RF (kouření, AH, dyslipidemie)                                |
|                                   | DM 1. typu s mikroalbuminurií   |
|                                   | familiární hypercholesterolémie s ASKVO a min. 1 velkým RF                    |
|                                   | přítomné KVO -AIM   |
|                                   | -AP   |
|                                   | -akutní koronární syndrom   |
|                                   | -koronární či tepenné revaskularizace   |
|                                   | -CMP  |
|                                   | -TIA  |
|                                   | -periferní cévní onemocnění (např. ICHDK)                                     |
|                                   | -potvrzená ateroskleróza  |

CKD-z angl. „chronic kidney disease“ (chronické renální selhání), GFR-odhadovaná glomerulární filtrace, RF-rizikový faktor, DM-diabetes mellitus, TC-celkový cholesterol, TK-krevní tlak, LDL-C- „low density“ cholesterol, AH-arteriální hypertenze, ASKVO-aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, KVO-kardiovask. onemocnění, AIM-akutní infarkt myokardu, AP-angina pectoris, CMP-cévní mozková příhoda, TIA-tranzitorní ischemická ataka, ICHDK-ischemická choroba dolních končetin

Abychom upřesnili riziko u osob ve středně rizikové kategorii můžeme využít kalciového skóre koronárních tepen, které vyjadřuje množství vápníku v aterosklerotických plátech koronárních tepen, s pomocí multidetektorové počítačové tomografie. (27,32) Dle kategorií

kardiovaskulárního rizika se liší i cílové hodnoty LDL cholesterolu dle doporučení ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií z roku 2019: velmi vysoké KVS riziko (méně jak 1,4 mmol/l a snížení za 3 měsíce o nejméně 50 % hodnot v porovnání s hodnotami před nasazením léčby), vysoké riziko (méně jak 1,8 mmol/l a snížení za 3 měsíce o nejméně 50 % hodnot v porovnání s hodnotami před léčbou), středně vysoké KVS riziko (méně jak 2,6 mmol/l a snížení na nejméně 50 % hodnot před léčbou) a nízké KVS riziko (pod 3,0 mmol/l). Cílové hodnoty celkového cholesterolu jsou u KVS rizika velmi vysokého pod 4,0 mmol/l, vysokého pod 4,5 mmol/l, nízkého až středního KVS rizika pod 5 mmol/l) a cílové hladiny HDL („high – density lipoprotein“) cholesterolu u KVS rizika velmi vysokého (pod 2,2 mmol/l), vysokého pod 2,6 mmol/l a středního pod 3,4 mmol/l. U nízkého KVS rizika se jedná o 3,8 mmol/l. Hladiny HDL cholesterol nad 1 mmol/l u mužů a nad 1,2 mmol/l u žen a TG pod 1,7 mmol/l již nejsou považovány za cílové hodnoty, ale pouze za důležité modulátory KVS rizika pacienta. (33)

Pacienty je potřeba informovat i o nefarmakologické léčbě rizikových faktorů (kouření a obezita). (30) Nefarmakologická léčba představuje významný základ terapie a mezi nefarmakologické intervence patří např. zvýšení pohybové aktivity, optimalizace tělesné hmotnosti, dieta, střídání konzumace alkoholu a léčba závislosti na nikotinu. Principy nefarmakologické léčby by měly být vyzkoušeny a posíleny před nasazením farmakologické léčby. (34)

Důkazy o prospěšnosti užití statinů v primární prevenci poskytla randomizovaná studie „Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin“ (HPS) s osobami trpícími kardiovaskulárními chorobami či diabetes mellitus. Podle výsledků studie měli pacienti ve věku 70-80 let léčeni 40 mg simvastatinu oproti placebo redukci KVS rizika (18 %) podobnou jako mladší pacienti. Studie „Pravastatin in elderly individuals at risk of cardiovascular disease“ (PROSPER) zahrnovala opět osoby ve věkovém rozmezí 70-82 let s vysokým rizikem vaskulární nemoci nebo již trpící těmito problémy (sekundární prevence) či nemocné s vysokým rizikem rozvoje cévních onemocnění (primární prevence) a s hodnotami celkového cholesterolu 4,0-9,0 mmol/l a triglyceridy pod 6,0 mmol/l, kteří byli léčeni 40 mg pravastatinu. Výsledek byl také pozitivní, kdy po 3 letech sledování klesl počet kardiovaskulárních příhod o ¼. Léky, které snížily LDL-cholesterol o více jak 50 %, byly rosuvastatin 20 až 40 mg denně, atorvastatin 40 až 80 mg denně a simvastatin 20 až 80 mg denně. (27, 28) Obě studie se shodly na závěru, že léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy je prospěšná u rizikových pacientů nad 70 let, stejně tak jako u rizikových pacientů středního věku. U soběstačných pacientů vyššího věku užívajících statiny potvrdily dvě recentní studie snížení mortality. Jedna ze studie sledovala 2,5 tisíce pacientů po ICHS a druhá starší pacienty s diabetes mellitus. I když byl prokázán přínos terapie hypolipidemiky, klesla spolu s rostoucí křehkostí pacientů i preskripce statinů. (27) Ačkoliv v sekundární prevenci můžeme postupovat dvěma způsoby, postupným navyšováním dávky do dosažení předepsané cílové hodnoty LDL-cholesterolu či předepsáním nejvyšší možné dávky k rychlému snížení hladin, u seniorů vzhledem k účinnosti i nízkodávkových režimů a k vyššímu riziku myopatií se doporučuje první postup. (30)

Další studie, která se týkala užívání statinů, se jmenovala „European action on secondary prevention by intervention to reeduce events“ (EUROASPIRE), s necelými 1000 pacienty, jejichž průměrný věk byl 65 let a jednalo se o pacienty po prodělaném akutním koronárním syndromu či koronární revaskularizaci. Bylo zjištěno, že 93 % pacientů bylo léčeno statiny, avšak pouze 2,4 % užívalo maximální dávku a cílové hodnoty LDL-cholesterolu (pod 1,8 mmol/l) dosáhlo méně než 25 % nemocných. Mnoho pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční tedy bylo léčeno statiny, avšak doporučené dávkování a adherence k cílové hodnotě LDL-cholesterolu neodpovídala standardům v sekundární prevenci. Jiná studie prokázala, že každý pokles LDL-cholesterolu o 1 mmol/l doprovázel pokles rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 19 %. Přínos léčby z pohledu snížení rizika kardiovaskulární mortality a morbidity rostl s dávkou statinů. Avšak maximalizaci dávky není příliš v oblibě nejen z psychologických důvodů, ale i kvůli obavám z nežádoucích účinků (i přes široký bezpečnostní profil u řady statinů). (30)

Statinová terapie je rozdělena do tří kategorií intenzity: (35)

- vysoká intenzita léčby (snížení LDL-C min. o 50 %) - atorvastatin 40-80 mg denně, rosuvastatin 20-40 mg denně
- střední intenzita léčby (snížení LDL-C o 30-49 %) - atorvastatin 10-20 mg denně, fluvastatin 80 mg/den, lovastatin 40-80 mg/den, rosuvastatin 5-10 mg/den a simvastatin 20-40 mg denně
- nízká intenzita léčby (snížení LDL-C o méně jak 30 %) - fluvastatin 20-40 mg/den, lovastatin 20 mg/den, simvastatin 10 mg denně a atorvastatin 5 mg denně

Velmi přínosnou bude ještě nedokončená Australská studie STAREE. Jedná se o randomizovanou, kontrolovanou studii zahrnující 10 000 pacientů starších 70 let. Cílem studie je porovnat účinek 40 mg atorvastatinu denně ve srovnání s placebem v průběhu 5 let v primární prevenci. (36)

### **3.6.1 Vlastnosti a mechanismus účinku inhibitorů HMG-CoA reduktázy**

Pro pochopení žádoucích i nežádoucích účinků statinů, i pro pochopení častějšího užití některých statinů oproti jiným statinům, je nutné znát souvislosti týkající se jejich farmakologických vlastností (mechanismu terapeutického účinku, farmakokinetických odlišností, odlišností týkajících se období příchodu jednotlivých statinů na farmaceutický trh atd.). Z tohoto důvodu jsou zařazeny i tyto kapitoly stručně popisující vlastnosti a terapeutické užití jednotlivých statinů.

Hlavním mechanismem působení všech statinů v organismu je inhibice jaterního enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy (stručně HMG-CoA reduktázy). HMG-CoA reduktáza jako jeden z důležitých enzymů v organismu, katalyzuje přeměnu hydroxymethyl glutaryl koenzymu A na kyselinu mevalonovou. Jedná se o první krok v syntéze cholesterolu. Statiny jsou kompetitivními inhibitory zmíněného enzymu a výsledkem inhibice tohoto enzymu je nižší syntéza cholesterolu v játrech. Jaterní buňky po této inhibici vytváří více LDL – receptorů a vychytávají cholesterol z krve, aby doplnily tento důležitý stavební kámen pro syntézu potřebných endogenních látek (např. žlučových kyselin nebo některých hormonů, např. kortikosteroidů). Tímto mechanismem klesá koncentrace nejen LDL-cholesterolu v krvi (25-60 %), ale v menší míře i TG (10-30 %) a naopak koncentrace HDL-cholesterolu mírně vzrůstá (5-10 %). (37)

Kromě účinků na lipidové spektrum má tato léková skupina i jiné účinky, k nimž patří např. stimulace tvorby NO-syntetázy, ovlivnění proliferace buněk hladké svaloviny ve stěně tepen a stabilizace aterosklerotických plátů. Tyto účinky také vedou ke snížení kardiovaskulárního rizika. K pleiotropním účinkům statinů patří i protizánětlivý a antiagregační efekt. (27,37) Protizánětlivý efekt statinů je přínosný u autoimunitních onemocnění s vystupňovanou aktivitou (např. u revmatoidní artritidy (RA), systémového lupus erythematoses, psoriázy apod.), jelikož tato onemocnění zvyšují také KVS riziko. Terapie statiny je v těchto případech u pacientů indikována podle jejich kardiovaskulárního rizika, pouhá přítomnost autoimunitního onemocnění není indikací pro podávání statinů. (33)

V roce 2021 tomu bylo 35 let od prvního klinického užití statinů. (32) Prvním registrovaným lékem z této lékové skupiny byl lovastatin. Dnes již máme v klinické praxi řadu dalších léčiv, kterými jsou simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin a pitavastatin (poslední z jmenovaných statinů není registrován v České republice). Všechny statiny podléhají efektu prvního průchodu játry. Rozmezí biologické dostupnosti jednotlivých statinů se však velmi liší a pohybuje se od 12 % u atorvastatinu, až po 90 % u fluvastatinu. Rozdílné jsou i biologické poločasy, které jsou u většiny statinů kolem 4 hodin, pouze u rosuvastatinu kolem 20 hodin a u atorvastatinu asi 14 hodin. 95 % podílu na celkové spotřebě statinů tvoří atorvastatin, simvastatin a rosuvastatin, jako v současné době nejpředepisovanější statiny. Enzym HMG-Co A reduktáza má nejvyšší aktivitu v noci, proto je vhodné podávat statiny v jedné denní dávce, a to nejlépe večer. Z důvodu různých biologických poločasů není načasování dávkování tolik důležité pro atorvastatin, rosuvastatin a fluvastatin, které mají buď dlouhý poločas nebo jsou dostupné v lékových formách s postupným uvolňováním. Rozdíly mezi jednotlivými statiny jsou zejména ve farmakokinetických vlastnostech, které ovlivňují variabilitu jejich hladiny, zejména při užití s ostatními léky, mj. i vlivem lékových interakcí, do kterých některé statiny vstupují. Zejména farmakokinetické rozdíly se promítají do jejich odlišné snášenlivosti, délky působení a účinnosti. (27,38,39)

### 3.6.2 Přínos a postavení statinů v geriatricii

V posledním desetiletí byl zaznamenán velký nárůst v předepisování statinů, avšak stále řada pacientů nedostává optimální léčbu a mnoho z nich je sice léčeno, ale nedostatečně účinnou dávkou. Některé studie poukazují i na opačný fenomén, kdy jsou pacienti léčeni zbytečně nepřiměřeně vysokou dávkou. Doporučení „American College of Cardiology Heart Association“, která jsou založená na přehodnocení stávajících údajů, nikoliv na nových důkazech, navrhuje zahájit léčbu maximální dávkou statinu (40-80 mg atorvastatinu na den nebo 20-40 mg rosuvastatinu na den), není-li dávka kontraindikována, či užívat méně účinné statiny v kombinaci s ezetimibem u pacientů s klinickými aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními (ASKVO), která zahrnují onemocnění koronárních tepen, stav po IM, onemocnění periferních tepen, transitorní ischemické ataky, stavy po revaskularizaci, CMP a dále i u nemocných, kde je přítomná familiární hypercholesterolemie, DM ve věku 40-75 let alespoň s jedním významným rizikovým faktorem (viz tabulka č. 1), LDL-cholesterolu nad 4,9 mmol/l a hodnota SCORE nad 7,5 %. U pacientů nad 75 let s ASKVO, DM, SCORE pod 7,5 % se upřednostňuje léčba středně intenzivními dávkami statinů. (35) Při kontrole za 2-3 měsíce od začátku terapie lze dávkování upravit, jelikož plný efekt terapie statiny se projeví až za 5 týdnů. (40,41) Ekvipotentní denní dávky statinů, které udává Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) jsou následující: dávka 10 mg atorvastatinu odpovídá 20 mg simvastatinu, dále 80 mg fluvastatinu a 40 mg lovastatinu. Dávka 20 mg atorvastatinu odpovídá 40 mg simvastatinu, 5-10 mg rosuvastatinu (cca 1/2 dávky atorvastatinu) a 80 mg lovastatinu. (42)

Odborné společnosti v současné době doporučují vyšetření hladin alanin aminotransferázy (ALT) a aspartát aminotransferázy (AST) před zahájením léčby statiny a poté při první kontrole po zahájení léčby. Dojde-li přece jen k výskytu nežádoucího navýšení jaterních enzymů nebo jiných nežádoucích účinků (např. k nárůstu hladin kreatinkinázy (CK)) během terapie, je potřeba zvážit, zda prospěch léčby převažuje nad rizikem. Řešením může být přerušení terapie, nasazení kombinace statinů s ezetimibem a snížení dávky statinu či předepsání jiného typu statinu, a to v nejnižší dávce s postupným titrováním do vyšších dávek podle účinnosti a tolerance. (40,41) Záměnu statinů by však měla také provázet podrobná rozvaha, do jakých klinických podmínek (včetně lékového režimu) je statin nasazován a jak nejlépe zvýšit účinnost a snížit rizika podávané léčby. V současné době je čím dál více v terapii hyperlipoproteinémie využívána kombinace dvou a více hypolipidemik. Výhodou takové kombinace je zvýšení hypolipidemického účinku ve srovnání s monoterapií. Naopak nevýhodou může být vyšší riziko nežádoucích účinků (myopatie, rhabdomyolýzy). (43) Obávaným nežádoucím účinkem (NÚ) při kombinaci statinu a fibrátu je vyšší riziko myopatie. I přes NÚ má tato kombinace v terapii své místo, a to u pacientů s trvající hypertriglyceridemií nad 2,3 mmol/l, i když cílová hladina LDL-cholesterolu byla již statinovou léčbou dosažena. (29)

Dle doporučených postupů kardiologické společnosti z roku 2019 se statiny mají podávat u všech pacientů s chronickým koronárním syndromem (CHKS), avšak pokud nedojde

k dosažení cílových hodnot lipidů při maximální tolerované dávce statinu, doporučuje se zvolit jako další léčebný postup kombinaci statinů s ezetimibem. (44,45) Data z různých studií poukazují na skutečnost, že by měly být maximální dávky statinů předepisovány u starších pacientů v menší míře než u mladších nemocných. U starších osob má být spíše upřednostňována nižší dávka, kvůli lepší snášenlivosti. (28) Podle doporučení ESC/EAS z roku 2019 je léčba u starších nemocných s ASKVO doporučena stejně jako u mladších osob. Do 75 let je v primární prevenci léčba statiny indikována, ale u osob nad 75 let je nutno zvážit zahájení terapie podle kardiovaskulárního rizika. Statiny jsou v tomto případě indikovány u seniorů s vysokým nebo velmi vysokým KVS rizikem (viz. tabulka č. 1). Obecně také doporučují tyto „guideliny“ zahajování léčby nejprve nižšími dávkami statinů a postupně jejich titrací dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu. (33) Doporučení ESC/EAS jsou považována výborem České společnosti pro aterosklerózu za vhodná pro zdravotní péči v České republice. V těchto nových doporučeních se zdůrazňuje vyšetření kalciového skóre koronárních tepen, používané pro zpřesnění kardiovaskulárního rizika u osob ve střední kategorii KVS rizika. Také navrhuje terapii statiny u seniorů zahajovat nízkou dávkou, především u osob s poklesem renálních funkcí či s rizikem lékových interakcí, a poté v případě potřeby by dávka měla být titrována do dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Za favorita z pohledu účinnosti a bezpečnosti je v současné terapii považován rosuvastatin a poté atorvastatin. Fluvastatin patří mezi nejbezpečnější a nejlépe tolerované statiny, jeho účinnost je však nižší než u předchozích dvou statinů. Naopak lékem nejméně vhodným u seniorů pro horší toleranci, nižší účinnost a vysoké riziko lékových interakcí je simvastatin. (28)

Nejčastěji expedovaným lékem je v České republice v současné době atorvastatin. (40) Jedním z nevýznamnějších účinků statinů je pokles plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu, který je závislý na dávce, a u jednotlivých statinů rozdílný. Jak již bylo zmiňováno, dochází při léčbě statiny k poklesu nejen LDL-cholesterolu, ale i TG (o 10-20 %), obzvláště u vyšších dávek atorvastatinu a rosuvastatinu. Na HDL-cholesterol mají statiny pouze malý vliv (vzrůst o 1-10 %). K pozitivním účinkům statinů se dále řadí i jejich antioxidační a protizánětlivý účinek. Metaanalýza „Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration“ (CTT, z roku 1994) prokázala, že snížení LDL-cholesterolu o 1 mmol/l vedlo k poklesu rizika závažné cévní příhody (IM, CMP, koronární revaskularizace či ICHS) až o 22 %. Dalším významným výsledkem studie bylo snížení rizika úmrtí z důvodu KVS nemoci o 17-20 % (v průběhu 5 let). (44) Bylo zjištěno, že protizánětlivé účinky statinů by mohly mít ochranný účinek na nervovou soustavu a být i prospěšné u srdečního selhání (SS) se zachovalou ejekční frakcí. (27) SS se zachovalou srdeční frakcí úzce souvisí se stářím a různými komorbiditami způsobující systémové a mikrovaskulární prozánětlivé změny. Avšak tyto další pozitivní účinky zatím nebyly zcela jasně prokázány v dalších studiích. (35)

Léčba statiny u osob ve věku 65 let a více má svá specifika. Jedním z nich je následování již zmíněného pravidla „start low, go slow“, tj. začínáme raději nízkou dávkou, kterou navyšujeme pomalu podle objektivní účinnosti léčby. Příkladem může být i úvodní dávka v léčbě akutního koronárního syndromu, kde je obecně doporučeno podávat 80 mg atorvastatinu



u nemocných středního věku, ale u starších osob se doporučuje léčbu zahájit dávkou 40 mg. Je-li problémem terapie vysoká pravděpodobnost lékových interakcí či jiných komplikací (myopatie), terapii vždy začínáme velmi nízkou dávkou (atorvastatin 10 mg/den, rosuvastatin 5mg/den) a sledujeme klinický stav pacienta. (27) Pokud je inhibitor HMG-CoA reductázy správně indikován v mladším věku, není důvod ukončovat pokračující léčbu pouze z důvodu vyššího věku. Takové počínání by mohlo znamenat zhoršení prognózy a zvýšení rizika KVS příhody. Délka terapie nijak neovlivňuje výskyt nežádoucích účinků (nejedná se o nežádoucí účinky z kumulace léčiva). Naopak s rostoucí délkou statinové léčby roste i pozitivní efekt. (27)

Nejčastěji předepisovanými statiny v seniorské populaci jsou atorvastatin a rosuvastatin, které se vyznačují vyšší účinností. V případě podávání rosuvastatinu je v geriatrické léčbě výhodný nižší potenciál pro lékové interakce v kombinovaných lékových režimech a vyšší hypolipidemický efekt v nízkých až středně vysokých dávkách (5-20 mg/den). Naopak dávka atorvastatinu pro stejný hypolipidemický účinek je 10-40 mg/den, ale lze jej užívat i při pokročilých fázích renálního onemocnění. Hovoříme-li o fluvastatinu a simvastatinu, jsou podávány spíše ve specifických situacích, kdy nelze jiné statiny použít či kdy pacient pokračuje léčbou zahájenou již v mladším věku. (27) Pro představu dávka 10 mg rosuvastatinu, 4 mg pitavastatinu, 20 mg atorvastatinu a 80 mg simvastatinu či fluvastatinu snižuje hladinu LDL-cholesterolu na stejnou hodnotu, a to asi o 20 %, nebo při užití vyšších dávek potentnějších statinů je pokles LDL-cholesterolu řádově o 50 %. Při užití maximálních dávek simvastatinu, fluvastatinu či lovastatinu docílíme poklesu max. o 30-40 %. (39)

K preskripci statinů ve stáří by mělo lékaře odradit onemocnění, které zkracuje dobu přežití pacienta, jako jsou malignity, terminální fáze srdečního selhání či paliativní léčba. Avšak vždy je třeba v rozvahách postupovat individuálně. Velmi častou komplikací pacientů s DM, AH a dyslipidemií je chronické onemocnění ledvin. Tito pacienti také současně trpí vyšším rizikem úmrtí na kardiovaskulární onemocnění a v rámci terapie statiny se upřednostňuje léčba atorvastatinem. U osob s výrazně zhoršenou funkcí jater, zejména ve stadiu refrakterního jaterního selhání a pacientů s renálním selháním ve 4.-5. stadiu, je třeba dávat pozor na vysoké dávky u vysoce účinných statinů. V těchto případech je totiž vysoké riziko myopatie. Před nasazením statinů je nejdříve třeba zjistit, zda pacient již neužíval tato léčiva a zda léčba nebyla provázena komplikacemi a pacient by měl informovat lékaře o možných svalových obtížích. (27)

I když mají statiny stejný mechanismus účinku, jak bylo již výše uvedeno, významně se liší v chemických vlastnostech, farmakokinetice, účinnosti, ceně a schválené indikaci. Z chemického pohledu jsou lovastatin, pravastatin a simvastatin odvozeny z látek izolovaných z hub narozdíl od fluvastatinu a rosuvastatinu, které jsou synteticky vytvořené. Atorvastatin, lovastatin a simvastatin jsou více lipofilní, zatímco rosuvastatin a fluvastatin jsou více hydrofilní. Lipofilnější statiny snadněji prochází přes hematoencefalickou bariéru (HEB), což může vést k negativnímu vlivu na centrální nervový systém (CNS) (nespavost), avšak tento jev je dle odborné literatury velmi vzácný. Senioři v důsledku vyšší prostupnosti hematoencefalické bariéry mohou být více

náchylnější k tomuto nežádoucímu účinku, zejména při časování dávky statinů ve večerních hodinách.

Z pohledu farmakokinetiky jsou lovastatin a simvastatin proléčiva a hydrolyzují se v těle na aktivní hydroxykyseliny. Ostatní statiny se podávají již ve formě aktivní hydroxykyseliny. Rosuvastatin a fluvastatin jsou vylučovány primárně stolicí, zatímco atorvastatin a lovastatin zejména ledvinami. Eliminační cesty ve stáří patří k důležitým rozhodovacím kritériím při volbě statinů u starších nemocných se zhoršenou funkcí některého z hlavních eliminačních orgánů (játer nebo ledvin). Podstatný je i vliv potravy na absorpci statinů, jelikož se jedná o kyselá léčiva, jejich absorpce ve stáří se obecně zpomaluje a zhoršuje. Užívání s jídlem zvyšuje absorpci u lovastatinu a naopak u atorvastatinu, fluvastatinu a pravastatinu je s jídlem absorpce snížena. U simvastatinu a rosuvastatinu potrava neovlivňuje absorpci těchto léčiv. Vlivem delších eliminačních poločasů lze podávat rosuvastatin a atorvastatin kdykoliv během dne, ostatní statiny mají kratší eliminační poločas a měly by se užívat zejména večer, aby byla pozitivně ovlivněna noční vysoká syntéza cholesterolu. (46,47)

### 3.6.3 Role statinů při ateroskleróze

Jak již bylo zmíněno, starší lidé mají vyšší riziko rozvoje aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění, neboť prevalence aterosklerózy narůstá s rostoucím věkem. K významným rizikovým faktorům kardiovaskulárního onemocnění patří kromě obezity, AH, DM, kouření (které zvyšuje KVS riziko 2 - 4x!), i dyslipidémie. Neovlivnitelné rizikové faktory KVS onemocnění jsou věk, pohlaví a genetika. (29,51) Ve věkové kategorii nad 80 let se prevalence kardiovaskulárního onemocnění zvyšuje a u žen tvoří až 85 %. Tato prevalence klesá v závislosti na preventivním ovlivnění hlavních rizikových faktorů (např. při úspěšném snižování hypercholesterolemie).

Jedním z nejčastějších problémů vyspělé civilizace je právě zmíněná ateroskleróza a rizikové faktory pro ni charakteristické. Odpovědí na poškození intimy v cévách je imunitně podmíněný zánětlivý proces vedoucí k ateroskleróze. Hlavními spouštěcími faktory v zánětlivém procesu aterosklerózy jsou oxidované lipoproteiny. Jelikož je věk jedním z důležitých rizikových faktorů tohoto procesu, je logicky výskyt aterosklerózy a komplikací z ní vyplývajících, vyšší ve vyšším věku. Fyziologicky dochází v průběhu stárnutí ke kontinuálnímu nárůstu hladiny sérového cholesterolu a maxima tento parametr dosahuje v 65-70 letech. Poté dochází postupně k jeho poklesu. Cholesterol je pro lidské tělo nezbytný a sehrává roli jak pozitivní, tak negativní. Cholesterol je důležitý pro tvorbu žlučových kyselin a steroidních hormonů, i v procesu aterosklerózy. (51) V současné době je nejúčinnější léčbou proti ateroskleróze léčba statiny, neboť tato hypolipidemická léčba cílí na enzym, který je klíčový v syntéze cholesterolu. Nejčastější komplikace navozené aterosklerózou, které vedou k úmrtí nebo funkční neschopnosti, jsou IM a CMP. (28)

Bylo provedeno mnoho rozsáhlých, kontrolovaných, randomizovaných studií na téma bezpečnosti a klinické účinnosti léčby při podávání statinů, avšak z větší míry se jednalo o studie u pacientů do věku 70 let. Např. Framinghamská studie prokázala s více než 5000 pacienty v rozmezí 30-62 let existující vztah mezi vysokou hladinou cholesterolu a koronární aterosklerózou. Pro nás jsou však důležité studie prováděné v seniorské populaci. Dlouho zůstávala tato skupina pacientů mimo zájem studií, kvůli častým omezením zařazovacích kritérií do randomizovaných kontrolovaných studií, mezi něž patřily např. renální insuficience nebo polymorbidita. Jednou z prvních studií u seniorů byla „Heart protection study“ (HPS) zahrnující osoby ve věku 40-80 let s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ICHS, ICHDK, DM) podstupující terapii 40 mg simvastatinu. V celkové a kardiovaskulární mortalitě a ve výskytu ischemických cévních příhod došlo u léčených simvastatinem k významnému poklesu o 26 %. (51) Další studie, o kterou se můžeme opřít a která hodnotí soubor starších pacientů, je klinická studie PROSPER. Díky sérii dalších reprezentativních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií byla u statinů prokázána účinnost v prevenci kardiovaskulárního rizika také u seniorů. Dále byla prokázána i bezpečnost a tolerance statinů staršími pacienty. (52)

### **3.6.4 Hlavní indikace statinů ve stáří**

#### **3.6.4.1 Primární prevence**

Primární prevence je u starších jedinců asi nejdůležitějším způsobem prevence KVS onemocnění. K primární prevenci patří i podpora zdravého životního stylu a snížení rizikových faktorů, kterými jsou kouření, nedostatek fyzické aktivity, nevhodná strava, přílišné solení, obezita, alkohol a z neovlivnitelných rizikových faktorů věk nad 65 let a mužské pohlaví. Změna životního stylu na zdravější životní styl významně snižuje riziko aterosklerózy. Statiny se využívají i u pacientů, kteří nemají diagnostikované onemocnění periferních tepen, ale mají pouze vysoké riziko vzniku tohoto onemocnění. Lidé, u kterých je prokázán prospěch z této preventivní indikace, by měli mít odhadovanou délku dožití nejméně 5 let.

V doporučených postupech se pro indikaci léčby statiny dělí pacienti do tří skupin dle chronologického věku (který však není tak přesný jako věk biologický): střední věk (40-65 let), starší osoby (66-75 let) a velmi staré osoby (více než 75 let). (28) Ve skupině středního věku spočívá primární prevence v zahájení léčby statiny u pacientů, kteří mají vysoké KVS riziko.

U velmi starých seniorů jsou doporučení primární prevence ASKVO založena na léčbě statiny zejména u osob s vysokým KVS rizikem. Z hlediska terapie statiny v primární prevenci je léčba užitečná zejména u pacientů: (35)

- s těžkou hypercholesterolémií – zde se užívají statiny s vysokou intenzitou bez ohledu na hodnotu SCORE – přidání ezetimibu je rozumné při hodnotě LDL-cholesterolu větší

nebo rovný 10,5 mmol/l nebo když při maximální tolerované dávce statinů je pokles LDL cholesterolu menší než 50 %. Přidání inh. proprotein konvertázy subtilisin-kexin typu 9 (PCSK9) lze zvážit u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolémií (HeFH) či pokud má pacient rizikové faktory pro ASKVO a hladina LDL-cholesterolu je vyšší nebo rovna 5,5 mmol/l i při léčbě maximální tolerovanou dávkou s pomocí lékové kombinace ezetimib/statin.

- u pacientů s DM (u všech dospělých, nezávisle na věku) – zde se užívají statiny se střední intenzitou účinnosti bez ohledu na hodnotu SCORE – snažíme se o pokles LDL-cholesterolu minimálně o 50 %. Pokud má pacient více významných rizikových faktorů či hodnotu SCORE vyšší než 20 %, je vhodné začít léčbu statiny s vysokou intenzitou.
- U dospělých ve věku 40-75 let s hladinou LDL – cholesterolu 3,9-10,5 mmol/l – před zahájením léčby je třeba prodiskutovat rizika léčby i KVS onemocnění s pacientem, zhodnotit rizikové faktory, hodnotu SCORE (vzít v úvahu i věk, pohlaví, rasu, celkový cholesterol, systolický TK, úspěšnost léčby krevního tlaku, DM, kouření apod.). Hodnota SCORE pod 5 % znamená nízké KVS riziko, 5-7,5 % hraniční KVS riziko, 7,5-20 % střední KVS riziko a nad 20 % je vysoké KVS riziko. U nízkého KVS rizika by měli lékaři klást důraz na změnu životního stylu a snížení RF. U pacientů s vysokým KVS rizikem jednoznačně doporučit léčbu statiny. Doporučené postupy US „Preventive Services Task Force“ schvalují statiny jako primární prevenci pro tuto skupinu pacientů bez KVO v anamnéze, pokud mají 1 či více rizikových faktorů a hodnota SCORE dosahuje nad 10 %. Po zvážení lze indikovat statiny s nízkou intenzitou u osob se SCORE 7,5-10 %. Tato indikace však má spíše mírný až nízký přínos.

Studie „Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin“ (JUPITER) a „Heart outcomes prevention evaluation-3“ (HOPE-3) prokázaly u rosuvastatinu snížení rizika ASKVO o 49 % u pacientů ve věku 65-70 let a o 26 % u pacientů starší 70 let. U pacientů nad 75 let doporučují léčbu statiny jako primární prevenci pouze postupy „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE). Naopak ACC/AHA a CCS pro nedostatek důkazů o vyšším přínosu nedoporučují léčbu statiny v primární prevenci pro starší 75 let.

S ohledem na prognózu pacienta a náklady na léčbu je primární prevence významnější než prevence sekundární. Lékař přesto musí samozřejmě před nasazením léčby zvážit poměr rizika a přínosu nasazované medikace. (28)

### 3.6.4.2 Sekundární prevence

V případě sekundární prevence se jedná zejména o snahu snížit riziko opakované kardi-ovaskulární příhody a tato prevence se týká především pacientů s již manifestovaným klinickým ASKVO. Pacienti se v případě volby statinové léčby v sekundární prevenci rozdělují do dvou skupin, a to na skupinu s velmi vysokým KVS rizikem a skupinu s vysokým KVS rizikem, která se ještě

rozděluje podle věku do 75 let a nad 75 let. Pokud jednotlivci ve skupině s velmi vysokým KVS rizikem mají hladinu LDL-cholesterolu větší nebo rovnu 3,9 mmol/l a užívají již maximální tolerovanou dávku statinů, je vhodné přidat do terapie ezetimib. Pokud již pacient užívá tuto kombinaci v maximální tolerované dávce a nedošlo k poklesu LDL-cholesterol pod 3,9 mmol/l, je vhodné zvážit přidání inhibitoru PCSK9. Velmi vysokým rizikem rozumíme více závažných ASKVO či jedno ASKVO a více rizikových faktorů v anamnéze (např. věk nad 65 let, diagnózu heterozygotní familiární hypercholesterolemie, koronární bypass, prodělanou perkutánní koronární intervenci (PCI), DM, AH, chronické onemocnění ledvin, kouření v současnosti, trvale zvýšený LDL-cholesterol, srdeční selhávání). U osob ve vysokém KVS riziku do 75 let je cílem redukovat LDL-cholesterol o 50 %. Nejsou-li v tomto případě tolerovány statiny s vysokou intenzitou, nasadí se statiny se střední intenzitou a je-li hodnota LDL-cholesterolu nad nebo rovna 3,9 mmol/l, zvážíme přidání ezetimibu.

Pokud osoby nad 75 let již užívají statiny je vhodné v léčbě pokračovat. Prospěšné je i její nové nasazení, avšak v nízké či střední intenzitě a dle výsledků titrujeme až do vysoce intenzivní léčby. Aktuální doporučené postupy podle ESC/EAS navrhuji kontrolu adherence a cílových hodnot LDL-cholesterolu za 4-12 týdnů po nasazení léčby nebo úpravy dávkování. Kontrola hladiny lipidů se dále podle potřeby provádí každého čtvrtroku až roku. Pokud nejsou obtíže, např. s adherencí k léčbě je dostatečná kontrola výsledků léčby 1x ročně. (35) Monitorování jaterních testů se provádí pouze před léčbou, 8-12 týdnů po zahájení léčby či před navýšením dávky. Rutinní vyšetřování hladiny ALT (alaninaminotransferáza) se již neprovádí. Vyšetření hladiny CK (kreatinkinázy) se provádí před zahájením léčby nebo při objevení se svalových bolestí a stejně tak je tomu i u hladiny ALT (alaninaminotransferáza), kde se také rutinní monitorování neprovádí. (33)

Kromě již zmíněné studie PROSPER nebo HPS existují i další studie, které se věnovaly užití statinů v sekundární prevenci. Jednou z nich byla např. studie „Assessing goals in the elderly“ (SAGE). Tato studie srovnávala terapii atorvastatinem 80 mg denně s pravastatinem 40 mg denně. U jedinců léčených atorvastatinem byla zaznamenána nižší úmrtnost, ale snížení hlavních kardiovaskulárních příhod nebylo příliš významné. (28)

Jedna z kohortových studií se zabývala účinností statinů u pacientů po prodělaném infarktu myokardu. Jednotlivci ve věku 65-79 let léčení statiny měli pokles úmrtnosti o 11 % a ve věku 80 let a více byl pozorován též statisticky významný pokles úmrtnosti o 10 % oproti neléčené skupině. (28)

Další klinickou studií popisující výhody indikace statinů u pacientů s CMP byla studie SPARCL (z angl. „The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels“). Pacienti s průměrným věkem 63 let zahrnutí do této studie prodělali CMP nebo TIA, ale žádný z nich netrpěl chronickou srdeční chorobou. Léčba byla vedena atorvastatinem 80 mg denně. Výsledkem studie bylo snížení rizika hemoragické CMP o 64 % u pacientů léčených atorvastatinem v porovnání s placebem. Nicméně, celkové riziko opakované CMP se snížilo pouze o 16 % a ischemické

CMP o 21 %. Průměrná hladina LDL-cholesterolu u pacientů léčených atorvastatinem byla 4,0 mmol/l a v kontrolní skupině léčené placebem činila průměrně 7,2 mmol/l. (28)

CMP patří mezi jednu z nejčastějších kardiovaskulárních příhod u starších osob. U mužů tvoří téměř polovinu KVS příhod, u žen tvoří více než polovinu. Nejčastější příčinou CMP je karotická ateroskleróza. Statiny by měly být tedy doporučovány jako primární prevence pro pacienty s asymptomatickou aterosklerózou a jako sekundární prevence u pacientů po ischemické CMP nebo aterosklerózou způsobené TIA, a zvláště pak pro pacienty se symptomatickou aterosklerózou. Antihypertenziva, antiagregační léky a statiny se užívají pro snížení KVS rizika. U symptomatických pacientů se stenózou karotid se doporučuje podstoupit karotickou endarektomii. Před a po tomto zákroku je pacientům indikována také léčba statiny. Pacienti užívající statiny před zákrokem mají lepší výsledky, nižší nemocniční úmrtnost a nižší riziko ischemické CMP. Jinou možností léčby symptomatické stenózy karotid je stentování. Samozřejmě i tito pacienti by měli před a po revaskularizaci podstoupit dlouhodobou léčbu statiny. (28) Hypolipidemika u těchto pacientů snižují riziko periferních cévních příhod. Účinek byl potvrzen v terapii simvastatinem 40 mg denně, kdy se snížilo riziko IM, CMP či revaskularizace o 1/3 a riziko periferních cévních příhod o ¼. (28)

### **3.6.5 Specifické indikace statinů u pacientů s nekardiovaskulárními komorbiditami**

#### **3.6.5.1 Léčba statiny u pacientů s chronickým onemocněním ledvin**

Pokud jde o prevenci ASKVO užitím statinů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, podává se obvykle atorvastatin nebo fluvastatin v maximální tolerované dávce. U obou z hypolipidemik se nemusí upravovat dávka při klesající renální funkci. Fluvastatin má navíc oproti ostatním statinům nižší potenciál lékových interakcí. Pokud nemají pacienti diagnostikované ASKVO, jsou statiny podávány v malé dávce např. 20 mg atorvastatinu denně. Při chronickém renálním onemocnění dochází ke zvýšenému riziku KVS onemocnění a toto onemocnění může ovlivňovat metabolismus sérových lipidů. Léčba statiny by neměla být zahajována u osob s chronickým onemocněním ledvin na dialýze, ale je-li léčba indikovaná již před dialýzou lze v ní nadále pokračovat. (28)

Subanalýza studie TNT (z angl. „Treat to New Targets“), zabývající se vlivem atorvastatinu v denní dávce 80 mg a 10 mg na funkci ledvin u pacientů s koronárním onemocněním ukázala, že po 5 letech došlo ke zvýšení průměrné glomerulární filtrace. Největší studie SHARP (z angl. „Study of Heart Ad Renal Protection“) zahrnovala osoby užívající simvastatin/ezetimib a zhruba 2/3 z těchto osob bylo ve stádiu chronického renálního onemocnění 3.-5. stupně. Výsledky prokázaly významný pokles primární aterosklerotické příhody o 17 %. Avšak ze snížení LDL-cholesterolu profitovali zejména nedialyzovaní nemocní oproti dialyzovaným. U dia-

lyzovaných osob měla statinová terapie pouze malou účinnost na hladiny LDL-cholesterolu. Platná doporučení KDIGO (z angl. „Guidelines Kidney Disease Improving Global Outcomes“) udávají, že pacientům nad 50 let s průměrnou glomerulární filtrací pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (3.-5. stupeň chronického renálního selhání), kteří nejsou léčeni dialýzou či podstoupili transplantaci, se doporučuje podávat inhibitory HMG-CoA reductázy či kombinací statin/ezetimib. (49) Co se týče dále terapie statinů a renálních funkcí, je dnes nejvhodnější volbou atorvastatin. Je-li nutné zvolit rosuvastatin, začíná léčba nízkými dávkami a zhodnotí se možné lékové interakce hlavně s inhibitory protonové pumpy (rosuvastatin není doporučen u chronického onemocnění ledvin 4.-5. stupně). Na základě různých studií bylo prokázáno, že terapie statiny nezhoršuje riziko vzniku selhání ledvin u osob s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou na dialyzační léčbě. Naopak i inhibitory-HMG-CoA reductázy mohou mírně zhoršit proteinurii a také rychlost progresu chronického onemocnění ledvin (z angl. „Chronic Kidney Disease“ (CKD)) a výskyt kardiovaskulárních příhod. Doporučení „Lipid Work Group KDIGO“ iniciativy navrhuje osobám s CKD 3.-5. stupně, kteří mají nasazenou terapii statiny či kombinaci statin/ezetimib, pokračovat v léčbě. U osob v dialyzační léčbě se nedoporučuje terapii zahajovat. Dle doporučení ESC/EAS jsou osoby se středně závažným až závažným chronickým onemocněním ledvin klasifikovány do skupiny vysokého KVS rizika (CKD 3. stupeň) nebo velmi vysokého KVS rizika (CKD 4.-5. stupeň). (50)

### 3.6.5.2 Role statinů u DM

Diabetes mellitus je nemoc spjatá s kardiovaskulárními onemocněními a má velmi blízko k aterosklerotickým cévním komplikacím. Pokud srovnáme rizika diabetiků s nediabetiky, tak osoby s DM trpí 2 - 4x častěji IM, 3 - 5x častěji náhlou CMP, 17x častěji ICHDK a kardiovaskulární mortalita je více než dvojnásobná (u diabetiček více než čtyřnásobná). KVS riziko diabetika je obdobné jako riziko osoby s již diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním. Cílem léčby u diabetiků je prodloužení života, zlepšení kvality života a prevence či oddálení vzniku makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací. Výsledky již zmiňované studie „Heart Protection Study“ ukázaly, že léčba statiny průměrně sníží LDL-cholesterol o 0,9 mmol/l, a tím se zároveň sníží u diabetiků výskyt KVS příhod o 22 %. Další důkaz o prospěšnosti léčby statiny u diabetiků ukázala studie CARDS (z angl. „Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), která se týkala zejména diabetiků II. typu. Bylo prokázáno, že snížením LDL-cholesterolu průměrně o 1,2 mmol/l se snížil také výskyt KVS onemocnění u těchto pacientů o 37 %. Bylo tedy potvrzeno, že léčba statiny nezávisle na výchozím lipidogramu u diabetiků je prospěšná jak v primární, tak v sekundární prevenci.

Dyslipidémie provázející diabetes mellitus spolu s metabolickým syndromem (MS) jsou velmi významným faktorem, který zvyšuje riziko ASKVO. Pokud je pacient s DM ve velmi vysokém KVS riziku, je snahou dosáhnout koncentrace LDL-cholesterolu pod 1,4 mmol/l

a minimalizovat o 50 % počáteční hodnoty LDL-cholesterolu. Je-li pacient s DM ve vysokém KVS riziku, cílová hladina LDL-cholesterolu by měla být 1,8 mmol/l a jeho pokles od původní hodnoty také o 50 %. U pacientů s DM 1. typu jsou statiny doporučeny pouze pokud je jejich KVS riziko vysoké či velmi vysoké. Důležitá jsou i nefarmakologická opatření jako zvýšení fyzické aktivity, redukce hmotnosti a dieta. Preferovaná léčebná strategie první volby je terapie statiny, ale stále i přes nasazenou statinovou terapii existuje určité reziduální kardiovaskulární riziko. Monoterapie statiny snižuje zejména cílové hodnoty LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu. Avšak určitou část nemocných netrápí pouze zvýšené hladiny LDL-cholesterolu, ale zároveň i další abnormality v lipidogramu jako, jsou vyšší celkový cholesterol, TG nebo nízký HDL-cholesterol. Pokud nedojde při léčbě maximální tolerovanou dávkou statinů k dosažení cílových hodnot je vhodné nasadit kombinovanou léčbu s jinými hypolipidemiky (např. zejména s ezetimíem a fibráty). Dle doporučených postupů kardiologické společnosti z roku 2019, pokud není dosaženo cílových hodnot ani při nejvyšší tolerované dávce statinů, doporučuje se kombinace s ezetimibem. Jedná-li se o pacienty s velmi vysokým rizikem a nedosahují-li opět cílových hodnot ani u kombinace statinu a ezetimibu, doporučuje se kombinace s inhibitory PCSK9. (45,53) Je-li pacient v rozmezí 40-75 let a trpí DM a hladina LDL-cholesterolu je 1,81-4,90 mmol/l měla by být hypolipidemická léčba středně intenzivní. Naopak je-li hodnota SCORE větší nebo rovna 7,5 %, má být hypolipidemická léčba vysoce intenzivní. (54)

Studie „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“ (ACCORD), porovnávající léčbu statin/fibrát vs. samostatný statin, prokázala, že pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem, hladinou TG větší nebo rovno 2,3 mmol/l a HDL-cholesterol menší nebo roven 0,88 mmol/l měli větší prospěch z podávání kombinace statin/fibrát. (53,55) Co se týče proteinurie a diabetických pacientů, prokázala metaanalýza klinických studií, že při terapii statiny dochází ke snížení diabetické proteinurie a nedochází k ovlivnění celkové proteinurie. Pacienti s DM jsou zároveň ve vysokém kardiovaskulárním riziku, proto jsou u nich statiny indikovány, i když jsou zvýšené hladiny aminotransferáz ještě před léčbou (maximálně však trojnásobně zvýšené). Nasazení statinů je bezpečné podle různých literárních zdrojů u pacientů s nealkoholovou jaterní steatózou, která se nejčastěji vyskytuje u pacientů s DM, a navíc hladinu zvýšené ALT snižuje a kardiovaskulární morbidita v těchto případech klesá. (56)

V první verzi START kritérií bylo obsaženo tvrzení, že statinová terapie by se měla užívat jako primární prevence kardiovaskulárního onemocnění u DM, ale kvůli slabým či nejednoznačným podpůrným důkazům a menšímu klinickému významu bylo toto tvrzení ze seznamu START kritérií ve 2. verzi odstraněno. (57)

### **3.6.5.3 Statiny a kognitivní funkce**

Cerebrovaskulární aterosklerotické onemocnění může postihovat i malé mozkové tepny. Ateroskleróza může vést k lakunární mrtvici a kognitivním dysfunkcím od mírné kognitivní



poruchy až po vaskulární nebo smíšené demence. Vaskulární demence navozuje cerebrovaskulární porucha, zhoršený průtok krve mozkiem nebo aterosklerotické onemocnění velkých tepen. Mezi významné rizikové faktory aterosklerotických kognitivních dysfunkcí patří pokročilý věk, hypertenze, zvýšená hladina cholesterolu, DM, kouření, fibrilace síní či obezita. Léčba statiny, která snižuje hladinu LDL-C pod 3,9 mmol/l, může být přínosná pro prevenci cerebrovaskulárních onemocnění včetně demence. Avšak žádná z dostupných metaanalýz nenalezla dostatečné důkazy pro užití statinů v rámci primární prevence demence. Žádné z doporučení nám tedy neříká, zda statinovou léčbu v primární prevenci demence nasadit. V tomto případě záleží zejména na posouzení lékaře. (35)

### 3.6.6 Kombinace statinů s ostatními hypolipidemiky

Zatímco kombinační léčba v terapii hypertenze je v praxi zcela obvyklá, kombinační léčba v terapii dyslipidémie je stále využívána v nedostatečné míře. (31) Nedojde-li k poklesu cílových hodnot LDL-cholesterolu, přichází v úvahu zejména zvýšení dávky statinu, záměna statinu nebo kombinace s jiným lékem. (58) Za základ kombinační léčby hyperlipoproteinémie (HLP) i dyslipoproteinémie (DLP) jsou považovány vždy statiny a dále se rozhoduje o druhém hypolipidemiku na základě lipidového spektra, které chceme ovlivnit.

Kombinace statinů s dalšími hypolipidemiky se objevuje zejména u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem při kumulaci četných rizikových faktorů. Jedním z důvodů nedostatečného užití kombinované léčby může být i klesající adherence při užívání více léčiv jednotlivě, z tohoto důvodu jsou k dispozici fixní kombinace léčiv a zjednodušení terapie s sebou nese zlepšení adherence. Mezi často užívanou fixní kombinaci hypolipidemik patří kombinace statinu a ezetimibu či statinu a pryskyřice, přispívající zejména k maximálnímu snížení LDL-cholesterolu. K poklesu LDL-cholesterolu i triglyceridů a zvýšení HDL-cholesterolu se využívají kombinace statin a niacin, statin a fibráty a ezetimibu s fibráty. Objevují se i kombinace hypolipidemik s účinnými látkami z jiných lékových skupin, např. s antihypertenzivy (amlodipin). Důvodem užívání fixních kombinací je zlepšení adherence a vyšší pokles rizika aterotrombotických vaskulárních příhod (snížení kardiovaskulárního či cerebrovaskulárního rizika). Jedním z cílů je i snížení hladiny LDL-cholesterolu na doporučené hodnoty. Není-li monoterapií a maximální tolerovanou dávkou statinem dosaženo cílových hladin, nasazujeme kombinovaný hypolipidemický režim. Dalším důvodem pro nasazení kombinované léčby je i širší ovlivnění lipidového spektra.

Jak již bylo uvedeno výše, jednou z nejčastějších kombinací je podávání statinů spolu s ezetimibem. Výši koncentrace cholesterolu v plazmě ovlivňují dvě cesty, a to jak vstřebávání exogenního cholesterolu ve střevě (z potravy), tak endogenní syntéza cholesterolu v játrech. (59) Ezetimib specificky blokuje až z 54 % absorpce cholesterolu ve střevě, jedná se o vysoce selektivní inhibitor absorpce cholesterolu. Mechanismus kombinované léčby tedy spočívá v zabránění vstřebávání cholesterolu enterocytem, čímž dochází ke snížené nabídce cholesterolu játrům,

a zvýšení počtu LDL receptorů a k vychytávání LDL částic. Díky statinové terapii lze zabránit zvýšené jaterní syntéze cholesterolu, která je také způsobena sníženým vstřebáváním cholesterolu ve střevě. Popsaný mechanismus účinku lékové kombinace se nazývá duální inhibice. (60) První z fixních kombinací, která se začala užívat, byla kombinace simvastatinu s ezetimibem (10 mg či 20 mg simvastatinu a 10 mg ezetimibu). Duální inhibice způsobí snížení hladiny LDL-cholesterolu až o 55-60 %. Kombinace simvastatinu s ezetimibem, i přes větší potenciál simvastatinu ke vzniku interakcí, je v klinickém použití již po delší dobu. V České republice je dostupná kombinace ezetimibu se simvastatinem 10, 20 a 40 mg. (58) Studie „Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial“ (IMPROVE-IT) se zabývala účinností kombinace ezetimibu 10 mg a simvastatinu 40 mg denně oproti monoterapii simvastatinem 40 mg denně. Výsledky ukázaly průměrné výsledné hladiny LDL-cholesterolu v případě monoterapie 1,8 mmol/l, v případě kombinované léčby 1,38 mmol/l. Zároveň výsledky studie potvrdily bezpečnost užívání kombinace léčiv. (59) Jinou vhodnou kombinací ezetimibu je např. kombinace s účinnějšími statiny jako jsou atorvastatin nebo rosuvastatin. Síla atorvastatinu se v kombinacích pohybuje v dávkování 20 mg nebo 40 mg a u ezetimibu konstantně 10 mg. (31) Rosuvastatin ve fixní kombinaci s ezetimibem se vyskytuje v síle 10/10 mg, 20/10 mg a 40/10 mg. Studie „Multicenter randomized study of rosuvastatin and ezetimibe“ (MRS-ROZE), která srovnávala výsledky terapie mezi monoterapií rosuvastatinem a kombinační léčbou rosuvastatinu a ezetimibu, ukázala významně vyšší snížení LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a triglyceridů u kombinační terapii. (61) Kombinace s ezetimibem je možná u všech dostupných statinů. (61)

Další variantou kombinační terapie je užití statinu s pryskyřicemi. Pryskyřice zasahují do enterohepatálního oběhu žlučových kyselin, což vede k nedostatečnému zpětnému vstřebávání cholesterolu a k jeho nedostatku v hepatocytu. Na nedostatek jaterní buňka reaguje zvýšením počtu LDL receptorů a zvýšením nitrobuňčné syntézy. Působením statinů je inhibována vlastní syntéza cholesterolu, a tak dochází k dalšímu zvyšování počtu LDL receptorů, tedy k dalšímu zvýšení clearance LDL částic z plazmy. Přidáním niacinu či fibrátu bychom docílili snížení syntézy apolipoproteinu B a „very low density lipoproteinů“ (VLDL). Prekurzory LDL částic jsou právě apolipoprotein B a VLDL částice. Jedná se o mechanismy, s jejichž pomocí můžeme docílit dalšího snížení LDL-cholesterolu. Avšak v případě kombinační terapie statinů s pryskyřicemi se nejedná o častou volbu v terapii. Mnohdy se setkáváme se špatnou tolerancí, častým výskytem nežádoucích účinků, poruchou vstřebávání dalších léků a vitamínů, které jsou rozpustné v tucích. Lepší snášenlivost než u cholestyraminu je popisována u nejnovější pryskyřice nazývané colesevlam. (60)

V preventivní kardiologii se dále hovoří o ovlivnění aktivity PCSK9 s pomocí inhibitorů PCSK9 jako jsou biologická léčiva alirocumab a evolocumab. Jedná se o velmi účinná hypolipidemika jak v monoterapii, tak v kombinacích, které snižují LDL-cholesterol v průměru o 50-60 %. Kombinací statinů s těmito léčivy se zabývala studie „Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibitor in subjects with elevated risk“ (FOURIER), která dokázala významný pokles výskytu

KVS příhod o 15 %. Nejedná se však o léky pro jakoukoli hypercholesterolémii, ale pouze pro pacienty s těžkou familiární hypercholesterolémií a nemocné s nejvyšším KVS rizikem, či je lze využít u některých osob se statinovou intolerancí. Jedná se o léčbu indikovanou speciálními centry a pro jejich nasazení je třeba splnit všechny úhradové podmínky. (59)

K dalším možnostem kombinované terapie se řadí méně využívané kombinace statinů s fibráty. Fibráty nemají o svém pozitivním přínosu u pacientů s KVS onemocněními tolik přesvědčivých důkazů jako je tomu u statinů. Jejich mechanismus účinku je zprostředkován vazbou na PPAR  $\alpha$  receptor (z angl. „peroxisome proliferator-activated receptor alpha“), který je exprirován zejména v kosterní svalovině, játrech, ledvinách a srdeční svalovině. Jedná se o tkáň metabolizující mastné kyseliny. Fibráty modulují expresi cílových genů, které kontrolují metabolismus lipidů, energetickou rovnováhu a faktory zánětlivé reakce. Z pohledu lipidového spektra dochází ke snížení plazmatické koncentrace triglyceridů o 30-50 %, zvýšení HDL-cholesterolu o 5-15 % a k poklesu LDL-cholesterolu až o 20 %. Dále se mění kvalita LDL částic z malých denzních na větší LDL částice, které jsou méně aterogenní. (62) Studie ACCORD sledovala výskyt KVS příhod při současném užívání kombinace statinu s fibrátem. V rámci výsledků byla potvrzena bezpečnost i dobrá tolerance této kombinace a snížení mikrovaskulárních komplikací u diabetiků. Pokud pacienti netrpěli smíšenou aterogenní dyslipidémií, kombinační léčba neměla větší přínos než monoterapie. (63)

Fibráty se uplatňují u nemocných se zvýšeným LDL-cholesterolem a s hypertriglyceridémií či smíšenou dyslipidémií, a to jednak samostatně či spolu s inzulínovou rezistencí nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu nebo metabolickým syndromem. Stejně tak se v těchto případech uplatňuje kombinace se statiny i z důvodu snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika. Jednou z fixních kombinací je simvastatin (20 a 40 mg) s fenofibrátem (145 mg). Primární indikace pro takovou kombinaci je dyslipidémie, kdy je třeba ovlivnit hladiny celkového cholesterolu či LDL-cholesterolu a současně triglyceridů. Nanočástice fibrátu zlepšují biologickou dostupnost léčiva po perorálním užití a tím se snižuje i celkové množství podávané látky, které dosahuje shodného účinku jako 215 mg mikronizovaného fibrátu. Do fixní kombinace s fenofibrátem je nejčastěji volen simvastatin, a to na základě dlouhodobých dat z publikovaných studií. Fixní kombinace simvastatinu s fibrátem se využívá u nemocných s trvajícím hypertriglyceridémií i přes současnou terapii statinem, u pacientů s metabolickým syndromem, prediabetem či přímo diabetem mellitem 2. typu. Za nejbezpečnější statin je považován do této kombinace fluvastatin. Minimem nežádoucích účinků a dobrou účinností se vyznačuje i kombinace fenofibrátu s atorvastatinem. Fibrát sice nezpůsobuje další snížení LDL-cholesterolu, ale navozuje změnu distribuce velikosti LDL částic na částice větší a s menším aterogenním potenciálem, tedy méně nebezpečné. Fenofibrát užívaný ve fixní kombinaci s sebou nese terapeutický přínos v podobě snížení mikrovaskulárních příhod, snižuje hladinu kyseliny močové a fibrinogenu. (63) Studie „Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes“ (FIELD) poukázala na skutečnost, že terapie fenofibrátem je prospěšná zejména pro pacienty s DM, jelikož ovlivňují makrovaskulární a zejména

mikrovaskulární komplikace DM. Nicméně, pacienti trpící MS, inzulinorezistencí nebo DM, mají lipidogram zpočátku nenápadný, avšak často jsou přítomny malé denzní LDL částice, pro jejichž odhalení si můžeme pomoci stanovením hladiny apolipoproteinu B. Tyto malé denzní LDL částice se podílejí na makrovaskulárních komplikacích, proto je v těchto případech velmi vhodné nasadit právě kombinaci fibrátu se statiny. (31) Mezi specifické riziko této kombinační terapie patří rozvoj myopatie, která se objevovala zejména u gemfibrozilu, jelikož inhibuje glukuronidaci statinů. Ke svalovému poškození vedla zvýšená koncentrace statinu, způsobená právě touto inhibicí glukuronidace. Vhodnější alternativou je proto u nás hojně využívaný fenofibrát, který výše zmíněný jev nezpůsobuje. Přínosem kombinované léčby statinu a fibrátu je vyšší účinnost kombinace než u monoterapie, příznivé ovlivnění všech parametrů lipidového spektra, dobrá tolerance a nízký výskyt nežádoucích účinků. Před zahájením terapie je nutné zhodnotit, zda je pacient schopen spolupracovat, a také jej informovat o možných rizicích, která by měla být monitorována (myopatie, rhabdomyolýza, renální selhání). Monoterapie jak statinem, tak fibrátem, mají riziko svalového poškození a kombinace těchto dvou účinných látek tedy samozřejmě toto riziko zvyšuje. Častou příčinou myopatie může být mimo jiné např. i alkohol. Objeví-li se u pacienta svalové bolesti, je třeba, aby lék okamžitě vysadil. Při obtížích i na začátku léčby je nutné změřit hladinu CK. V případě, je-li hladina CK zvýšená více než trojnásobně, je na místě léčbu ukončit. (60) Avšak terapie statiny s fibráty je dostatečně bezpečná, jak ukazují výsledky studie ACCORD nebo studie „Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia“ (SAFARI). (31) Mezi léky první volby do kombinace ke statinům proto připadá u nemocných se smíšenou dyslipidémií jako nejlepší volba fibrát. Z pohledu farmakokinetického a bezpečnostního profilu je užíván do kombinace pouze fenofibrát. (62)

### **3.6.6.1 Fixní kombinace statinů s léčivy z jiných farmakologických skupin**

Velmi často se setkáváme s pacienty, kteří trpí více než jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Dyslipidémie se řadí mezi multifaktoriální metabolická onemocnění, které se podílejí na etiopatogenezi kardiovaskulárních onemocnění. Proto se statiny užívají ve fixní kombinaci i s léčivy z jiných farmakologických skupin. Jednou z těchto často užívaných kombinací je kombinace atorvastatinu s antihypertenzivem amlodipinem, který má ověřenou synergickou účinnost. Studie „The anglo-scandinavian cardiovascular outcomes trial“ (ASCOT) se zabývala poklesem relativního rizika KVS příhody při užití této kombinace. Obě léčiva z této kombinace se vyznačují dlouhým biologickým poločasem, dobrou snášenlivostí a účinností. Kombinace léčiv u pacientů zlepšila adherenci až o 1/3 oproti monoterapii. (63)

Zvláště u polymorbidních pacientů s kombinací několika rizikových faktorů současně můžeme využít v kombinační léčbě HLP/DLP i působení některých léčiv na hladiny lipidů. Mezi taková léčiva patří z antihypertenziv např. silný agonista PPAR g-receptorů, kterým je telmisartan. Telmisartan mírně snižuje koncentraci TG a zároveň zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu.

Dalším antihypertenzivem užívaným v kombinaci s hypolipidemikou je zmiňovaný amlodipin. U pacientů s DM a MS se přistupuje teprve po zlepšení kompenzace diabetu k úpravě dyslipidémie. Hypolipidemika se používají v kombinaci také s metforminem. (60) K převratným fixním kombinacím patří kombinace atorvastatinu a dvou osvědčených antihypertenziv perindoprilu a amlodipinu, které mají účinek na dva významné různé rizikové faktory aterosklerózy, které se vyskytují mnohdy společně (na hypertenzi a dyslipidémii). Fixní kombinace těchto 3 léčiv se vyskytují v různých silách atorvastatinu, perindoprilu a amlodipinu: 10/5/5, 20/5/5, 20/10/5, 20/10/10 a 40/10/10. Velká řada klinických studií prokázala jejich antihypertenzní a současně významný kardioprotektivní efekt. Např. ve studii „The anglo-scandinavian cardiovascular outcomes trial-lipid lowering arm“ (ASCOT-LLA) se zjistilo, že po přidání atorvastatinu k antihypertenzní terapii, se snížil výskyt fatálních a nefatálních koronárních příhod o 36 %, kardiovaskulárních příhod o 21 % a výskyt CMP klesl o 27 %. Dlouhý biologický poločas této kombinací terapie umožňuje užívat lék pouze jednou denně, nejlépe ráno kvůli lepší adherenci. (31)

Mezi výhody kombinací léčby patří prohloubení hypolipidemického účinku monoterapie, komplexní ovlivnění lipidového spektra, možnost použití nižších dávek než u monoterapie a s tím související větší bezpečnost z pohledu nežádoucích účinků nebo tolerance léčby. Další nespornou výhodou je již zmíněná redukce počtu užívaných tablet a s tím související zlepšení adherence pacienta. Kombinací léčba má však i své nevýhody, kterými jsou např. výskyt nežádoucích účinků, zejména již zmíněné myopatie a vyšší ekonomická náročnost. (60)

### **3.6.7 Úskalí terapie statinů**

V případě statinů se jedná o lékovou skupinu s dobrou tolerancí, nežádoucí účinky v klinické praxi proto nejsou příliš časté. U některých pacientů, zejména s komorbiditami a u nemocných s polyfarmakoterapií, však může dojít k závažným nežádoucím projevům. (27, 40) Před nasazením statinů je proto vhodné zhodnotit poměr přínosu a rizika léčby. Mezi nežádoucí účinky, které se mohou ve všech věkových skupinách objevit jako negativní komplikace statinové léčby, můžeme zařadit např. muskuloskeletární poruchy, hepatotoxicitu, nefrotoxicitu, diabetes mellitus apod. (40)

#### **3.6.7.1 Myopatie**

Svalové poškození způsobené statiny (od myalgie až po rhabdomyolýzu) je problémem, který bychom určitě neměli přehlížet. Jde o nejčastější nežádoucí účinek související se statinovou léčbou. Myopatie je charakterizovaná jako nevysvětlitelná slabost a bolest svalů, doprovázená zvýšením kreatinínázy 10x i více nad povolený limit. Bolesti jsou zpravidla oboustranné a nejčastěji proximálně rozložené jako bolesti ramen, boků, horní části hrudníku či dolní části zad. Myotoxicita může vést až k nekrotickému procesu.

Simvastatin, lovastatin a atorvastatin, tedy lipofilní statiny, mají riziko myopatie vyšší než hydrofilní statiny (rosuvastatin). (40) Tento nežádoucí účinek se při užívání statinů objevuje obecně v rozmezí 1-29 % případů podle toho, zda se jedná o výsledky z dat randomizovaných klinických studií (1-5 %) či z registrů a observačních studií (11-29 %). Tak vysoký rozptyl hodnot je způsobený tím, že z randomizovaných studií jsou často vyloučeny osoby rizikové pro výskyt myopatie (starší pacienti, osoby s anamnézou svalových bolestí, osoby s revmatickým onemocněním apod.). Na druhou stranu observačním studiím často schází kontrolní skupiny. (59) Nejčastější výskyt svalového poškození byl pozorován u simvastatinu, atorvastatinu a nejmenší u fluvastatinu. U denní dávky simvastatinu nad 40 mg se zvyšuje riziko svalové toxicity, proto užití v této a vyšší dávce je třeba podrobněji zvažovat. Četnost myopatických nežádoucích projevů je sice velmi nízká, avšak díky vysoké spotřebě léčiv tohoto typu je významná. Riziko výskytu myopatie roste spolu s koncentrací statinu. Nejvyšší je v prvním roce léčby nebo záhy po zvýšení dávky. Mechanismus nežádoucího účinku není doposud zcela dobře objasněn. V literatuře je diskutováno několik možných mechanismů. Mezi nejčastěji zmiňovanou teorií patří snížení produkce geranyl pyrofosfátu (GPP) a farnesyl pyrofosfátu (FPP) v důsledku snížené syntézy cholesterolu. Tyto dvě molekuly jsou zodpovědné za tvorbu různých proteinů, které jsou nezbytné pro celulární signalizace, transformační procesy, zlepšující integraci buněčné membrány a podporují intracelulární metabolické cesty. Jsou také důležité pro prenylaci nebo posttranslační modifikaci různých buněčných komplexů včetně laminů. Lamininy jsou významné pro strukturální a funkční integritu a v jádrech vytvářejí jaderné vrstvy na vnitřní stěně jádra, po interakci s proteiny jaderné membrány. GPP a FPP jsou také prekurzory sloučenin jako jsou dolicholy a ubiquinon (koenzym Q10 (CoQ10)). Dolicholy zprostředkovávají N-glykosylaci proteinů. CoQ10 je hexamerní sloučenina nalezená v mitochondriích buněk a hraje důležitou roli pro buněčný oxidativní metabolismus. Zmíněné změny jsou obvykle výraznější v kosterním svalu než hladkém svalu. V laboratorních nálezech u pacientů se statinovou myopatií se vyskytuje akumulace lipidů, což lze vysvětlit poklesem oxidačního metabolismu v mitochondriích. U statinové myopatie je zvýšená i buněčná apoptóza, kterou řídí mitochondrie, a za tento jev zřejmě může nedostatek izoprenoidů (dolicholy, ubiquinon). Tak může být nedostatek CoQ10 predisponujícím faktorem pro rozvoj tohoto problému. (40,64)

Myopatie (se vzestupem CK) mohou být i důsledkem lékových interakcí na enzymatickém systému, kterým jsou statiny přeměňovány, tj. CYP450. Jsou-li jednotlivé izoformy inhibovány, může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací některých statinů. (40,51) (viz kapitola Lékové interakce statinů)

Myotoxicita se může projevovat různými způsoby, a to např. bez viditelných projevů pouze zvýšením kreatinkinázy. Toto asymptomatické zvýšení se objevuje asi u 5 % populace užívajících statiny. Nejcitlivějším laboratorním indikátorem pro pozorování svalového poškození je právě hladina CK. Dalšími důkazy poškození svalové tkáně je vyplavení ALT a AST, které bývají chybně odůvodněny hepatopatií. U hepatopatie by bylo třeba vyšetření ještě doplnit o hladinu

gama glutamyltransferázy (GGT), které je specifické pro poškození jater. Ovšem ani zvýšená izolovaná hladina CK bez myalgií nemusí ukazovat na poškození svalů způsobené statiny. Může se jednat např. o větší svalovou zátěž, abúzus alkoholu či ostatních drog, onemocnění štítné žlázy (hypotyreózu), virové a bakteriální infekty či jiné myopatie. Normální i zvýšenou hladinou CK se může projevovat i myalgie (10-12 %). Závažné nekrotizující myopatie se popisují jako disperzní nekróza svalových vláken bez zánětlivé infiltrace a vyšší hladiny CK. U dosud asymptomatických myopatií by mohlo podávání statinů vést k její manifestaci. Nejčastěji se díky komorbiditám a polyfarmakoterapii objevují myopatie u starší populace. Rizikové faktory statiny navozené myopatie můžeme rozdělit na endogenní a exogenní. K endogenním lze zařadit vyšší věk (nad 80 let), hypertenzi, DM, hypotyreózu, nízké „body mass index“ (BMI), onemocnění ledvin a jater. Alkohol, intenzivní cvičení a léky ovlivňující metabolismus statinů jsou exogenní rizikové faktory. Velmi často bývá myopatie spojena s užíváním statinů, a zároveň i s užitím jiných léků (kortikoidy, antibiotiky, antipsychotiky, imunosupresivy aj.). (40,64) U myopatie se však jedná pouze o nežádoucí účinek, který má charakter přechodného projevu, a po vysazení léčby mizí. (34)

K velmi vzácným (0,01 %) nežádoucím účinkům se řadí i závažnější, potenciálně život ohrožující, rhabdomyolýza, která se objevuje nejčastěji současně s užíváním jiných léčiv (cyklosporin A, erytromycin aj.). Jde o závažnější formu myopatie. Při rhabdomyolýze dochází k degeneraci myocytů a hladina kreatinkinázy se může zvýšit až čtyřicetinásobně, což má za následek dysfunkci až selhání ledvin. Obvykle tedy vyžaduje rhabdomyolýza hospitalizaci, jelikož dochází k myoglobinúrii a zmíněnému akutnímu selhání ledvin. (40, 64)

Pokud se u pacienta objeví myopatie, nejedná se vždy o signál k úplnému přerušení léčby. Měla by být změřena hladina kreatinkinázy a transamináz. Jsou-li hladiny změřených hodnot vyšší pouze 3-4x a příznaky jsou mírné, lze v léčbě pokračovat. Hladiny se poté ještě kontrolně znovu za pár dní změří. Dalším řešením je snížení dávky, frekvence dávkování nebo podat jiný typ statinů či kombinovat statin s jinou nestatinovou terapií, která sníží riziko nebo zvýší účinnost léčby při nižší dávce statinů. (35,65) Je-li hladina CK nižší než desetinásobek horního limitu referenčního rozmezí a pacient je asymptomatický, není nutné hypolipidemika vysazovat, ale je nutné kontrolovat hladiny CK každých 2-6 týdnů po úpravách léčby. Má-li pacient při této hladině CK symptomy, tak statiny se vysadí do normalizace léčby a zahájí se terapie nižší dávkou. Pokud je CK 10x vyšší než horní limit či 5x vyšší u pacienta s velmi závažnými příznaky, je na místě statiny vysadit trvale a kontrolovat renální funkce a hladinu CK každé 2 týdny. Často se stává, že bolest nesouvisí s léčbou, ale pacienti jsou citlivější ve vnímání svalové bolesti, protože je o tomto nežádoucím účinku informoval lékař při zahájení terapie. (35) Pokud potíže ani takto nezmizí, je na místě vyšetření pro jiné patologie (např. mitochondriální myopatie). Mytoxická indukovaná statiny je obecně častější mezi ženami než u mužů, kvůli rozdílnému obsahu tělesného tuku. (64)

Nevýhodou statinů je snížení množství koenzymu Q10, který se tvoří v lidském těle přirozeně. Koenzym Q10 je velmi důležitý pro činnost srdce, mozku, jater a imunitního systému.

K dalším důležitým jevům, pro který je koenzym Q10 důležitý, jsou stabilizace biologických membrán a inhibice oxidace LDL-cholesterolu. Je-li koenzymu Q10 v těle nedostatek, pociťujeme únavu, svalovou slabost, úbytek energie a dochází k poruše metabolismu vápníku v myokardu. Proto je léčba statiny uváděna jako důvod pro doplnění léčby koenzymem Q10. Dále je vhodné k léčbě doplňovat vit. D, který má mírnou aktivitu HMG-CoA reductázy a ovlivňuje vstřebávání cholesterolu ve střevě u osob s metabolickými poruchami (hypercholesterolémie a DM). A vhodné je doplnit i lecitin, který zlepšuje poměr HDL/LDL nebo omega-3- mastné kyseliny mající aterosoprotektivní funkci. Kvůli snížení NÚ, jako jsou nauzea, flatulence, zácpa či průjem, můžeme podávat probiotika. Řada studií se věnovala tématu ovlivnění statinové myopatie podáváním koenzymu Q10, avšak výsledky byly velmi nejednoznačné a častokrát rozporuplné. (48)

### 3.6.7.2 Hepatotoxicita

U 0,5-2 % léčených pacientů, zejména při užívání vyšších dávek statinů, může dojít k asymptomatickému vzestupu ALT. Avšak k poškození jater nedochází příliš často, tudíž se již ustoupilo od preventivního testování ALT. (65) Pokud dojde při terapii k trojnásobnému zvýšení ALT než je horní limit referenčního rozmezí, lze v léčbě pokračovat a kontrolují se znovu jaterní testy za 4-6 týdnů. Je-li změřená hladina ALT více jak trojnásobně zvětšená, je na místě vysadit či snížit dávku hypolipidemik a znovu zkontrolovat jaterní testy za 4-6 týdnů. Opětné nasazení léčby lze zvážit až po normalizaci ALT. Nedojde-li k poklesu, je nutné vyloučit další příčiny. (33) U vyšších dávek rosuvastatinu byla objevena proteinurie, která není spojená s glomerulární dysfunkcí, ale jednalo se většinou o proteinurii přechodnou. (44,65) Při porovnání atorvastatinu a rosuvastatinu se zjistilo vyšší riziko elevace transamináz při užívání atorvastatinu. (65)

Mluvíme-li o statinové hepatopatii, jedná se o jev, který vzniká na podkladě idiosynkrazie, imunologické reakce, či na podkladě statiny demaskované autoimunitní hepatitidy. Jako možný důvod vzniku hepatotoxicity bývá udávána zvýšená propustnost membrány hepatocytu s prosakováním jaterních enzymů, avšak přesný mechanismus vzniku není stále znám. Transaminitida, což je výše zmíněný možný způsob vzniku hepatotoxicity, je přímo úměrná dávce statinu. (51) Hepatotoxicita, stejně tak myotoxicita, vzniká zejména při současném užívání statinů a jiných léků, které s nimi interagují na úrovni metabolismu přes jaterním izoformy cytochromu P450 (platí pro většinu statinů kromě pravastatinu a rosuvastatinu) jako jsou makrolidová antibiotika, antiepileptika, antivirotika aj. (39) (viz kapitola Lékové interakce statinů)

### 3.6.7.3 Diabetogenní účinky statinů

Některé studie prokázaly, že při statinové terapii hrozí vyšší riziko vzniku poruchy metabolismu cukrů, zejména u ženského pohlaví. Statiny způsobují zhoršenou funkci beta-buněk pankreatu a prohloubí nedostatek inzulínu. Zhoršenou funkci beta-buněk navozují statiny zvýšenou



expresí LDL receptorů na povrchu beta-buněk, což vede k vzrůstu koncentrace cholesterolu, který způsobí apoptózu beta-buněk. V metaanalýze statinových studií bylo zjištěno, že u 9 % pacientů byl vznik DM spojen s užíváním statinů. Pokud byl pacient starší či měl již rizikové faktory pro vznik DM, hrozilo mu vyšší riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu. Nejvyšší riziko bylo popsáno u rosuvastatinu, zvláště pak ve vysokých dávkách. Při výběru typu statinu by se tedy tato skutečnost měla brát také v potaz, zejména u osob s již vyšším rizikem vzniku DM. V různých studiích bylo prokázáno, že DM se rozvinul u osob s četnými rizikovými faktory. S nejvyšší pravděpodobností by u nich postupem času DM vznikl i bez statinové terapie. Pacienti, kteří trpí DM, patří do skupiny s vysokým rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality a prospěch z terapie je u těchto nemocných vyšší než její komplikace. Tudíž se léčba statiny v těchto případech bez obav indikuje, jelikož výhody terapie převyšují riziko vzniku DM. Ovšem u seniorů je třeba pečlivější sledování a častější laboratorní kontroly. (51,65)

#### **3.6.7.4 Nefrotoxicita**

Negativní vliv na glomerulární filtraci byl popsán u rosuvastatinu, a to zejména v úvodní terapii. Rosuvastatin také zvyšoval podíl nemocných s proteinurií. Díky těmto skutečnostem je rosuvastatin v maximální dávce kontraindikován u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, zejména u pacientů ve třetím až pátém stupni. (65)

Trpí-li pacient renální nedostatečností, roste u něj i riziko jinak ojedinělých nefrotoxických nežádoucích účinků spojovaných se statiny. Co se týče pravastatinu, jeho dávka by měla být upravena u středně těžkého onemocnění ledvin a u lovastatinu, rosuvastatinu a simvastatinu při těžké renální nedostatečnosti. U atorvastatinu a fluvastatinu není redukce dávky nutná, proto v léčbě pacientů s těmito komplikacemi volíme spíše tyto dvě molekuly. (39) Studie zabývající se tématem nefrotoxicity navozené statiny měly nejednoznačné závěry a spíše většina studií poukazovala na zpomalení poklesu glomerulární filtrace. Proto se při léčbě většinou statinů nemusíme obávat negativního ovlivnění funkce ledvin a jsou z tohoto pohledu považovány u nemocných bez chronického renálního selhávání za bezpečné. (65)

#### **3.6.7.5 Osteoporóza**

Statiny mají dle různých studií naopak pozitivní vliv na kostní remodelaci. Jedním z mechanismů, kterým lze vysvětlit vyšší novotvorbu kostní hmoty s pomocí statinů, je inhibice produkce mevalonátu. Bylo zjištěno, že aktivace osteoklastů probíhá v identické biochemické kaskádě jako syntéza cholesterolu. Statiny jsou účinné v zabránění aktivace osteoklastů in vitro stejně jako v potlačení produkce mevalonátu. Dalším mechanismem je ovlivnění prenylace klíčových intracelulárních proteinů osteoklastů, kdy dochází k inhibici jejich aktivity. (51) K pozitivnímu působení na kostní remodelaci může dále přispět i zvětšený objem trabekulární kosti, díky

zvýšené expresi růstového faktoru osteoblastů. Některé ze studií zjistily nižší riziko fraktur při podávání statinů, ale naopak jiné zase nenalezly žádný rozdíl. Data potvrzující tento pozitivní vliv jsou nedostačující. Výsledky studií mohou být rozdílné z mnoha důvodů, např. statiny mohly být dávány zejména „méně křehkým“ pacientům či s nižším rizikem fraktur nebo ve většině případů byly ve studiích kontrolní skupiny menší než ty, které užívaly statiny apod. (66,67)

### 3.6.8 Lékové interakce statinů

Biotransformace statinů probíhá zejména dvěma izoformami enzymatického systému CYP450 (CYP3A4 a CYP 2C9), přičemž zejména prvním z metabolických enzymů je metabolizováno velké procento běžně užívaných léčiv. S pomocí CYP3A4 a P-glykoproteinu jsou metabolizovány zejména lipofilní statiny (lovastatin, simvastatin i atorvastatin). Fluvastatin je degradován zejména přes izoformu CYP2C9. Hydrofilnější rosuvastatin a pravastatin jsou vylučovány v nezměněné formě a nepodléhají metabolismu přes jaterní izoformy CYP450. Pro všechny ze zmíněných statinů mají význam membránové transportní proteiny hepatocytů. Rosuvastatin je metabolizován jen z 10 %, jelikož je v nezměněné formě vylučován zejména stolicí a močí. (40)

Mezi nejčastější lékové interakce se statiny patří lékové interakce s makrolidovými antibiotiky, imunosupresivy (hlavně cyklosporinem), azolovými antimykotiky, fibráty, amiodaronem, omeprazolem, diltiazemem a verapamilem, metronidazolem či grapefruitovou šťávou. (27) Verapamil spolu s propafenonem, diltiazemem a amiodaronem patří mezi středně silné inhibitory CYP3A4 a P-glykoproteinu a se součinem plazmatické koncentrace léčiva a délky působení stoupá plazmatická hladina statinů až trojnásobně. Makrolidová antibiotika (klarithromycin, erythromycin) či azolová antimykotika zvyšují expozici statiny více než desetinásobně. Nižší růst expozice se nachází u atorvastatinu, a to u středně silných inhibitorů CYP3A4/P glykoproteinu dvojnásobně a silných inhibitorů trojnásobně. Užívá-li pacient simvastatin či lovastatin, je vhodné jej nahradit při rizikové komedikaci raději rosuvastatinem či pravastatinem. U atorvastatinu si vystačíme pouze se zredukováním dávky. Opačná situace nastává u induktorů jako jsou antikonvulziva, rifampicin, dexamethason, karbamazepin, barbituráty a kortikoidy, kde se expozice statinů naopak snižuje a je třeba dávky vyšší. (39)

U fluvastatinu, jako středně silného inhibitoru CYP2C9, může dojít k ovlivnění léků, které jsou substráty CYP2C9 (např. warfarinu) či jeho inhibitory (např. flukonazol, omeprazol a částečně i amiodaron). Obecně při kombinaci warfarinu se statiny může dojít ke vzestupu biologické dostupnosti warfarinu. Proto je vhodná při nasazení statinů warfarizovaným pacientům důsledná kontrola INR, alespoň zpočátku léčby. Induktory CYP2C9 jako jsou fenytoin a rifampicin zase snižují účinek fluvastatinu. (39)

Co se týče transportu statinů do hepatocytu, tento přenos je usnadňován pumpou OATP1B1. Na jednom pólu vstupuje statin do hepatocytu a z druhého je pomocí efluxní pumpy

(zejména P-glykoproteinu) transportován do žluči. Ovlivní-li se transport statinu do buňky, sníží se inhibice HMG-CoA reduktázy a plazmatická koncentrace statinu je zvýšená. Závislost vstupu do hepatocytu na aktivitě OATP1B1 (z angl. „organic anion transporting polpeptid“, nyní označovaného jako P-glykoprotein) se mezi jednotlivými statiny různí (klesá v pořadí simva > pitava > atorva > prava > rosuva > fluvastatin). Mezi léčiva inhibující tuto pumpu a tím zvyšující plazmatickou koncentraci statinů patří fibráty, NSAIDs či cyklosporin A (inh. CYP3A4). Membránové transportní proteiny mohou naopak indukovat rifampicin s karbamazepinem, což by mělo za důsledek snížení účinku rouvastatinu a pravastatinu. (65)

Je zcela na místě se věnovat lékovým interakcím statinů i s potravinovými doplňky, které pacienti užívají, jelikož mohou být také významné. Vlivem jiného léčiva či potravin může dojít ke zpomalení metabolismu či eliminace statinů a ke zvýšení jejich koncentrace v krvi. Lékové interakce jsou častou příčinou hepatopatií a myopatií při užívání statinů a zpravidla reversibilně odezní, pokud se podaří lékovou interakci včas vyřešit.

### **3.6.9 Léková adherence ke statinové léčbě**

Jak již bylo naznačeno v kapitolách výše, čím vyšší počet léčiv senior užívá, tím více chyb se může dopustit a zároveň tím klesá i adherence pacienta k léčbě. K poklesu adherence přispívají i různé rizikové faktory, které zrychlují ztrátu soběstačnosti i ztrátu kognitivního výkonu ve stáří, jako jsou poruchy metabolismu a metabolický syndrom, zhoršení svalové síly, nutrice, různá onemocnění apod. (68)

Adherenci může ovlivňovat řada rizikových faktorů (RF) od ovlivnitelných až po neovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné RF patří např. věk, osobnost pacienta, pohlaví nebo stav kognitivních funkcí při adekvátně nastavené léčbě. Mezi ovlivnitelné RF patří např. informovanost pacienta o možných nežádoucích účincích léčby a její vhodnosti, o dopadech při nedodržení léčby, počet indikovaných léčiv a denních dávek nebo do určité míry i finanční zátěž pacienta léčbou. Ke zlepšení adherence může přispět i lékař, a to motivací nemocného, vhodným vysvětlením žádoucích a nežádoucích účinků a poučením nemocného o následcích při nedodržení doporučení.

Důvody ke špatné adherenci dělí WHO do 5 skupin: na straně pacienta, na straně onemocnění a jeho povahy, na straně lékaře a vedené terapie, socioekonomické důvody a důvody spojené s nastavením zdravotního režimu. Ze strany nemocného je vztah k léčbě ovlivněn znalostmi o onemocnění a jeho závažnosti, připraveností a jeho motivací se dlouhodobě léčit. (69,70)

S nárůstem kardiovaskulární morbidity a mortality souvisí zvýšená hladina LDL-cholesterolu a statiny jsou považovány za léky, které působí na LDL-cholesterol nejúčinněji. Z tohoto

důvodu jsou léky první volby v preventivní kardiologii. Jenže účinek léčby se neodvíjí pouze od volby podávaného léčiva, ale významnou roli hraje právě adherence pacienta. Jelikož se v případě podávání statinů jedná o léčbu dlouhodobou, často také doživotní a s nepřímým pozorovatelným efektem, je adherence pacientů k této léčbě velmi nízká. Zhoršená adherence se stupňuje i díky řadě nepřesností, či dokonce nepravd, o nežádoucích účincích statinů. Často si pacienti tyto nežádoucí účinky sami zjistí na internetu (jako je např. neodůvodněné poškození mozku, zrychlení stárnutí mozku, poškození jater nebo ledvin) nebo si je přečtou v příbalovém letáku, kde je uveden výčet všech popsaných, i extrémně vzácných NÚ, a kontraindikací (KI). Dalším důvodem non-adherence je neznalost spojitosti statinů se snížením KVS rizika, KVS morbidita a mortality. Častým důvodem ke snížené adherenci je také skutečnost, že pacienti po nasazení léčby na sobě nepociťují zlepšení zdraví, a tak se domnívají, že je s léčbou spojeno příliš mnoho rizik a žádný prospěch.

Pro dobrou adherenci je tedy třeba, aby lékař při nasazení léčby informoval pacienta o významu léčby. Pacient by měl být informován zejména o tom, že:

- statiny jsou podávány z důvodu vysokého či velmi vysokého rizika fatálních ASKVO
- pravidelné a dlouhodobé podávání statinů sníží hladinu cholesterolu a s tím zároveň i riziko ASKVO alepší prognózu pacienta (riziko IM, CMP poklesne až o 25 %)

V primární prevenci lze pacientovi demonstrovat konkrétně jeho situaci v tabulkách SCORE, ze kterých lze odhadnout pravděpodobnost fatální KVS příhody v nejbližších 10 letech. Bere se v úvahu i rodinná anamnéza, socioekonomický status, přítomnost autoimunitního onemocnění, fibrilace síní a podobně, jelikož tyto faktory modifikují vypočítané riziko. (71)

Problematikou nedostatečné adherence při statinové léčbě se zabývalo mnoho studií. Např. jedna ze studie z českého prostředí ukázala, že adherencí alespoň 80 % mělo pouze 60 % z celkového souboru pacientů. Navíc bylo prokázáno, že 40 % pacientů do 2 let od zahájení léčby zcela přestalo statiny užívat. (71) Skutečnost, že je adherence důležitá, potvrdila i studie s pacienty po IM, kde nemocní s nižší adherencí pod 80 % měli více jak čtyřnásobné riziko opakovaného IM a více než dvojnásobně vyšší riziko mortality proti pacientům s adherencí nad 80 %. (70,72) Kanadská studie popsala, že lepší adherenci mají pacienti při sekundární prevenci než pacienti v primární prevenci. Jedním z nežádoucích účinků, díky kterému adherence pacientů klesla, bylo zhoršení jaterních funkcí a symptomy myopatie. Avšak elevace aminotransferáz se vyskytuje velmi zřídka a jde o hodnotu ALT více než trojnásobnou ve dvou měřeních jdoucích po sobě. Symptomy svalových nežádoucích obtíží jsou pocity svalové únavy, svalové slabosti, přes myalgie až po rhabdomyolýzu. Avšak výskyt těchto nežádoucích účinků je velmi málo častý. Další příčina zhoršené adherence jsou obavy ze snížené funkce ledvin. Glomerulární filtrace ale není statiny ovlivňována u osob s normálními renálními funkcemi, proto není důvod k nenasazení

terapie. Pouze u pacientů se sníženou glomerulární filtrací je nutné redukovat dávku (mimo atorvastatin).

Obecně adherence nemocných k dlouhodobé terapii statiny není příliš vysoká a snižuje se s délkou podávání statinů. Zhoršená adherence prokazatelně vede ke zhoršené prognóze a u osob se sekundární prevencí ke zvýšení mortality. Podklady nejsou ani pro léčbu statiny ob den či užívání ½ tbl ob den a takové podávání spíše snižuje adherenci pacienta. Stejně tak užívání více tablet během dne, kdy pacienti mají sklony k zapomínání užívání tablet, není vhodné a je třeba využívat i fixní kombinace léčiv (viz kapitola „Kombinace statinů s ostatními hypolipidemiky“). Dnes již neplatí užívání u všech statinů pouze navečer, jelikož většina statinů je dlouhodobě působících a lze je brát v podstatě kdykoliv. Důležité je, aby byly opravdu užívány každý den ve stejnou denní dobu.

Česká společnost pro aterosklerózu publikovala materiály, které se týkají předsudků, mýtů a omylů o statinech. Tyto materiály jsou dostupné jak pro lékaře, tak pro pacienty. Mezi tyto mýty patří mýtus o důvodech pro indikaci statinů. Řada pacientů se totiž domnívá, že jsou podávány proto, aby se snížil cholesterol. Avšak cílem léčby je zabránění srdečním infarktům a cévním mozkovým příhodám. Dalším mylným míněním je, že při terapii dochází k úbytku a rozpadu svalů u velkého množství pacientů. (70, 72) K non-adherenci k léčbě přispívá velkou měrou i psychogenní složka, což dokazuje i studie ASCOT, kdy se výskyt myopatie zvýšil o 15 % po odslepení studie. (59) Dalším nedorozuměním je, že dochází k poškození nervové soustavy. Abychom toto uvedli na pravou míru, naopak statiny mají protizánětlivé účinky a mohou spíše cévy v mozku a míše chránit. I když tento efekt nebyl v žádné studii prokázán, bylo zjištěno, že při léčbě statiny klesá výskyt CMP. Také vznik DM 2. typu po statinové léčbě je omylem. I zde platí, že u většiny pacientů s DM je léčba statiny žádoucí kvůli KVS rizikům. Je pravdou, že při hypolipidemické léčbě mohou tyto léky mírně urychlit rozvoj DM u osob s mnoha rizikovými faktory DM, které by tímto onemocněním v nejbližší době zřejmě onemocněli. Také rizika karcinomů při užití statinů nebyla prokázána, naopak některé ze studií spíše ukázaly, že rekurence nádoru prsu byla nižší u pacientek, které statiny užívaly. (70,72)

Pro dobrou adherenci vedoucí ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality a k prodloužení života nemocných v dobré kvalitě je nezbytné vyvrátit mínění o škodlivosti statinů. Pro pacienty je důležité vědět, že u hypercholesterolemie se jedná o chronické asymptomatické onemocnění, jenž pacienty nijak neomezuje v běžném životě a nebolí. Z těchto důvodů mají pacienti tendenci onemocnění podceňovat. Proto je v tomto případě nutná pravidelná edukace o principu fungování medikace a o tom, že statiny zejména významně snižují nemocnost a úmrtnost na KVS onemocnění. (70,72)

## 4 Praktická část

### 4.1 Metodika práce

V rámci evropského výzkumného projektu EuroAgeism H2020 (ESR7 projektu pod názvem „Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe“) byla sbírána data pro účely této diplomové práce. Výzkumný projekt EuroAgeism H2020 (ESR7 projekt) si vytyčil za cíl sledovat problematické oblasti lékové preskripce ve stáří v několika evropských zemích, se zaměřením především na země střední a východní Evropy ve srovnání se zeměmi ze západní Evropy a z rozvojových oblastí. Data byla sbírána v 11 evropských zemích od srpna 2018 do února 2021 a sběr dat se dle nastavených pravidel projektu podařilo dokončit v 8 zemích – České republice, Estonsku, Chorvatsku, Srbsku Bulharsku, Turecku, Etiopii a Španělsku. (73)

V české republice byla data sbírána ve třech různých prostředích zdravotní péče, a to v akutní péči v několika větších, regionálně odlišných nemocnicích v ČR (Praha, Hradec Králové, Brno, Opava), dále v ambulantní péči – jednalo se o geriatrické ambulance, kde ošetřujícím lékařem byl geriatr (opět v Praze, Hradci Králové, Brně a Opavě) a v lékárnách též v regionálně odlišných centrech a ve větších lékárnách (v Hradci Králové, Holešově a Kroměříži). Data byla sbírána u geriatrických pacientů ve věku od 65 let a starších, kteří byli dle zařazovacích kritérií studie schopni relevantních odpovědí. Jednalo se o pacienty bez těžkého diagnostikovaného kognitivního deficitu, bez významných poruch sluchu a řeči, které by mohly ovlivnit výpověď pacienta a o nemocné, kteří nebyli v terminálním stádiu onemocnění (definováno jako posledních 12 měsíců odhadovaného života). Nemocní byli vybíráni náhodně a všichni pacienti od zahájení sběru dat v příslušném centru ve věku 65 let a více, kteří splňovali podmínky studie a kteří souhlasili s účastí ve studii, byli zařazeni do sledování.

Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK, schválen byl i komplexní protokol studie. Pacienti obdrželi informace o studii pro pacienty a byli požádáni k podpisu informovaného souhlasu. Sběr dat probíhal pouze dotazníkovou formou a byl prováděn v souladu se všemi pravidly evropské směrnice o ochraně osobních údajů (GDPR). V každém regionálně odlišném centru byla získána dle propočtu statistické síly studie data od přibližně 150 pacientů, celkem tedy pro každý typ péče bylo ve studii vyšetřeno přibližně 450 pacientů.

Odmítnul-li pacient rozhovor s výzkumníkem, bylo nutno zaznamenat pro budoucí analýzy mezinárodního souboru důvody odmítnutí a počet léčiv, které daná osoba užívala. V pilotní analýze zpracovávané pro tuto diplomovou práci uvedené údaje nebyly zařazeny/zohledněny. Celý rozhovor byl zaznamenáván anonymně do protokolů, pouze pod pořadovým číslem pacienta, stejně tak údaje v elektronické databázi byly zaznamenávány tak, aby z nich pacienti nemohli být identifikováni bez znalosti čísla pacienta ve studii.

Ke komplexnímu vyšetření geriatrických pacientů se používal rozsáhlý, dříve validizovaný dotazník, vytvořený pro účely projektu EuroAgeism H2020 (ESR7 projekt). Standardizovaný dotazník obsahoval několik sekcí, které se zaměřovaly na vyšetření sociodemografických charakteristik seniorů, životního stylu, funkčních a klinických charakteristik starších nemocných, geriatrických syndromů a symptomů, základních údajů o vnímání zdravotního stavu samotným pacientem a o využití zdravotních služeb v posledních měsících. Sekce sociodemografických charakteristik obsahovala identifikační údaje pacienta, datum vyšetření, věk, pohlaví, rodinný stav, vzdělání, četnost návštěv zdravotnických zařízení apod. V sekci věnované životnímu stylu byla získávána data o kouření a užívání alkoholu, další oblast se týkala nutričního stavu a obsahovala údaje o váze, výšce, stravování a terapeutických dietách. Následující části pojednávaly o mobilitě pacienta, výsledcích testu ADL (z angl. „Activities of Daily Living“), výsledky testů stařecké křehkosti, testy kognitivních funkcí a nálady, údaje o zdravotním stavu osoby a informace o využití zdravotních služeb. Zaznamenávala se onemocnění, která pacient prodělal nebo jimi v současné době trpěl (v dotazníku byly tyto sekce odlišeny) a detailní informace o užívané medikaci – obchodní název léčivého přípravku, ATC kód, účinné látky, léková forma, jednotlivá dávka, užívaná dávka, frekvence dávkování, doba užívání a indikace. Byly vyplňovány i údaje o odhadované adherenci pacienta, popřípadě příčiny neužívání léčiv. Alergie na léky či nežádoucí účinky po jejich požití byly také zaznamenávány. Další část dotazníku se týkala symptomů přítomných v posledních 7 dnech, vyšetření hlavních charakteristik bolesti (přítomnosti, lokalizace, kvality, intenzity dle VAS, délky a frekvence) a komplexního vyšetření údajů týkajících se prevalence, četnosti a příčin pádů. Posledními vyšetřovanými oblastmi byly výsledky základních laboratorních a klinických vyšetření (včetně hodnot krevního tlaku a BMI) a celková spokojenost pacienta s poskytovanou péčí. Pro statistické hodnocení dat se údaje z dotazníků zadávaly do elektronické databáze a s pomocí statističky projektu byla data dále čištěna a upravena k analýzám.

Diplomová práce byla zaměřená zejména na posouzení racionality preskripce statinů v souboru seniorů v ambulantní, akutní a lékárenské péči v České republice. Deskriptivní analýza dat byla směřována na četnosti užití jednotlivých statinů, jejich kombinace s jinými hypolipidemiky a fixní kombinace statinů s jinými léčivy, na užívané dávky statinů, délku užití léčiv a na sledování s jakou četností jsou statiny předepisovány pacientům s různou výší KVS rizika. Dále jsme zjišťovali, zda jsou statiny častěji předepisovány u seniorů v přítomnosti klinických a lékových rizikových faktorů, které mohou zvyšovat riziko komplikací statinové léčby, nežádoucích účinků nebo lékových interakcí.

K důležitým limitům studie patří skutečnost, že údaje v lékárenské péči byly zjišťovány pouze dotazníkovou metodou, tj. výpovědi pacientů při této metodice nemusí být zcela přesné a kompletní. V akutní a ambulantní péči byly výpovědi pacientů doplňovány i o objektivní komplexní data o nemocném ze zdravotnické dokumentace a z rozhovorů se zdravotnickými pracovníky. Toto ověření nemohlo být provedeno v lékárnách. Jelikož pacienti si zpravidla

nevyzvedávaly všechny užívané léky, také odpovědi nemocných o počtu a druhu užívaných léků v tomto souboru mohou být zkreslené.

K hodnocení dat byla použita základní deskriptivní statistika. Spojité proměnné (např. věk) byly popsány průměrem, směrodatnou odchylkou (SD), mediánem, minimem a maximem a kategorizované proměnné (např. pohlaví) absolutními a relativními četnostmi (procenty). Rozdíly v četnostech kategorizovaných proměnných byly vyhodnoceny chí-kvadrát testem (pokud všechny tzv. očekávané četnosti byly větší než pět) nebo Fisherovým exaktním testem (pokud alespoň jedna očekávaná četnost byla menší nebo rovna pěti). Síla asociace mezi kategorizovanými proměnnými byla popsána poměrem šancí (OR) s 95 % intervalem spolehlivosti. Pro rozdíly mezi porovnávanými soubory v rozdělení základních charakteristik byly vypočítané poměry šancí při stanovení prediktivních a rizikových faktorů v souvislosti s podáváním statinů adjustovány na věk (75 a více, 75 a méně), pohlaví a počet léků (7 a více, 7 a méně) pomocí Cochranova-Haesze-lova testu. Výsledky byly statisticky významné, když hladina významnosti „p-hodnota“ byla nižší než 0,05.

Do tabulek shrnujících předepisování statinů u seniorů s různou mírou KVS rizika a v tabulkách uvádějících asociace prostřednictvím OR mezi užitím statinů a rizikovými klinickými a lékovými faktory v osobní nebo lékové anamnéze geriatrického pacienta, byla zaznamenána pouze data, jejichž denominátor tvořilo alespoň 90 % z 1602 osob (tj. 1442 osob) - tedy data, kde nebyl statisticky významný podíl počtu chybějících dat.

V tabulce č. 2a jsou shrnuty sociodemografické charakteristiky jednotlivých souborů, v tabulce č. 3 diplomové práce je popsána prevalence užití statinů ve sledovaném souboru seniorů, ať už v monokomponentních tabletách, či v kombinaci s ostatními hypolipidemiky nebo užití fixních kombinací statinů s hypolipidemiky nebo jinými účinnými látkami z jiných skupin léčiv. V další tabulce jsem hodnotila délku užívání statinů a jejich časování v průběhu dne s ohledem na jejich biologický poločas, sledována byla i jejich podávaná dávka během dne. V tabulce věnované vhodným indikacím statinů byla analýza provedena pouze z celkového souboru, jelikož v souborech pacientů z jednotlivých péčí byla zaznamenána velmi nízká četnost odpovědí. V této tabulce byla sledována racionální preskripce statinů, popř. zda indikace statinů tam, kde měly být podávány, naopak nechyběly. Skupiny pacientů seniorů pro analýzu v této tabulce byly rozděleny dle klasifikace studie SCORE na pacienty s nízkým KVS rizikem, středním KVS rizikem, vysokým KVS rizikem a velmi vysokým KVS rizikem ASKVO dle pravidel uvedených v tabulce č.1 „Hodnocení kardiovaskulárního rizika“. Tabulka číslo 8 dokumentuje výsledky analýz rizikových klinických situací nebo lékových kombinací, ve kterých byly statiny v souboru podávány, zejména rizikové faktory, nežádoucí účinky a lékové interakce. Tato analýza byla prováděna podle START kritérií a doporučených postupů ESC/EAC 2019. Některé nežádoucí účinky a rizikové situace nemohly být analyzovány pro nedostatek dat nebo z důvodu vysokého počtu chybějících dat (např. o výskytu anémií, svalových bolestí či údaje o hladinách ALT, AST a GGT).



Struktura chybějících hodnot pro účely této diplomové práce nebyla analyzována a bude prováděna až u mezinárodních analýz. Statistickou analýzu zpracovanou v této diplomové práci bude možné využít jako základ pro formulování dalších statistických hypotéz a k aplikaci složitějších vícerozměrných statistických metod při analýzách mezinárodních dat.

## 4.2 Výsledky

Lékařenský soubor obsahoval 450 pacientů ze tří měst – Holešov, Hradec Králové a Kroměříž. U každého z měst bylo sesbíráno 150 vyplněných dotazníků s odpověďmi seniorů. K dispozici byly ještě soubory ambulantní a akutní péče, sbírané v rámci jiných diplomových prací. Ambulantní péče zahrnovala 563 pacientů a akutní péče 589 seniorů. Dohromady bylo tedy v této diplomové práci analyzováno 1602 respondentů vyšetřených v rámci projektu EuroAgeism H2020.

Z tabulky č. 2a je zřejmé, že nejvíce zastoupenou věkovou skupinou v celkovém souboru byla věková kategorie 65-74 let, a to ve 40,0 %, druhá nejčastější věková skupina byla 75-84 let, ve 30,7 %. Stejně tomu bylo i v lékařenské péči (73,3 %, 21,3 %). V ambulantní a akutní péči nejčastější skupinu tvořili pacienti ve věku 75-84 let (30,0 % a 38,5 %) a druhou v pořadí byla věková skupina 65-74 let (20,8 % a 32,8 %). Průměrný věk v celém souboru byl 77,8 let  $\pm$  7,6 (směrodatná odchylka) a medián věku 77,7 let. V lékařenské péči byl průměrný věk 71,7  $\pm$  6,25 (s mediánem 70 let), v ambulantní péči 82,8 let  $\pm$  8,53 let (s mediánem 84 let) a v akutní péči 79 let  $\pm$  8,11 let (s mediánem 79 let). Vyšší procentuální zastoupení měly ženy, a to 66,0 %. Z pohledu rodinného stavu měli nejvyšší zastoupení vdané/ženatí 47,6 % v celkovém souboru. Senioři vyšetření v naší studii měli nejčastěji středoškolské vzdělání, a to shodně ve všech souborech.

V tabulce č. 2b je vidět, že senioři ve sledovaném souboru užívali také 5-9 léků, a to ve všech typech péče kromě lékařenské péče. V celkovém souboru užívalo 5-9 léčiv 43,1 %, v ambulantním 54,7 % a akutní péči 46,0 % pacientů. V lékařenském souboru nejčastěji pacienti užívali 1-4 léky (64,7 %). Co se týče počtu onemocnění, nejčastější výskyt byl pozorován u 5-9 onemocnění současně, opět ve všech souborech mimo lékařenské péče. V celkové péči trpělo současně 5-9 onemocněními 49,5 % seniorů, v ambulantní péči 51,9 % a v akutní péči 67,3 %. V lékařenské péči trpělo nejčastěji 1-4 onemocněním 68,7 % seniorů.

K nejvíce zastoupeným kardiovaskulární onemocněním patřila ischemická choroba srdeční, a to u 30,2 % seniorů v celkovém souboru, následované dyslipidemií u 14,5 % seniorů v celkovém souboru. Dle očekávání velká většina seniorů splňovala podmínky k zařazení do středně vysokého KVS rizika, a to v 90,9 % případů v celkovém souboru (v lékařské péči 75,1 %, v ambulantní péči 99,2 % a v akutní péči 97,1 %). V lékařské péči byla nejčastěji vyskytujícím se onemocněním dyslipidemie (u 16,7 % seniorů). V ambulantní péči ve shodě s celkovým

souborem trpělo nejvíce seniorů ischemickou chorobou srdeční (41,7 %) a v akutní péči tomu bylo obdobně (u 36,0 % seniorů).

Tabulka č. 2a Sociodemografické charakteristiky seniorů v projektu EuroAgeism H2020 vyšetřených v ČR

|                           | CELKOVÝ SOUBOR |      | LÉKÁRENSKÁ PÉČE |      | AMBULANTNÍ PÉČE |      | AKUTNÍ PÉČE |      |
|---------------------------|----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-------------|------|
|                           | N              | %    | N               | %    | N               | %    | N           | %    |
| <b>Věk</b>                |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| 65-74 let                 | 640            | 40,0 | 330             | 73,3 | 117             | 20,8 | 193         | 32,8 |
| 75-84 let                 | 492            | 30,7 | 96              | 21,3 | 169             | 30,0 | 227         | 38,5 |
| 85-94 let                 | 416            | 26,0 | 22              | 4,9  | 241             | 42,8 | 153         | 25,9 |
| 95 a více                 | 54             | 3,3  | 2               | 0,4  | 36              | 6,4  | 16          | 2,7  |
| <b>Pohlaví</b>            |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| ženy                      | 1058           | 66,0 | 281             | 62,4 | 444             | 21,1 | 333         | 43,5 |
| muži                      | 544            | 34,0 | 169             | 37,6 | 119             | 78,9 | 256         | 56,5 |
| <b>Rodinný stav</b>       |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| svobodná/ý                | 62             | 3,9  | 15              | 3,3  | 27              | 4,8  | 20          | 3,4  |
| vdaná/ženatý              | 762            | 47,6 | 325             | 72,2 | 183             | 32,5 | 254         | 43,1 |
| ovdovělá/ý                | 631            | 39,4 | 63              | 14,0 | 303             | 53,8 | 265         | 45,0 |
| odloučená/ý               | 18             | 1,1  | 1               | 0,2  | 14              | 2,5  | 3           | 0,5  |
| rozvedená/ý               | 129            | 8,1  | 46              | 10,2 | 36              | 6,4  | 47          | 8,0  |
| <b>Vzdělání</b>           |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| základní                  | 399            | 24,9 | 110             | 24,4 | 163             | 29,0 | 126         | 21,4 |
| středoškolské             | 951            | 59,4 | 258             | 57,3 | 348             | 61,8 | 345         | 58,7 |
| vysokoškolské             | 251            | 15,7 | 82              | 18,2 | 52              | 9,2  | 117         | 19,9 |
| <b>Polyfarmakoterapie</b> |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| 0 léků                    | 31             | 1,9  | 30              | 6,7  | 1               | 0,2  | 0           | 0    |
| 1-4 léky                  | 461            | 28,8 | 291             | 64,7 | 128             | 22,7 | 42          | 7,1  |
| 5-9 léků                  | 691            | 43,1 | 112             | 24,9 | 308             | 54,7 | 271         | 46,0 |
| 10 a více léků            | 419            | 26,2 | 17              | 3,8  | 126             | 22,4 | 276         | 46,9 |

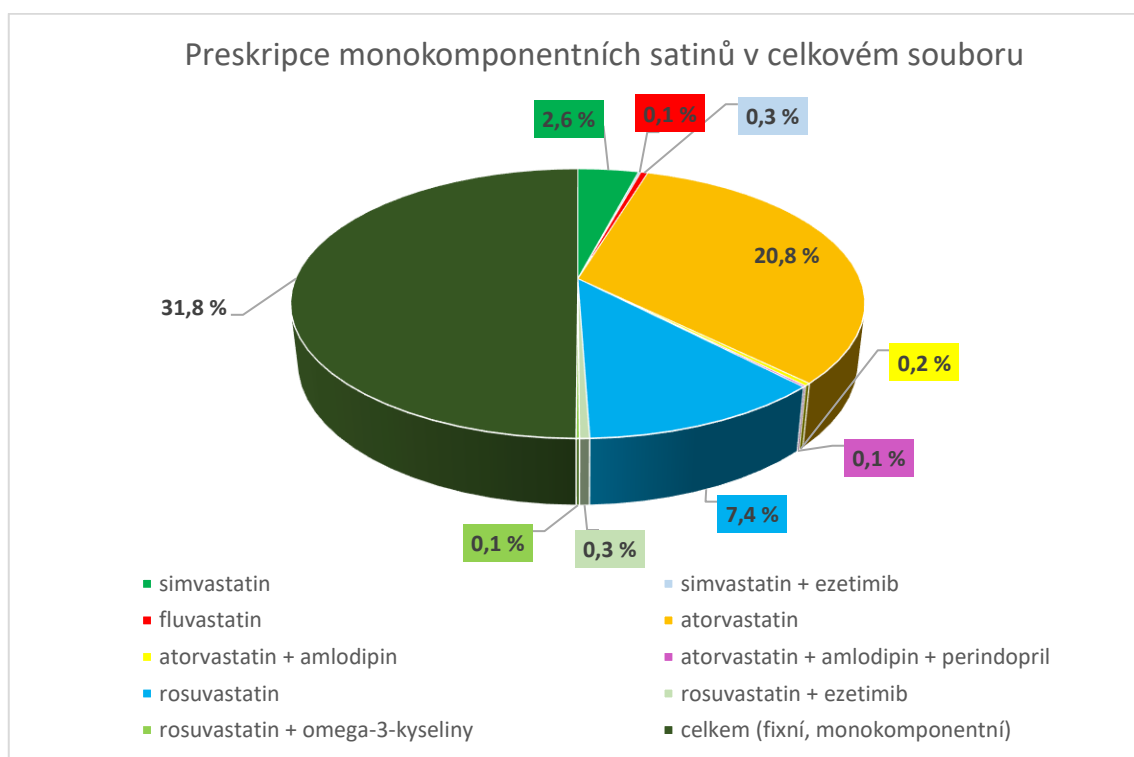
Tabulka č. 2b Klinické charakteristiky seniorů v projektu EuroAgeism H2020 vyšetřovaných v ČR

|   | CELKOVÝ SOUBOR |      | LÉKÁRENSKÁ PÉČE |      | AMBULANTNÍ PÉČE |      | AKUTNÍ PÉČE |      |
|---|----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-------------|------|
|   | N              | %    | N               | %    | N               | %    | N           | %    |
| <b>Polymorbidita</b>                            |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| 0 onemocnění                                    | 35             | 2,2  | 33              | 7,3  | 2               | 0,4  | 0           | 0    |
| 1-4 onemocnění                                  | 585            | 36,7 | 309             | 68,7 | 151             | 27,1 | 125         | 21,3 |
| 5-9 onemocnění                                  | 789            | 49,5 | 104             | 23,1 | 289             | 51,9 | 396         | 67,3 |
| 10 a více                                       | 186            | 11,7 | 4               | 0,9  | 115             | 20,6 | 67          | 11,4 |
| <b>KVS onemocnění</b>                           |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| <b>Středně vysoké riziko</b>                    |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| věk >65 let + min. 1 RF                         | 1306           | 90,9 | 338             | 75,1 | 473             | 99,2 | 495         | 97,1 |
| <b>Vysoké riziko</b>                            |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| diabetes mellitus bez orgánového poškození/1 RF | 107            | 6,8  | 12              | 2,7  | 57              | 10,1 | 38          | 6,5  |
| chronické renální selhání (stádium 2 nebo 3)    | 43             | 2,7  | 0               | 0    | 20              | 3,6  | 23          | 3,9  |
| dyslipidémie                                    | 231            | 14,5 | 75              | 16,7 | 68              | 12,1 | 88          | 15,1 |
| <b>Velmi vysoké riziko</b>                      |                |      |                 |      |                 |      |             |      |
| diabetes mellitus s orgánovým postižením        | 151            | 9,7  | 15              | 3,3  | 42              | 7,6  | 94          | 17,3 |
| ischemická cévní mozková příhoda                | 200            | 12,5 | 13              | 2,9  | 77              | 13,7 | 110         | 18,7 |
| CKD (stádium 4 nebo 5)                          | 29             | 1,9  | 0               | 0    | 3               | 0,5  | 26          | 4,8  |
| diabetes mellitus + min. 3 velké RF             | 103            | 6,8  | 11              | 2,4  | 42              | 7,6  | 50          | 9,2  |
| ischemická choroba dolních končetin             | 161            | 10   | 9               | 2    | 59              | 10,5 | 93          | 15,8 |
| ischemická choroba srdeční                      | 484            | 30,2 | 37              | 8,2  | 235             | 41,7 | 212         | 36,0 |
| infarkt myokardu                                | 168            | 10,5 | 29              | 6,4  | 50              | 8,9  | 89          | 15,1 |

Z důvodu velkého množství chybějících hodnot nejsou v tabulce uvedeny abnormální hladiny lipidů, N-počet seniorů, CKD-chronické renální selhání, RF-rizikový faktor ((kouření, centrální obezita, alkohol, hypertenze, BMI >30), velké RF-kouření, hypertenze, nadměrný alkohol, dyslipidémie

#### 4.2.1 Prevalence užití statinů v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020

Z celkového souboru pacientů, který činil 1602 osob, užívalo fixní tablety i monokomponentní tablety s obsahem statinů 510 (31,8 %) seniorů, z toho pouze monokomponentních tablet bylo 499 (31,1 %). V souboru lékárenské péče byla léčba fixních i monokomponentních statinů indikována u 152 (33,8 %) seniorů a u jednoho pacienta byla zjištěna duplicita podávání statinů. Z pacientů v ambulantní péči užívalo statiny 161 (28,6 %) a v akutní péči 197 (33,5 %) seniorů. Nejčastěji užívaným statinem byl atorvastatin, a to u 20,8 % pacientů v celkovém souboru. V lékárenské péči se jednalo o 17,6 %, v ambulantní a akutní péči bylo uživatelů statinů více, a to 20,2 % a 24,1 %. Druhým nejčastěji předepisovaným statinem v celkovém souboru byl rosuvastatin, a to užívaný 7,4 % seniorů. K nejméně předepisovaným statinům se řadil fluvastatin (0,3 % pacientů z celkového souboru) a také simvastatin (2,6 % z celkového souboru). Naše hodnocení ukázalo, že lovastatin již není v klinické praxi předepisován. Prevalenci užití statinů uvádí graf č. 1 a podrobněji tabulka č. 3.



Graf č. 1 Preskripce monokomponentních statinů v celkovém souboru

V současné době se klade vyšší důraz na užití fixních kombinací léčiv, které zajišťují lepší adherenci k léčbě a možnost indikovat nižší počet tablet. K nejčastějším fixním kombinacím ve sledovaném souboru patřilo užití rosuvastatinu s ezetimibem. Tuto kombinaci však užívalo pouze 0,3 % pacientů z celkového souboru. Z fixních kombinací statinů s léčivy z jiných lékových skupin než hypolipidemik byla nejčastěji předepisována kombinace atorvastatinu s amlodipinem (v celkovém souboru pouze u 0,2 % pacientů). I když je léčba fixními kombinacemi modernější

přístupem u dlouhodobých, kompenzovaných seniorů, v našem souboru byla využívána v případě indikace statinů pouze u 0,7 % pacientů z celého souboru.

Kromě užívání jednotlivých inhibitorů HMG-CoA reductázy a jejich fixních kombinací bylo v analýzách sledováno také užití statinů v kombinacích s ostatními hypolipidemiky (viz. tabulka č. 4). V celkovém souboru převládala terapie statiny bez kombinace s ostatními hypolipidemickými léčivy, kombinace statin s ezetimibem (0,1 % v celkové souboru) a statinů s fenofibrátem (0,7 % z celkového souboru) byla indikována pouze malému počtu pacientů. Kombinace statinů s pryskyřicemi nebyla nalezena u žádného z pacientů.

Tabulka č. 3 Prevalence užití inhibitorů HMG-CoA reduktázy v monokomponentních tabletách i fixních kombinacích

| Statiny   | CELKOVÝ SOUBOR (N=1602) |                 |                                       | LÉKÁRENSKÁ PÉČE (N=450) |                |                                       | AMBULANTNÍ PÉČE (N=563) |               |                                       | AKUTNÍ PÉČE (N=589) |               |                                       |
|---|-------------------------|-----------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------------|---------------|---------------------------------------|
|   | N                       | %<br>(Nd= 1602) | % z uživatelů<br>statinů<br>(Nd= 510) | N                       | %<br>(Nd= 450) | % z uživatelů<br>statinů<br>(Nd= 152) | N                       | %<br>(Nd=563) | % z uživatelů<br>statinů<br>(Nd= 161) | Počet               | %<br>(Nd=589) | % z uživatelů<br>statinů<br>(Nd= 197) |
| simvastatin   | 41                      | 2,6             | 8                                     | 14                      | 3,1            | 9,2                                   | 17                      | 3             | 10,6                                  | 10                  | 1,7           | 5,1                                   |
| fluvastatin   | 5                       | 0,3             | 1,0                                   | 3                       | 0,7            | 2,0                                   | 0                       | 0             | 0                                     | 2                   | 0,3           | 1,0                                   |
| atorvastatin  | 335                     | 20,8            | 65,5                                  | 79                      | 17,6           | 52,0                                  | 114                     | 20,2          | 70,8                                  | 142                 | 24,1          | 72,1                                  |
| rosuvastatin  | 119                     | 7,4             | 23,3                                  | 48                      | 10,7           | 31,6                                  | 29                      | 5,2           | 18,0                                  | 42                  | 7,1           | 21,3                                  |
| duplicita užití statinů   | 1                       | 0,1             | 0,2                                   | 1                       | 0,2            | 0,7                                   | 0                       | 0             | 0                                     | 0                   | 0             | 0                                     |
| celkový počet uživatelů statinů (v monokomponentních tabletách) | 499                     | 31,1            | 97,8                                  | 143                     | 32,1           | 94,1                                  | 160                     | 28,4          | 99,4                                  | 196                 | 33,3          | 99,5                                  |
| <b>Užití fixních kombinací statinů v 1tbl.</b>                  |                         |                 |                                       |                         |                |                                       |                         |               |                                       |                     |               |                                       |
| simvastatin a ezetimib  | 1                       | 0,1             | 0,2                                   | 1                       | 0,2            | 0,7                                   | 0                       | 0             | 0                                     | 0                   | 0             | 0                                     |
| rosuvastatin a ezetimib   | 5                       | 0,3             | 0,8                                   | 4                       | 0,9            | 2,6                                   | 0                       | 0             | 0                                     | 1                   | 0,2           | 0,5                                   |
| atorvastatin a amlodipin  | 4                       | 0,2             | 0,8                                   | 3                       | 0,7            | 2,0                                   | 1                       | 0,2           | 0,6                                   | 0                   | 0             | 0                                     |
| rosuvastatin a omega-3-ky seliny                                | 1                       | 0,1             | 0,2                                   | 1                       | 0,2            | 0,7                                   | 0                       | 0             | 0                                     | 0                   | 0             | 0                                     |
| atorvastatin, amlodipin a perindopril                           | 1                       | 0,1             | 0,2                                   | 1                       | 0,2            | 0,7                                   | 0                       | 0             | 0                                     | 0                   | 0             | 0                                     |
| celkový počet uživatelů statinů ve fixní kombinaci              | 11                      | 0,7             | 2,2                                   | 9                       | 2,0            | 5,9                                   | 1                       | 0,2           | 0,6                                   | 1                   | 0,2           | 0,5                                   |
| celkový počet uživatelů statinů (fixní i monokomponentní tbl)   | 510                     | 31,8            | 100,0                                 | 152                     | 33,8           | 100                                   | 161                     | 28,6          | 100                                   | 197                 | 33,5          | 100                                   |

Nd- denominátor, N- absolutní počet

Tabulka č. 4 Prevalence užití inhibitorů HMG-CoA reductázy samostatně nebo v kombinacích s jinými hypolipidemiky

| statiny samostatně či v kombinaci s jinými hypolipidemiky                 | CELKOVÝ SOUBOR |             |                                 | LÉKÁRENSKÁ PÉČE |            |                                 | AMBULANTNÍ PÉČE |            |                                 | AKUTNÍ PÉČE |            |                                 |
|---|----------------|-------------|---------------------------------|-----------------|------------|---------------------------------|-----------------|------------|---------------------------------|-------------|------------|---------------------------------|
|   | N              | % (Nd=1602) | % z uživatelů statinů (Nd= 510) | N               | % (Nd=450) | % z uživatelů statinů (Nd= 152) | N               | % (Nd=563) | % z uživatelů statinů (Nd= 161) | Počet       | % (Nd=589) | % z uživatelů statinů (Nd= 197) |
| <b>Užití kombinací hypolipidemik</b>                                      |                |             |                                 |                 |            |                                 |                 |            |                                 |             |            |                                 |
| <b>statiny užívané samostatně (bez kombinace s jinými hypolipidemiky)</b> | 477            | 29,8        | 93,5                            | 137             | 30,4       | 90,1                            | 156             | 27,7       | 96,9                            | 184         | 31,2       | 93,4                            |
| <b>statin a ezetimib</b>  | 10             | 0,6         | 2,0                             | 0               | 0          | 0                               | 3               | 0,5        | 1,9                             | 7           | 1,2        | 3,6                             |
| <b>statin a fenofibrát</b>  | 12             | 0,7         | 2,4                             | 6               | 1,3        | 3,9                             | 0               | 0          | 0                               | 6           | 1,0        | 3,0                             |

Pozn. Analyzovány byly monokomponentní i fixní tablety s obsahem nejméně jednoho statinu zároveň spolu s ezetimibem/fibrátem, kombinaci statin a pryskyřice neužíval žádný pacient, procenta jsou počítána z uživatelů fixních i monokomponentních statinů, Nd – denominátor, N – absolutní počet



#### 4.2.2 Indikované dávky statinů ve sledovaném souboru

V tabulce č. 5 jsou zobrazeny denní dávky statinů užívané respondenty. Dávky jednotlivých statinů se pohybovaly u simvastatinu od 5-40 mg/den, u fluvastatinu byly podávány dávky pouze 80 mg/den, u atorvastatinu od 10-80 mg/den a u rosuvastatinu od 5-40 mg/den. Nízkodávkové režimy simvastatinu (5-10 mg/den) byly popsány u velmi malého procenta pacientů v celkovém souboru (N=9,0 %). Většina respondentů byla podrobena spíše středně intenzivní léčbě, avšak pokud to není kontraindikací, měli by být senioři s ASKVO dle „guidelinových“ doporučení kardiologických společností léčeni spíše vysoce intenzivní terapií, která představuje podávání atorvastatinu 40-80 mg/den nebo rosuvastatinu 20-40 mg/den. V tabulce č. 5 můžeme vidět, že v celkovém souboru byl nejčastěji užíván atorvastatin v dávce 20 mg a shodně tomu bylo i ve všech sledovaných prostředích zdravotní péče. Druhým nejčastěji indikovaným statinem byl rosuvastatin v dávce 10 mg/den, a to jak v celkovém souboru, tak v ambulantní, lékárenské i akutní péči.

Léčba statiny byla nejčastěji indikována večer (N=329 seniorů, 64,5 % z celkového souboru) a jako druhé nejčastější podávání bylo užití statinů ráno (N=138 seniorů, 27,1 % z celkového souboru). Rozborem časování statinů během dne byly odhaleny některé chyby u krátkodobě působících statinů. Tyto statiny musí být pro dosažení dobré účinnosti podávány ve večerních hodinách, u simvastatinu však bylo zdokumentováno 8 uživatelů léčiva v ranních hodinách a u denní dávky 20 mg simvastatinu se dokonce objevilo u jednoho seniora dávkování dvakrát denně (1-0-1-0), které by mohlo významně snížit adherenci pacienta. Problémy, kdy docházelo k užívání tablety s léčivem minimálně 2x denně v jinou denní dobu, než je doba doporučená, nebo kdy bylo předepsáno zbytečnému půlení tablet či užívání dvou nebo dokonce tří tablet najednou, bylo popsáno celkem u 12 (2,4 %) nemocných v analyzovaném souboru.

Z tabulky č. 5 je zřejmé, že ve 12 případech nebyla denní doba podání simvastatinu vhodná. Fluvastatin byl nevhodně časován pouze u jednoho pacienta, a to ráno. Atorvastatin byl s převahou podáván večer většinou po 1 tabletě (1/2 tbl bylo indikováno pouze 3x). Vzhledem k jeho delšímu biologickému poločasů na době jeho podání během dne příliš nezáleží a jiné časování léčiva než večer nemá vliv na jeho účinnost. U rosuvastatinu bylo časování zachováno nejčastěji večer.

Tabulka č. 5 Denní dávkovací režimy při užití statinů ve sledovaném souboru-rationální a neracionální přístupy

|              |                 |                        |                          | Režim užití inh. HMG-CoA reduktázy během dne |           |             |        | CELKOVÝ SOUBOR (Nd=510) |     | LÉKÁRENSKÁ PÉČE (Nd= 152) |     | AMBULANTNÍ PÉČE (Nd=161) |     | AKUTNÍ PÉČE (Nd= 197) |     |     |
|--------------|-----------------|------------------------|--------------------------|--|-----------|-------------|--------|-------------------------|-----|---------------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|-----|
|              |                 |                        |                          | ráno   | v poledne | večer       | na noc | N                       | %   | N                         | %   | N                        | %   | N                     | %   |     |
| Druh statinu | Fixní kombinace | denní dávka (mg)       | Dávka v jednotce LF (mg) |  |           |             |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |     |
| simvastatin  |                 | 5                      | 10                       | 0  | 0         | 0,5         | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0   | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |     |
|              |                 | 10                     | 10                       | 1  | 0         | 0           | 0      | 4                       | 0,8 | 0                         | 0   | 3                        | 1,9 | 1                     | 0,5 |     |
|              |                 |                        |                          | 0  | 0         | 1           | 0      | 3                       | 0,6 | 0                         | 0   | 2                        | 1,2 | 1                     | 0,5 |     |
|              |                 | simvastatin + ezetimib | 10                       | 10   | 1         | 0           | 0      | 0                       | 1   | 0,2                       | 1   | 0,7                      | 0   | 0                     | 0   | 0   |
|              |                 |                        | Celkem (10)              |  |           |             |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |     |
|              |                 |                        | 20                       | 20   | 0         | 0           | 1      | 0                       | 24  | 4,7                       | 8   | 5,3                      | 10  | 6,3                   | 6   | 3   |
|              |                 |                        |                          |  | 0         | 1           | 0      | 0                       | 1   | 0,2                       | 1   | 0,7                      | 0   | 0                     | 0   | 0   |
|              |                 |                        |                          |  | 1         | 0           | 0      | 0                       | 4   | 0,8                       | 4   | 2,6                      | 0   | 0                     | 0   | 0   |
|              |                 |                        | Celkem (20)              |  |           |             |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |     |
|              |                 |                        | 40                       | 20   | 1         | 0           | 1      | 0                       | 1   | 0,2                       | 0   | 0                        | 1   | 0,6                   | 0   | 0   |
|              |                 |                        |                          | 40   | 0         | 0           | 1      | 0                       | 3   | 0,6                       | 1   | 0,7                      | 1   | 0,6                   | 1   | 0,5 |
|              |                 | Celkem (40)            |                          |  |           |             |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |     |
| fluvastatin  |                 | 80                     | 80                       | 0  | 0         | 1           | 0      | 4                       | 0,8 | 2                         | 1,3 | 0                        | 0   | 2                     | 1   |     |
|              |                 | 80                     | 80                       | 1  | 0         | 0           | 0      | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 0                     | 0   |     |
|              |                 |                        |                          |  |           | Celkem (80) |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |     |

Tabulka č. 5 Denní dávkovací režimy při užití statinů ve sledovaném souboru-rationální a neracionální přístup (pokračování)

|              |                          |                    |                          | Režim užití inh. HMG-CoA reduktázy během dne |           |       |        | CELKOVÝ SOUBOR (Nd=510) |      | LÉKÁRENSKÁ PÉČE (Nd= 152) |      | AMBULANTNÍ PÉČE (Nd=161) |      | AKUTNÍ PÉČE (Nd= 197) |      |
|--------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--|-----------|-------|--------|-------------------------|------|---------------------------|------|--------------------------|------|-----------------------|------|
|              |                          |                    |                          | ráno   | v poledne | večer | na noc | N                       | %    | N                         | %    | N                        | %    | N                     | %    |
| Druh Statinu | Fixní kombinace          | denní dávka (mg)   | Dávka v jednotce LF (mg) |  |           |       |        |                         |      |                           |      |                          |      |                       |      |
|              | atorvastatin             | 10                 | 10                       | 0  | 0         | 0     | 1      | 4                       | 0,8  | 0                         | 0    | 4                        | 2,5  | 0                     | 0    |
|              |                          |                    |                          | 0  | 0         | 1     | 0      | 73                      | 14,3 | 9                         | 5,8  | 32                       | 19,9 | 32                    | 16,3 |
|              |                          |                    |                          | 0  | 1         | 0     | 0      | 4                       | 0,8  | 0                         | 0    | 2                        | 1,2  | 2                     | 1    |
|              | atorvastatin + amlodipin |                    |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 2                       | 0,4  | 2                         | 1,3  | 0                        | 0    | 0                     | 0    |
|              |                          |                    |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 17                      | 3,3  | 11                        | 7,2  | 1                        | 0,6  | 5                     | 2,5  |
|              |                          | <b>Celkem (10)</b> |                          |  |           |       |        |                         |      |                           |      |                          |      |                       |      |
|              |                          | 20                 | 10                       | 0  | 0         | 1     | 1      | 1                       | 0,2  | 0                         | 0    | 1                        | 0,6  | 0                     | 0    |
|              |                          |                    |                          | 0  | 0         | 2     | 0      | 1                       | 0,2  | 0                         | 0    | 0                        | 0    | 1                     | 0,5  |
|              |                          |                    |                          | 0  | 1         | 1     | 0      | 1                       | 0,2  | 0                         | 0    | 0                        | 0    | 1                     | 0,5  |
|              |                          |                    |                          | 1  | 0         | 1     | 0      | 2                       | 0,4  | 0                         | 0    | 2                        | 1,2  | 0                     | 0    |
|              |                          |                    |                          | 2  | 0         | 0     | 0      | 1                       | 0,2  | 0                         | 0    | 0                        | 0    | 1                     | 0,5  |
|              |                          | <b>Celkem (20)</b> |                          |  |           |       |        |                         |      |                           |      |                          |      |                       |      |
|              |                          | 10                 | 20                       | 0  | 0         | 0,5   | 0      | 3                       | 0,6  | 1                         | 0,7  | 0                        | 0    | 2                     | 1    |
|              |                          |                    |                          | 0,5  | 0         | 0     | 0      | 3                       | 0,6  | 2                         | 1,3  | 1                        | 0,6  | 0                     | 0    |
|              |                          | <b>Celkem (10)</b> |                          |  |           |       |        |                         |      |                           |      |                          |      |                       |      |
|              |                          | 20                 | 20                       | 0  | 0         | 0     | 1      | 17                      | 3,3  | 0                         | 0    | 12                       | 7,5  | 5                     | 2,5  |
|              |                          |                    |                          | 0  | 0         | 1     | 0      | 126                     | 24,7 | 19                        | 12,4 | 47                       | 29,3 | 60                    | 30,5 |

Tabulka č. 5 Denní dávkovací režimy při užití statinů ve sledovaném souboru-rationální a neracionální přístup (pokračování)

|              |  |                    |                          | Režim užití inh. HMG-CoA reductázy během dne |           |       |        | CELKOVÝ SOUBOR (Nd=510) |     | LÉKÁRENSKÁ PÉČE (Nd= 152) |     | AMBULANTNÍ PÉČE (Nd=161) |     | AKUTNÍ PÉČE (Nd= 197) |     |
|--------------|--|--------------------|--------------------------|--|-----------|-------|--------|-------------------------|-----|---------------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|
|              |  |                    |                          | ráno   | v poledne | večer | na noc | N                       | %   | N                         | %   | N                        | %   | N                     | %   |
| Druh statinu | Fixní kombinace                        | denní dávka (mg)   | Dávka v jednotce LF (mg) |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |
|              | atorvastatin + amlodipin               |                    |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 0                     | 0   |
|              | atorvastatin + amlodipin + perindopril |                    |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 0                     | 0   |
|              |  |                    |                          | 0  | 1         | 0     | 0      | 2                       | 0,4 | 0                         | 0   | 1                        | 0,6 | 1                     | 0,5 |
|              |  |                    |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 36                      | 7,1 | 23                        | 15  | 7                        | 4,4 | 6                     | 3   |
|              |  | <b>Celkem (20)</b> |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |
|              |  | <b>40</b>          |                          | 2  | 0         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0   | 1                        | 0,6 | 0                     | 0   |
|              |  | <b>Celkem (40)</b> |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |
|              |  | <b>30</b>          | 30                       | 0  | 0         | 1     | 0      | 2                       | 0,4 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |
|              |  |                    |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 0                     | 0   |
|              |  | <b>Celkem (30)</b> |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |

Tabulka č. 5 Denní dávkovací režimy při užití statinů ve sledovaném souboru-rationální a neracionální přístup (pokračování)

|              |                 |                    |                          | Režim užití inh. HMG-CoA reductázy během dne |           |       |        | CELKOVÝ SOUBOR (Nd=510) |     | LÉKÁRENSKÁ PÉČE (Nd= 152) |     | AMBULANTNÍ PÉČE (Nd=161) |     | AKUTNÍ PÉČE (Nd= 197) |     |
|--------------|-----------------|--------------------|--------------------------|--|-----------|-------|--------|-------------------------|-----|---------------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|
|              |                 |                    |                          | ráno   | v poledne | večer | na noc | N                       | %   | N                         | %   | N                        | %   | N                     | %   |
| Druh statinu | Fixní kombinace | denní dávka (mg)   | Dávka v jednotce LF (mg) |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |
|              |                 | 40                 | 40                       | 0  | 0         | 0     | 1      | 2                       | 0,4 | 0                         | 0   | 0                        | 0   | 2                     | 1   |
|              |                 |                    |                          | 0  | 0         | 1     | 0      | 20                      | 3,9 | 2                         | 1,3 | 2                        | 1,2 | 16                    | 8,2 |
|              |                 |                    |                          | 0  | 1         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0   | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |
|              |                 |                    |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 4                       | 0,8 | 3                         | 2   | 1                        | 0,6 | 0                     | 0   |
|              |                 | <b>Celkem (40)</b> |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |
|              |                 | 80                 |                          | 1  | 0         | 0     | 1      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0   | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |
|              |                 |                    |                          | 2  | 0         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0   | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |
|              |                 | <b>Celkem (80)</b> |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |
|              |                 | 60                 | 60                       | 0  | 0         | 1     | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0   | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |
|              |                 | <b>Celkem (60)</b> |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |
|              |                 | 80                 | 80                       | 0  | 0         | 3     | 0      | 6                       | 1,2 | 4                         | 2,5 | 0                        | 0   | 2                     | 1   |
|              |                 |                    |                          | 0  | 1         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |
|              |                 |                    |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 1                        | 0,6 | 0                     | 0   |
|              |                 | <b>Celkem (80)</b> |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |

Tabulka č. 5 Denní dávkovací režimy při užití statinů ve sledovaném souboru-rationální a neracionální přístup (pokračování)

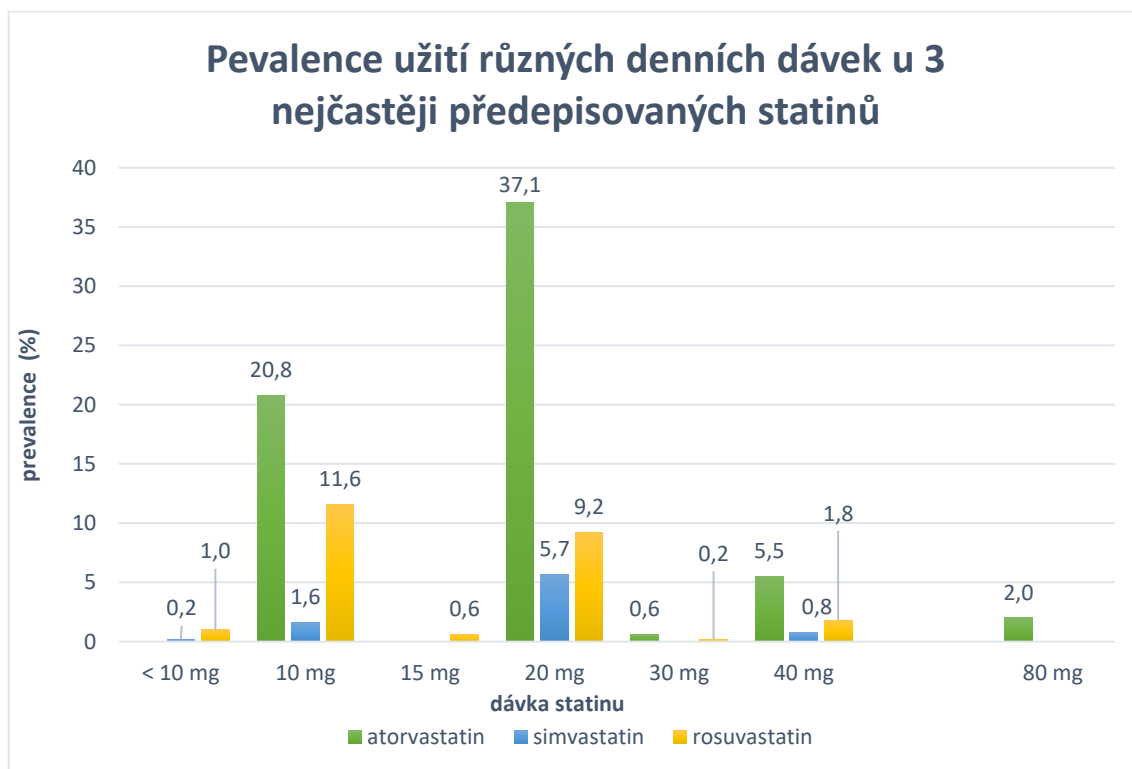
|              |                         |                  |                          | Režim užití inh. HMG-CoA reductázy během dne |           |       |        | CELKOVÝ SOUBOR (Nd=510) |     | LÉKÁRENSKÁ PÉČE (Nd= 152) |      | AMBULANTNÍ PÉČE (Nd=161) |     | AKUTNÍ PÉČE (Nd= 197) |     |   |
|--------------|-------------------------|------------------|--------------------------|--|-----------|-------|--------|-------------------------|-----|---------------------------|------|--------------------------|-----|-----------------------|-----|---|
|              |                         |                  |                          | ráno   | v poledne | večer | na noc | N                       | %   | N                         | %    | N                        | %   | N                     | %   |   |
| Druh statinu | Fixní kombinace         | denní dávka (mg) | Dávka v jednotce LF (mg) |  |           |       |        |                         |     |                           |      |                          |     |                       |     |   |
|              | Rosuvastatin            | 5                | 10                       | 0,5  | 0         | 0     | 0      | 4                       | 0,8 | 4                         | 2,5  | 0                        | 0   | 0                     | 0   |   |
|              |                         | Celkem (5)       |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |      |                          |     |                       |     |   |
|              |                         | 10               | 10                       | 0  | 0         | 1     | 0      | 30                      | 5,9 | 5                         | 3,3  | 11                       | 6,9 | 14                    | 7,2 |   |
|              |                         |                  |                          | 0  | 1         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0    | 1                        | 0,6 | 0                     | 0   | 0 |
|              | rosuvastatin + ezetimib |                  |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 27                      | 5,4 | 17                        | 11,2 | 7                        | 4,3 | 3                     | 1,5 |   |
|              |                         | 20               |                          | 0  | 0         | 1     | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0    | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |   |
|              |                         | Celkem (20)      |                          | 0,5  | 0,5       | 1     | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0    | 1                        | 0,6 | 0                     | 0   |   |
|              |                         | 7,5              | 15                       | 0  | 0         | 1     | 0      | 1                       | 0,2 | 0                         | 0    | 0                        | 0   | 1                     | 0,5 |   |
|              |                         | Celkem (7,5)     |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |      |                          |     |                       |     |   |
|              |                         | 15               |                          | 0,5  | 0         | 0     | 0      | 0                       | 1   | 0,2                       | 1    | 0,7                      | 0   | 0                     | 0   | 0 |
|              |                         |                  |                          | 0  | 1         | 0     | 0      | 0                       | 0   | 1                         | 0,2  | 0                        | 0   | 1                     | 0,6 | 0 |
|              |                         | 15               |                          | 1  | 0         | 0     | 0      | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7  | 0                        | 0   | 0                     | 0   |   |
|              |                         | Celkem (15)      |                          |  |           |       |        |                         |     |                           |      |                          |     |                       |     |   |

Tabulka č. 5 Denní dávkovací režimy při užití statinů ve sledovaném souboru- racionální a neracionální přístup (pokračování)

|              |                         |                  |                          | Režim užití inh. HMG-CoA reduktázy během dne |                                    |                                 |                                      | CELKOVÝ SOUBOR (Nd=510) |     | LÉKÁRENSKÁ PÉČE (Nd= 152) |     | AMBULANTNÍ PÉČE (Nd=161) |     | AKUTNÍ PÉČE (Nd= 197) |     |   |
|--------------|-------------------------|------------------|--------------------------|--|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----|---------------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|---|
|              |                         |                  |                          | Ráno   | v poledne                          | večer                           | na noc                               | N                       | %   | N                         | %   | N                        | %   | N                     | %   |   |
| Druh Statinu | Fixní Kombinace         | denní dávka (mg) | Dávka v jednotce LF (mg) |  |                                    |                                 |                                      |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |   |
|              |                         | 20               | 20                       | 0  | 0                                  | 1                               | 0                                    | 26                      | 5,1 | 3                         | 2   | 6                        | 3,8 | 17                    | 8,7 |   |
|              |                         |                  |                          | 0  | 1                                  | 0                               | 0                                    | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 0                     | 0   | 0 |
|              | rosuvastatin + ezetimib | 1                |                          | 0  | 0                                  | 0                               | 16                                   | 3,1                     | 11  | 7,1                       | 2   | 1,2                      | 3   | 1,5                   | 0   | 0 |
|              |                         | 1                |                          | 0  | 0                                  | 0                               | 3                                    | 0,6                     | 3   | 2                         | 0   | 0                        | 0   | 0                     | 0   | 0 |
|              | Celkem (20)             |                  |                          |  |                                    |                                 |                                      |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |   |
|              | 40                      |                  |                          | 1  | 0                                  | 1                               | 0                                    | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 0                     | 0   |   |
|              | Celkem (40)             |                  |                          |  |                                    |                                 |                                      |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |   |
|              | 30                      |                  | 30                       | 1  | 0                                  | 0                               | 0                                    | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 0                     | 0   |   |
|              | Celkem (30)             |                  |                          |  |                                    |                                 |                                      |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |   |
|              |                         | 40               | 40                       | 0  | 0                                  | 1                               | 0                                    | 4                       | 0,8 | 0                         | 0   | 0                        | 0   | 4                     | 2,1 |   |
|              | rosuvastatin + ezetimib |                  |                          | 1  | 0                                  | 0                               | 0                                    | 1                       | 0,2 | 1                         | 0,7 | 0                        | 0   | 0                     | 0   | 0 |
|              |                         |                  |                          | 1  | 0                                  | 0                               | 0                                    | 3                       | 0,6 | 3                         | 2   | 0                        | 0   | 0                     | 0   | 0 |
|              | Celkem (40)             |                  |                          |  |                                    |                                 |                                      |                         |     |                           |     |                          |     |                       |     |   |
|              |                         |                  |                          | 138 osob užívá léky pouze ráno               | 12 osob užívá léky pouze v poledne | 329 osob užívá léky pouze večer | 23 osob užívá léky pouze před spaním | 510                     | 100 | 152                       | 100 | 161                      | 100 | 197                   | 100 |   |

Pozn.: Červeným písmem je označeno nevhodné dávkování- 12 osob užívalo léky v nevhodnou dobu, Z pohledu nižší adherence - 4 pacienti užívali léky ráno a současně v poledne (simvastatin, rosuvastatin), 1 pacient užíval statiny současně ráno a před spaním (atorvastatin), 1 pacient užíval léky ráno, v poledne a večer (rosuvastatin), 1 pacient užíval léky v poledne a večer (atorvastatin), 1 pacient užíval léky večer a před spaním (atorvastatin)

Na grafu č. 2 můžeme vidět, že k nejvíce předepisovaným statinům patřil atorvastatin, rosuvastatin a simvastatin. U atorvastatinu a simvastatinu byla nejčastěji volena denní dávka 20 mg a u rosuvastatinu 10 mg.

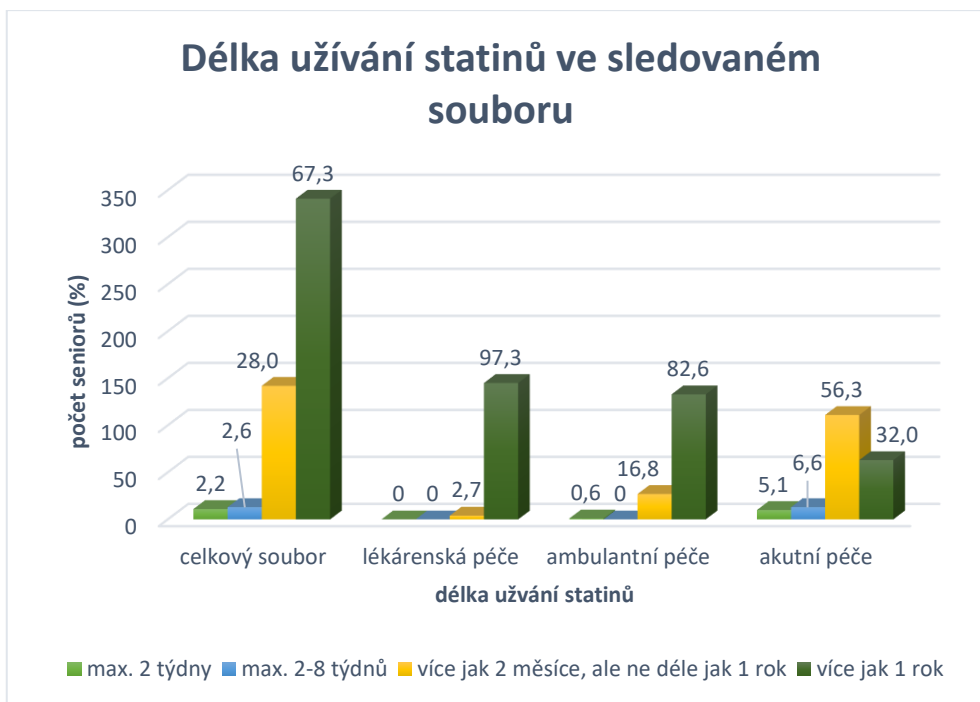


Graf č. 2 Prevalence užití různých denních dávek u 3 nejčastěji předepisovaných statinů

#### 4.2.3 Délka užívání statinů ve sledovaném souboru

Tabulka č. 6 ukazuje, že v celkovém souboru bylo popsáno pouze 11 (2,2 %) seniorů, kteří užívali statiny teprve 14 dní. Také seniorů, kteří užívali inh. HMG-CoA reduktázy v rozmezí 2-8 týdnů, bylo v celkovém souboru pouhých 2,6 % (N=13). Vyšší procento již bylo zaznamenáno u starších osob, kteří byli uživateli statinů déle než 2 měsíce a méně než 1 rok (28,0 % z celkového souboru uživatelů statinů). Velkou část těchto nemocných tvořili zejména pacienti z akutní péče. Nejvyšší zastoupení měli v souboru pacienti užívající statiny déle než rok (67,3 %), přičemž velké procento těchto dlouhodobých uživatelů bylo popsáno zejména v lékárenské péči (97,3 %) a poté v ambulantní péči (82,6 %). Výsledek uvádí graf č. 3 a tabulka č. 6. Procentuální údaje byly analyzovány pouze z malého počtu pacientů (N=507) pro vyšší počet nemocných, kteří nebyli schopni délku užití léčiva odhadnout. Výsledky proto mohou být významně zkreslené.





Graf č. 3 Délka užívání statinů ve sledovaném souboru

Tabulka č. 6 Délka užívání statinů ve sledovaném souboru

| Délka užívání statinů                  | CELKOVÝ SOUBOR (Nd= 507) |            | LÉKÁRENSKÁ PÉČE (Nd=149) |            | AMBULANTNÍ PÉČE (Nd= 161) |            | AKUTNÍ PÉČE (Nd= 197) |            |
|--|--------------------------|------------|--------------------------|------------|---------------------------|------------|-----------------------|------------|
|  | Počet                    | %          | Počet                    | %          | Počet                     | %          | Počet                 | %          |
| max 2 týdny                            | 11                       | 2,2        | 0                        | 0          | 1                         | 0,6        | 10                    | 5,1        |
| 2-8 týdnů                              | 13                       | 2,6        | 0                        | 0          | 0                         | 0          | 13                    | 6,6        |
| více jak 8 týdnů až 1 rok              | 142                      | 28         | 4                        | 2,7        | 27                        | 16,8       | 111                   | 56,3       |
| více než 1 rok                         | 341                      | 67,3       | 145                      | 97,3       | 133                       | 82,6       | 63                    | 32         |
| <b>Celkový počet uživatelů statinů</b> | <b>507</b>               | <b>100</b> | <b>149</b>               | <b>100</b> | <b>161</b>                | <b>100</b> | <b>197</b>            | <b>100</b> |

Pozn.: někteří respondenti nezodpověděli údaj → celkový počet osob se známými hodnotami užívajících statiny Nd=507, Nd – denominátor

#### 4.2.4 Stratifikace seniorů dle KVS rizika a indikace statinů v těchto skupinách

Tabulka č. 7 uvádí klasifikaci pacientů dle míry KVS rizika (klasifikace SCORE), kde nejvyšší procento nemocných spadalo do kategorie velmi vysokého kardiovaskulárního rizika, vyšší procento odpovídalo kategorii s vysokým KVS rizikem a středně vysokým KVS rizikem a nejnižší % poslední kategorii označující nízké KVS riziko. V těchto kategoriích byly zaznamenány uživatelé statinů s následujícími procentuálními zastoupením: 52,1 %, 21,9 %, 21,2 % a 4,9 %. Ve skupině seniorů s nízkým KVS rizikem (4,9 %) užíval pouze 1 pacient 10 mg atorvastatinu. Seniorů se středně vysokým KVS rizikem (osoby starší 65 let s jedním RF, např. kouřením, s centrální obezitou, nadměrným příjmem alkoholu, s hypertenzí nebo s BMI >30) bylo popsáno ve sledovaném soboru u 21,2 % seniorů a statiny bylo léčeno pouze 1,6 % pacientů. Výsledky však mohou být nepřesné, jelikož si všichni respondenti zejména v lékárenské péči často nepamatovali všechna užívaná léčiva a v této péči nebyla známa rodinná anamnéza a přesné laboratorní hodnoty lipidových složek (pouze bylo uvedeno, zda jsou hodnoty dle výpovědi pacienta v normě či zvýšené). V ostatních typech péče byly údaje doplněny ze zdravotnické dokumentace. Naopak do skupiny seniorů s vysokým KVS rizikem patřilo 21,9 % starších osob. Vysoké riziko bylo definováno těmito kritérii: pacienti trpící diabetem mellitem či DM s jedním rizikovým faktorem (kouření, centrální obezita, alkohol, hypertenze, BMI >30), chronickým onemocněním ledvin ve druhém či třetím stádiu a dyslipidemií. Opět pouze 46,2 % pacientů v kategorii vysokého rizika bylo uživateli statinů.

Osoby ve velmi vysokém KVS riziku měli 10x vyšší šanci, že budou mít předepsané statiny než osoby ve středním riziku (Adj. OR= 9.91; 95 % CI (6.17 - 16.46),  $p < 0,001$ ). Do KVS nejrizikovější skupiny patřilo 52,1 % respondentů, ale léčeno statiny bylo překvapivě pouhých 43,0 %. Pacienti ve vysokém riziku měli 9x vyšší šanci předepsání statinu než nemocní s nízkým KVS rizikem. Menší obezřetnost při indikaci statinů byla věnována pacientům s chronickým renálním selháváním a seniorům s pouze jedním rizikovým faktorem týkajícím se převážně RF životního stylu a/nebo přítomné hypertenze. Hraniční byla opatrnost při indikaci statinů diabetikům bez dalších rizikových faktorů a pacientům s prodělanou cévní mozkovou příhodou. Častěji byly statiny předepisovány pacientům s ICHS, po prodělaném IM a s ICHDK a stran jednotlivých onemocnění byla nejvyšší pozornost při indikaci statinů věnována léčbě dyslipidémie. Výsledky této analýzy ale musí být interpretovány s opatrností, jelikož pro všechny údaje nebyly dostupné všechny hodnoty, tj. OR byla analyzovány pouze z dostupných dat (bez zohlednění analýzy ověřující vliv chybějících hodnot).

Tabulka č. 7 Šance předepsání statinové léčby u seniorů dle míry závažnosti KVS rizika

| INDIKACE                           |  | CELKOVÝ SOUBOR                           |       |      |                               |         |                              |                  |
|------------------------------------|--|--|-------|------|-------------------------------|---------|------------------------------|------------------|
|                                    |  | Počet analyzo-<br>vaných subjektů<br>(N) | Počet | %    | Neadjustované OR<br>(95 % CI) | p-value | Adjustované* OR<br>(95 % CI) | p-value          |
| Malé riziko                        |  | 1482                                     | 71    | 4,9  | X                             | X       | X                            | X                |
|                                    |  |  |       |      |                               |         |                              |                  |
| Středně vysoké riziko (≥1 až <5 %) | <b>315 (21,2 %)</b>  |  |       |      |                               |         | <b>1</b>                     |                  |
|                                    | věk >65 let a <b>pouze 1 z RF</b> (kouření, centrální obezita, alkohol, hypertenze, BMI >30) | 1437                                     | 1306  | 90,9 | 1.46<br>(0.96, 2.25)          | 0,668   | 1.31<br>(0.85, 2.0)          | 0.228            |
|                                    | <b>uživatelé statinů v této kategorii</b>  | 1482                                     | 25    | 1,6  |                               |         |                              |                  |
| Vysoké riziko (≥5 % až <10 %)      | <b>325 (21,9 %)</b>  |  |       |      |                               |         | <b>9.91<br/>(6.17,16.46)</b> | <b>&lt;0,001</b> |
|                                    | diabetes mellitus (bez orgánového postižení či s dalším právě 1 rizikovým faktorem)          | 1413                                     | 107   | 6,8  | 2.07 (1.56,2.73)              | <0,001  | 1.80<br>(1.36, 2.38)         | <0,001           |
|                                    | <b>uživatelé statinů v této kategorii</b>  | 1592                                     | 32    | 2    |                               |         |                              |                  |

Tabulka č. 7 Šance předepsání statinové léčby u seniorů dle míry závažnosti KVS rizika (pokračování)

| INDIKACE                           |   | CELKOVÝ SOUBOR                           |       |      |                               |         |                              |                  |
|------------------------------------|---|--|-------|------|-------------------------------|---------|------------------------------|------------------|
|                                    |   | Počet analyzo-<br>vaných subjektů<br>(N) | Počet | %    | Neadjustované OR<br>(95 % CI) | p-value | Adjustované* OR<br>(95 % CI) | p-value          |
|                                    | chronické onemocnění ledvin (stá-<br>dium 2 nebo 3)   | 1554                                     | 43    | 2,7  | 1.39<br>(0.10, 1.51)          | 0,048   | 1.07<br>(0.76, 1.51)         | 0,7              |
|                                    | uživatelé statinů v této kategorii  | 1601                                     | 4     | 0,2  |                               |         |                              |                  |
|                                    | dyslipidémie  | 1602                                     | 231   | 14,5 | 6.31<br>(4.98, 8.01)          | <0,001  | 5.83<br>(4.61, 7.36)         | <0,001           |
|                                    | uživatelé statinů v této kategorii  | 1597                                     | 134   | 8,4  |                               |         |                              |                  |
|                                    |   |  |       |      |                               |         |                              |                  |
|                                    | splněno alespoň 1 z těchto<br>kategorii   | 1507                                     | 812   | 53,9 | 6.77<br>(5.18, 8.93)          | <0,001  | 5.69<br>(4.36, 7.41)         | <0,001           |
|                                    | splněno alespoň 1 z těchto kritérií<br>a je uživatel statinů  | 325                                      | 150   | 46,2 |                               |         |                              |                  |
| <b>Velmi vysoké riziko (≥10 %)</b> | <b>772 (52,1 %)</b>   |  |       |      |                               |         | <b>8.29<br/>(5.35,13.34)</b> | <b>&lt;0,001</b> |
|                                    | diabetes mellitus a současně ale-<br>spoň 1 z komplikací (diabetická<br>neuropatie + diabetická nefropatie<br>+ diabetická retinopatie) | 1549                                     | 151   | 9,7  | 1.00<br>(1.40, 2.85)          | <0,001  | 1.41<br>(0.98, 2.02)         | 0,058            |
|                                    | uživatelé statinů v této kategorii  | 1584                                     | 70    | 4,4  |                               |         |                              |                  |

Tabulka č. 7 Šance předepsání statinové léčby u seniorů dle míry závažnosti KVS rizika (pokračování)

| INDIKACE |  | CELKOVÝ SOUBOR                           |       |      |                               |         |                              |         |
|----------|--|--|-------|------|-------------------------------|---------|------------------------------|---------|
|          |  | Počet analyzo-<br>vaných subjektů<br>(N) | Počet | %    | Neadjustované OR<br>(95 % CI) | p-value | Adjustované* OR<br>(95 % CI) | p-value |
|          | ischemická cévní mozková příhoda   | 1602                                     | 200   | 12,5 | 1.66<br>(1.21, 2.27)          | <0,001  | 1.36<br>(0.99, 1.87)         | 0,053   |
|          | uživatelé statinů v této kategorii   | 1602                                     | 84    | 5,2  |                               |         |                              |         |
|          | chronické onemocnění ledvin (stá-<br>dium 4 nebo 5)  | 1554                                     | 29    | 1,9  | 1.14<br>(0.47, 2.60)          | 0,841   | 0.81<br>(0.36, 1.82)         | 0,611   |
|          | uživatelé statinů v této kategorii   | 1584                                     | 10    | 0,6  |                               |         |                              |         |
|          | diabetes mellitus + alespoň 3 velké<br>KV RF (kouření, centrální obezita,<br>nadměrný alkohol, arteriální hy-<br>pertenze, dyslipidemie) | 1518                                     | 103   | 6,8  | 2.98<br>(1.95, 4.58)          | <0,001  | 2.33<br>(1.52, 3.56)         | <0,001  |
|          | uživatelé statinů v této kategorii   | 1577                                     | 58    | 3,7  |                               |         |                              |         |
|          | ischemická choroba dolních konč-<br>etin   | 1602                                     | 161   | 10   | 2.91<br>(2.01, 4.11)          | <0,001  | 2.50<br>(1.76, 3.54)         | <0,001  |
|          | uživatelé statinů v této kategorii   | 1602                                     | 161   | 10   |                               |         |                              |         |

Tabulka č. 7 Šance předepsání statinové léčby u seniorů dle míry závažnosti KVS rizika (pokračování)

| INDIKACE |   | CELKOVÝ SOUBOR                           |       |      |                               |         |                              |         |
|----------|---|--|-------|------|-------------------------------|---------|------------------------------|---------|
|          |   | Počet analyzo-<br>vaných subjektů<br>(N) | Počet | %    | Neadjustované OR<br>(95 % CI) | p-value | Adjustované* OR<br>(95 % CI) | p-value |
|          | ischemická choroba srdeční  | 1602                                     | 484   | 30,2 | 2.14<br>(1.70, 2.70)          | <0,001  | 2.02<br>(1.58, 2.60)         | <0,001  |
|          | uživatelé statinů v této kategorii  | 1602                                     | 212   | 13,2 |                               |         |                              |         |
|          | infarkt myokardu  | 1602                                     | 168   | 10,5 | 3.02<br>(2.16, 4.25)          | <0,001  | 2.56<br>(1.82, 3.60)         | <0,001  |
|          | uživatelé statinů v této kategorii  | 1602                                     | 93    | 5,8  |                               |         |                              |         |
|          |   |  |       |      |                               |         |                              |         |
|          | splněno alespoň 1 z těchto kritérií,<br>přičemž nepatří do předchozích skupin | 1563                                     | 772   | 49,4 | 2.46<br>(2.0, 3.10)           | <0,001  | 2.25<br>(1.73, 2.91)         | <0,001  |
|          | splněno alespoň 1 z těchto kritérií<br>a je uživatel statinů                  | 772                                      | 322   | 43,0 |                               |         |                              |         |
|          | uživatelé statinů   | 1602                                     | 510   | 31,8 |                               |         |                              |         |

Pozn.: Nd= denominátor – v analýze zahrnutí pouze pacienti, kteří měli vyplněná potřebná data (bez zohlednění chybějících hodnot), nízké riziko = osoby, které nespádají do žádné z uvedených skupin v tabulce, X – pro nízké hodnoty nebylo možné vypočítat OR, \*hodnoty adjustovaného OR byly adjustovány na věk a pohlaví

#### 4.2.5 Užití statinů a současný výskyt rizikových situací/rizikových podmínek pro jejich podávání ve sledovaném souboru

Při analýzách jsme věnovali pozornost i rizikovým faktorům a dalším rizikovým podmínkám (klinickým projevům připomínajícím nežádoucí účinky, rizikovým onemocněním, potenciálně významným lékovým interakcím), které je třeba zohledňovat/sledovat při užití statinů. Pro chybějící údaje týkající se zejména laboratorních výsledků v lékárenském souboru nemohly být do tohoto hodnocení zahrnuty laboratorně potvrzené hepatopatie a zvýšené hladiny kreatininy.

V analýze OR byly jako statisticky významné potvrzeny následující faktory, které byly negativně asociovány s užitím statinů, tj. byla jim věnována vyšší obezřetnost a pacienti méně užívali statiny v souvislosti s těmito rizikovými faktory, pokud: věk pacienta byl vyšší než 75 let, při malnutrici a u žen (tento údaj často koreluje v analýzách s polyfarmakoterapií). Nižší preskripce statinů byla zaznamenána i při indikaci klaritromycinu. U ostatních rizikových faktorů a rizikových situací (hypothyreoidismus, dehydratace současně s infekcí močových cest a LI s flukonazolem, ciklosporinem, verapamilem, amiodaronem, fenofibrátem, warfarinem a diltiazemem) nebyly potvrzeny nižší šance předepsání statinů u seniorů. Malnutrice byla zaznamenána u 4,8 % a ve stáří může přispívat k riziku myopatií při užití statinů a k častějšímu výskytu svalových bolestí. Malnutrice byla v naší studii definována pouze jako BMI pod 20, vypočtené z váhy a výšky respondentů, zejména v lékárenské péči, však tyto údaje mohly být zkreslené při výpočtu pacientů, kteří si nebyli jistí svou váhou a výškou. Méně početným faktorem souvisejícím také s rizikem výskytu myopatie byla onemocnění související s poškozením svalů (např. myasthenia gravis, polyneuropatie), které se vyskytovaly pouze u 3 pacientů.

Další rizikový faktor, a to renální onemocnění, je často spojené s hypertenzí či DM a též zvyšuje KVS riziko. Tyto seniory s renálním selháním (zejména 3., 4. a 5. stupně, v našem souboru 128 nemocných, 8,2 %) je třeba častěji sledovat. Naše analýzy nepotvrdily, že by těmto pacientům byly statiny méně nebo více předepisovány. Největší část respondentů zaujímaly ženy (66,0 %), které mají dle studií vyšší riziko k výskytu svalových potíží při užívání statinů (pravděpodobně i v důsledku častější polyfarmakoterapie ve srovnání s muži vyššího věku). Naše analýzy potvrdily méně častější indikace statinů u žen než u mužů. Užití statinů bylo významně vyšší i v jiných studiích i v případě hypothyreoidismu a při současné dehydrataci a močové infekci, které mohou přispívat ve stáří k vyššímu riziku myopatií. V našem souboru analýzy pro dehydratace a močové infekce v důsledku vyššího počtu chybějících údajů nebyly prováděny.

Potíže se spánkem neovlivnily častost indikace statinů. Na tyto potíže si stěžovalo 23,0 % respondentů, zpravidla však byly spjaty s jinými příčinami než s užitím statinů. Současně při tomto nežádoucím účinku by nebylo vhodné statin vysazovat, ale přecházet na jinou dobu podávání než večer. Vhodné by bylo užít dlouhodobý statin a jeho dávkování směřovat na užití v ranní dobu.

Co se týče lékových interakcí, tak k nejčastějším se řadila interakce s warfarinem, který byl preskribován u 8,4 % uživatelů statinů. Avšak nejedná se o klinicky velmi závažnou interakci, která by byla nutná pro ukončení terapie. Postačí pečlivé sledování INR a hladin kreatininy. Závažnější lékové interakce s amiodaronem byly objeveny u 4,3 % uživatelů statinů. Jde o inhibitor CYP3A4 a CYP2C9. Nezávažnější je kombinace se simvastatinem. Doporučuje se max. denní dávka simvastatinu 20 mg. Tato léková interakce byla zjištěna pouze u jednoho respondenta. Kombinace s fenofibrátem (v našem souboru u 1,9 % seniorů) je dnes již zcela běžně používána i jako fixní kombinace, je zde sice o něco málo vyšší riziko výskytu myopatie, avšak při bedlivém monitorování hladin AST, ALT a bolesti svalů je tato kombinace léčiv relativně bezpečná. U různých studií bylo dokonce prokázáno, že výskyt je jen pouze o něco málo vyšší než u samostatných statinů. Makrolidové antibiotikum, klaritromycin, užívalo 1,3 % osob s předepsanými statiny. Jedná se o inhibitor CYP3A4, jehož interakce je nejzávažnější opět se simvastatinem. Pokud by pacient užíval simvastatin, je možné jej vysadit po dobu užívání klaritromycinu nebo zaměnit za jiný statin, např. rosuvastatin či atorvastatin (do 20 mg), poté je už třeba dávat pozor na riziko myopatie. Žádný z respondentů však simvastatin spolu s klaritromycinem neužíval. Přesto analýzy adjustovaného OR poukázaly na nižší užití statinů u uživatelů klaritromycinu ve srovnání s neuživateli klaritromycinu. U flukonazolu, jakožto silného inhibitoru 2C9, by měla být při podávání 80 mg fluvastatinu vyšší opatrnosti při této léčbě s ohledem na vyšší riziko myopatie. Nikdo ze sledovaných pacientů však flukonazol s fluvastatinem neužíval.

Kalciové blokátory dilthiazem (0,2 %) a verapamil (0,9 %) jsou inhibitory CYP3A4 a P-glykoproteinu a mohou zvyšovat hladiny simvastatinu. Pokud jsou podávány spolu se simvastatinem, nemělo by dávkování simvastatinu přesáhnout 20 mg při kombinaci s verapamilem a 40 mg při kombinaci s dilthiazemem. Jeden z respondentů měl v lékovém záznamu interakci s verapamilem, naopak žádný z respondentů neužíval rizikovou kombinaci simvastatin (nad 40 mg) a zároveň dilthiazem. Cyklosporin, jakožto inhibitor zejména P-glykoproteinu (OATP1B1), by se neměl užívat s rosuvastatinem (max. 5 mg/den) a simvastatinem (max. 10 mg/den) kvůli riziku rhabdomyolýzy, ale ani tato kombinace se u žádného z pacientů neobjevila.



Tabulka č. 8 Užití statinů u pacientů s rizikovými faktory polékových komplikací (při výskytu potenciálně rizikových lékových interakcí, potenciálních nežádoucích účinků nebo relativních a absolutních kontraindikací)

|    |   | CELKOVÝ SOUBOR |      |                               |         |                              |          |                                  |
|----|---|----------------|------|-------------------------------|---------|------------------------------|----------|----------------------------------|
|    |   | Počet          | %    | Neadjustované OR<br>(95 % CI) | p-value | Adjustované* OR<br>(95 % CI) | p- value | Počet analyzovaných subjektů (N) |
| RF | věk >75 let   | 918            | 57,3 | 0.84 (0.67;1.04)              | 0.104   | 0.65 (0.51;0.82)             | <0.001   | 1602                             |
|    | malnutrice  | 74             | 4,8  | 0.35<br>(0.17;0.68)           | 0.001   | 0.38 (0.20;0.73)             | 0.003    | 1527                             |
|    | diagnózy související s poškozením svalů                     | 3              | 0,2  | 0 (0; 5.2)                    | 0,556   | X                            | X        | 1602                             |
|    | clearance kreatininu (podle stupně renálního selhání 3,4,5) | 128            | 8,2  | 1.04<br>(1.04;2.26)           | 0,029   | 1.15 (0.78;1.70)             | 0.467    | 1554                             |
|    | ženské pohlaví  | 1058           | 66   | 0.71<br>(0.57;0.90)           | 0,003   | 0,79 (0.63;0.1)              | 0.041    | 1602                             |
|    | onemocnění jater  | 126            | 7,9  | 1.07<br>(0.71;1.61)           | 0.692   | 0.80 (0.53;1.19)             | 0.263    | 1602                             |
|    | hypotyreodismus   | 329            | 20,5 | 1.13<br>(0.87;1.48)           | 0.353   | 1.13<br>(0.86;1.47)          | 0.383    | 1602                             |
|    | současné dehydratace a močová infekce                       | 15             | 0,9  | 1.07<br>(0.29;3.46)           | 1       | X                            | X        | 1602                             |
| NÚ | spánkové problémy   | 368            | 23   | 0.92<br>(0.71;1.19)           | 0.524   | 0.90 (0.70;1.17)             | 0.443    | 1602                             |

Tabulka č. 8 Užití statinů u pacientů s rizikovými faktory polékových komplikací (při výskytu potenciálně rizikových lékových interakcí, potenciálních nežádoucích účinků nebo relativních a absolutních kontraindikací) (pokračování)

|                  |   | CELKOVÝ SOUBOR |     |                               |         |                              |         |                                  |
|------------------|---|----------------|-----|-------------------------------|---------|------------------------------|---------|----------------------------------|
|                  |   | Počet          | %   | Neadjustované OR<br>(95 % CI) | p-value | Adjustované* OR<br>(95 % CI) | p-value | Počet analyzovaných subjektů (N) |
| Lékové interakce | klaritromycin                               | 21             | 1,3 | 0.50<br>(0.12;1.54)           | 0.246   | 0.32 (0.11;0.93)             | 0.023   | 1602                             |
|                  | flukonazol vč. kombinací                    | 11             | 0,7 | 0 (0; 0.85)                   | 0.021   | X                            | X       | 1602                             |
|                  | ciklosporin                                 | 1              | 0,1 | 0<br>(0; 83.40)               | 1       | X                            | X       | 1602                             |
|                  | verapamil vč. kombinací                     | 15             | 0,9 | 1.43<br>(0.42;4.53)           | 0.579   | 1.20 (0.42;3.45)             | 0.737   | 1602                             |
|                  | amiodaron                                   | 69             | 4,3 | 0.93<br>(0.53;1.61)           | 0.895   | 0.73 (0.43;1.27)             | 0.271   | 1602                             |
|                  | fenofibrát vč. kombinací                    | 30             | 1,9 | 1.44<br>(0.63;3.18)           | 0.329   | 0.99 (0.46;2.14)             | 0.982   | 1602                             |
|                  | warfarin                                    | 134            | 8,4 | 1.13<br>(0.76;1.66)           | 0.561   | 1.09 (0.74;1.61)             | 0.657   | 1602                             |
|                  | dilthiazem                                  | 3              | 0,2 | 4.29<br>(0.22;253)            | 0.239   | X                            | X       | 1602                             |
|                  | jakákoliv z uvedených kombinací (alespoň 1) | 256            | 16  | 1.05<br>(0.78;1.41)           | 0.715   | 0.86 (0.64;1.16)             | 0.321   | 1602                             |

Pozn. N = Denominátor-zahrnutí pacienti, kteří měli vyplněná data bez zohlednění „missing“ dat, Adjustované\* OR – adjustováno na pohlaví, věk (> =78), polyfarmakoterapii (> =7)

### 4.3 Diskuze

Tato diplomová práce byla věnována racionální preskripci statinů v populaci seniorů vyšetřených v ČR v projektu EuroAgeism H2020 (ESR7 projekt). (72) Cílem práce bylo popsat jak často, v jakých dávkách a v jakých hypolipidemických kombinacích jsou v současné době předepisovány statiny, které mají nezvratné evidence z publikovaných studií o vysokém přínosu také u seniorů, ale jejich podávání ve stáří představuje i vyšší riziko oproti léčbě pacientů středního věku. (73) Cílem práce bylo popsat, jak často jsou statiny předepisovány seniorům dle míry KVS rizika (definovaného podle klasifikace SCORE) a jak často jsou preskripci statinů vystavovány skupiny pacientů s rizikovými faktory pro projevy polékových komplikací (se symptomy a laboratorními změnami upozorňujícími na možné NÚ, rizikovými diagnózami pro projev NÚ a v kombinaci s léčivý, která mohou významně zvyšovat rizikovost některých statinů).

Data byla analyzována ze souboru 1602 nemocných, přičemž se jednalo o prospektivně vyšetřené pacienty s pomocí dotazníkové metody v akutní péči (N=197), ambulantní péči (N=563) a lékárenské péči (N=450), a to ve všech typech péče vždy přibližně 150 pacientů v regionálně odlišných větších zdravotnických zařízeních (viz Metodika práce). V akutní a ambulantní péči byla data doplněna a ověřena ze zdravotní dokumentace pacientů ve spolupráci s ošetřujícími lékaři, v lékárenské péči byla data sbírána pouze z výpovědí pacientů. U některých údajů mohlo být tedy zaznamenáno určité zkreslení subjektivní výpovědi pacientů nebo chybějící data, zejména v tomto typu péče. Respondenti byli starší 65 let s nejvyšším zastoupením osob ve věkové kategorii 65-74 let (40,0 %), průměrný věk seniorů byl 77,8 +/- 7,6 SD, medián 77,7 let. 66,0 % vyšetřených pacientů tvořily ženy. Obdobné charakteristiky (vyšší průměrný seniorský věk a převaha žen) byly popsány i ve většině jiných geriatrických studiích sledujících prevalenci, racionalitu užití nebo přínos předepisování statinů. (72, 73) Naopak výjimečně (např. ve studii STEP – z angl. „Statin therapy results in the real world practice in the Czech Republic“) převládali respondenti spíše mužského pohlaví (59 %). (73)

Nejčastěji užívaným systémem pro skórování kardiovaskulárního rizika je systém SCORE. Systém SCORE je upraven pro podmínky ČR na základě získaných údajů o mortalitě z ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky) České republiky a při stanovení prevalence rizikových faktorů ze studie MONICA (z angl. „Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease project“). Česká republika se řadí k zemím patřícím do vysoce rizikové skupiny s ohledem na KVS onemocnění – kardiovaskulární onemocnění jsou v současné době u nás jednou z nejčastějších příčin zvýšené morbidity a mortality, zejména v seniorské populaci. Důležitou roli v KVS onemocněních sehrává mimo jiné i vysoká hladina LDL – cholesterolu, a právě pilířem léčby snižující LDL-cholesterol jsou statiny. (76)

Co se týče výsledků naší studie, na tomto velké souboru seniorů prospektivně vyšetřených v ČR jsme prokázali, že statiny (ať již v monokomponentních tabletách nebo ve fixních kombinacích s jinými léčivý) užívalo 31,8 % seniorů. Nejvíce užívaný statin ve všech námi sledovaných

souborech bez ohledu na kardiovaskulární riziko byl dlouhodobě působící atorvastatin (66,7 % z uživatelů statinů), poté rosuvastatin (23,3 %) a v menší míře simvastatin (8,0 %) a velmi málo fluvastatin (0,3 %). Stejně tak ve studii STEP byl nejpredepisovanějším léčivem ze skupiny statinů atorvastatin (54,0 %), poté simvastatin (21,0 %), rosuvastatin (19,0 %) a fluvastatin užívalo pouze 5,0 % pacientů (73). V častém užití simvastatinu v této studii mohly hrát roli ještě starší preskripční návyky, jelikož před příchodem atorvastatinu a rosuvastatinu na farmaceutický trh patřil k nejpredepisovanějším statinům právě simvastatin. Postupně byl nahrazen dlouhodobě působícími statiny – atorvastatinem a rosuvastatinem. Atorvastatin jako lipofilní statin má riziko myopatie vyšší než u hydrofilních statinů (příkladem je rosuvastatin). (40) Vzhledem k tomu, že jsou oba zmiňované statiny stejně dobře tolerované, výskyt nežádoucích účinků se při léčbě těmito statiny také významně neliší. Při porovnání různých studií vychází ve snížení KVS rizika lépe rosuvastatin než atorvastatin, a to i z hlediska poměru nákladů a účinnosti. Atorvastatin je však dále nejpredepisovanějším statinem. Jedním z důvodů může být objevení nejmladšího rosuvastatinu až v roce 2008 oproti atorvastatinu, který je na trhu již od roku 2001. Díky tomu, že v průběhu studie STEP (2011) byl rosuvastatin na lékovém trhu pouze krátce, bylo možné očekávat, že jeho preskripce lékaři bude stoupat. Vzhledem k jeho mnohem menší rizikosti oproti simvastatinu se tento statin postupně dostal v lékové preskripci na druhé místo i v našich podmínkách, po nejčastěji předepisovaném atorvastatinu. (73)

V observační studii z České republiky autorů L. Zlatohlávek, M. Šnejdrová a kol. z roku 2019, která hodnotila léčbu dyslipidémie, vykazovalo použití statinů v monoterapii prevalenci 0,7 % a 24,9 % osob užívalo statiny v kombinaci s jinými hypolipidemiky. Tato studie se týkala také seniorské populace. Kombinaci statinů s ezetimibem v této studii užívalo 18,4 % osob a s fenofibrátem 14,4 % (77). Ve studii STEP byla také sledována kombinovaná hypolipidemická léčba a spolu se statinem bylo v této studii užíváno alespoň jedno z dalších hypolipidemických léčiv, a to fenofibrát, ezetimib nebo omega-3 mastné kyseliny, kdy nejčastěji byla zaznamenána kombinace statinů s fibrátem (10,8 %) a s ezetimibem (10,1 %), nejméně kombinace s omega-3 mastnými kyselinami (2,0 %). (73) V analýzách této diplomové práce bylo užití statinů v kombinaci s fibráty velmi nízké (u 2,4 % seniorů), stejně tak užití kombinací s ezetimibem (u 2,0 % seniorů). Kombinace s dalšími hypolipidemiky (omega-3 mastnými kyselinami a pryskyřicemi) nebyly využívány vůbec, u jednoho pacienta byla zaznamenána léková chyba a podávání duplity dvou statinů. Výsledky je však třeba interpretovat obezřetně, jelikož v lékárenské péči byly založeny pouze na výpovědích pacientů a nemohly být ověřeny ze zdravotnické dokumentace.

Nejčastěji užívanou dávkou statinů u respondentů, seniorů, v této diplomové práci byla u simvastatinu a atorvastatinu dávka 20 mg, u rosuvastatinu 10 mg. Studie FARIM (Farmakoterapie po infarktu myokardu) také poukázala na skutečnost, že pacienti po IM užívali statiny v 92,0 % případů a nejčastěji byla indikována průměrná dávka 24,2 mg. (80) Ve studii STEP byla u tří nejčastěji indikovaných statinů denní dávka stejná, a to 20 mg. V této studii užívalo 20 mg

simvastatinu 55 % pacientů, obdobně tomu bylo i u 20 mg atorvastatinu a 20 mg rosuvastatinu užívalo dokonce 63 % seniorů. Překvapivé je zjištění, že nejužívanější dávkou u simvastatinu byla dávka 20 mg, jelikož hypolipidemická účinnost rosuvastatinu oproti atorvastatinu a simvastatinu je udávána zhruba v poměru 1:2:4 (tj. 10 mg rosuvastatinu = 20 mg atorvastatinu = 40 mg simvastatinu). (73) Nejčastější denní dávkou statinů předepisovanou v České republice dle statistik je dávka 20 mg jak v primární péči, tak i v sekundární. (73) U respondentů v diplomové práci užívajících krátkodobé statiny (simvastatin a fluvastatin) došlo ve 12 případech (2,4 %) k nevhodnému časování užití statinů z pohledu denní doby. Jelikož se jedná o statiny s krátkým biologickým poločasem a syntéza cholesterolu je nejvyšší v noci, měly by být užívány navečer. V těchto nevhodných případech byly statiny podávány ráno. Většina pacientů v našem souboru užívala statiny dlouhodobě. Až 67,3 % respondentů více než 1 rok. Ve studii STEP léčba statiny byla také převážně dlouhodobá, a to v průměru kolem 3 let. (73)

Z výsledků analýzy našich dat je patrné, že pouze malá část respondentů, seniorů, v diplomové práci (4,8 %) byla zařazena do skupiny s nízkým kardiovaskulárním rizikem. Do skupiny se středně vysokým kardiovaskulárním rizikem bylo zařazeno 21,2 % seniorů, ve skupině vysokého KVS rizika se nacházela 21,9 % seniorů a největší podíl zaujímaly starší osoby ve velmi vysokém KVS riziku, a to více jak polovina respondentů (52,1 %). Observační studie z České republiky z roku 2019, zaměřená na studium léčby dyslipidemie u osob s průměrným věkem 67,3 let, prokázala 13,9 % osob s vysokým KVS rizikem a 86,1 % osob s velmi vysokým KVS rizikem. (77) Osoby ve velmi vysokém KVS riziku v této diplomové práci měly statisticky významně vyšší šanci, že budou užívat statiny oproti pacientům se středním KVS rizikem, a to až desetinásobně. Stejně tak významně vyšší šanci měli osoby ve vysokém KVS riziku, více jak devítinásobně vyšší oproti pacientům s nízkým KVS rizikem. V nízkém KVS riziku byl mezi respondenty nalezen pouze jeden pacient podstupující středně intenzivní léčbu 10 mg atorvastatinu. Jeho významným rizikovým faktorem byl pouze věk nad 65 let a žádný jiný RF životního stylu nebo přítomná hypertenze nebyla potvrzena. Součástí studie však nebylo sledování rodinné anamnézy, v tomto ohledu jsme s pomocí tohoto faktoru nemohli upřesnit rizikovost nemocného. Praktičtí lékaři dnes mnohdy přistupují u seniorů po důkladném zvážení rodinné anamnézy také k primární prevenci s pomocí terapie statinů. (73, 77) Léčba statiny je nejen doporučována jako vysoce přínosná i u pacientů vyššího seniorského věku, ale některé studie prokázaly i její přínos v primární prevenci. Jedna z prvních velkých statinových studií 4S („Scandinavian Survival Simvastatine Study“) prokázala redukci kardiovaskulárních příhod u seniorů se stejnou mírou jako u mladších nemocných. (78) Dokonce ve studii CARE (z angl. „Cholesterol And Recurrent Events“) došlo u seniorů po infarktu myokardu k poklesu kardiovaskulární příhody o 32 % oproti počáteční hodnotě. (52) Ve studii HPS měli senioři ve věku více jak 70 let obdobný prospěch z léčby simvastatinem jako mladší pacienti. (27) Studie DEBATE (z angl. „Drugs and Evidence Based medicine in Elderly“) se seniory s průměrným věkem 80 let ukázala, že po roce léčby došlo k významnému snížení celkového a LDL – cholesterolu. (52) Z těchto a dalších

různých studií můžeme vidět, že léčba statiny v oblasti sekundární prevence je u seniorů prospěšná až nezbytná.

V oblasti primární prevence máme již méně prokazatelné důkazy, ale stále v některých studiích lze vidět spíše větší přínos při podávání statinů seniorům než riziko. Naopak Ramos et al. hodnotil užívání statinů u seniorů nad 70 let v rámci primární prevence na výskyt ASKVO s/bez diabetes mellitus. (75) U osob bez diabetes mellitus 2. typu nedošlo k významnému snížení jak celkové, tak ani kardiovaskulární mortality. Na druhou stranu u seniorů s onemocněním diabetes mellitus došlo ke snížení celkové i kardiovaskulární úmrtnosti. Po dosažení 85 let redukce úmrtnosti nebyla již tak významná a u devadesátníků tento efekt postupně mizel. Stejně tak ve studii JUPITER byl prokázán přínos u seniorů statinů v primární prevenci KVS chorob. (28) Existuje řada studií pojednávající o vhodnosti a prospěšnosti statinů v primární a sekundární prevenci KVS onemocnění, avšak ne všechny mají shodný závěr. S jistotou lze však říci, že v sekundární prevenci se jedná ve stáří o prospěšnou až nutnou preskripci statinů. Pro užití statinů v primární prevenci neexistuje jednoznačný závěr a záleží spíše na zvážení a úsudku každého jednotlivého lékaře nad individuálním KVS rizikem pacienta a rizikem léčby při podávání statinů. K jednoznačnějšímu postoji k problematice terapie statiny v primární prevenci snad pomohou výsledky probíhající australské studie STAREE (ukončení studie je předpokládáno v roce 2023). (75)

Mezi nejčastější indikace, při nichž byly v našem souboru u pacientů předepisované statiny, patřila dyslipidémie, kterou trpělo 231 pacientů (14,5 %) a ICHS, jenž prodělalo 484 osob (30,2 %) ve sledovaném souboru. Podíváme-li se na jednotlivé rizikové skupiny, tak osoby starší 65 let patřící do středně vysokého KVS rizika trpěli alespoň jedním z rizikových faktorů jako je například obezita, kouření, nadměrná konzumace alkoholu či hypertenze. Tato skupina v primární prevenci byla léčena většinou středně intenzivní léčbou atorvastatinem v denní dávce 20 mg. Jeden z pacientů byl léčen nízkou dávkou simvastatinu 10 mg, což se zdá nedostačující a nejedná se také o nejlépe účinný statin. Na druhou stranu 3 z pacientů byli zase překvapivě léčeni vysoce intenzivní léčbou - 20 a 40 mg rosuvastatinu a 40 mg atorvastatinu. Pouhých 25 z 315 osob (8 %) se středně vysokým KVS rizikem bylo léčeno statiny. Lze pouze diskutovat nad tím, zda lékař neviděl důvod k primární prevenci či statiny nebyly předepsány pro vyšší rizikovost nebo se jedná o zkreslení subjektivních výpovědí pacientů, zejména v lékárenském souboru. V již výše zmíněné observační studii z ČR z roku 2019 většina pacientů užívala statiny (95,5 %). Z toho, však pouhých 40,8 % podstupovalo vysoce intenzivní terapii. 63,7 % pacientů bylo léčeno v rámci sekundární prevence kardiovaskulárního onemocnění, pro diabetes mellitus bylo statiny léčeno 44,7 % pacientů a pro dyslipidémii pouze 13,4 %. Z důvodu ICHS nebo prodělaného IM užívalo statiny 15,9 % osob. (77) V naší studii byly pacienti léčeni po prodělané ischemické CMP v 42,0 %, při ischemické chorobě dolních končetin překvapivě užívalo statiny 100,0 % pacientů, po prodělané ICHS 43,8 % a po IM 55,4 % seniorů. Pacienti s DM bez orgánového postižení byly léčeni statiny v 29,9 %, u DM s orgánovým postižením byly léčeni v 46,4 % a osoby trpící dyslipidemií byly uživateli statinů v 58,0 %. Vysoce intenzivní léčbu (atorvastatin 40-80 mg nebo

rosuvastatin 20-40 mg) podstoupila v observační studii z roku 2019 pouze necelá polovina respondentů trpící vysokým KVS a velmi vysokým KVS rizikem. (77) V oblasti velmi vysokého KVS rizika dosáhlo cílových hodnot 56,1 % nemocných a v oblasti vysokého KVS rizika pouze 46,4 % nemocných. Vysoce intenzivní léčbu atorvastatinem v dávce 40 mg užívalo 15,4 % pacientů, 60 mg 1,5 % a 80 mg 6,0 %. Rosuvastatin v denní dávce 20 mg byl předepisován u 10,0 %, 30 mg u 1,0 % a 40 mg u 7,6 %.

Analyzovaní pacienti v diplomové práci trpěli diabetem mellitem bez komplikací ve 20,2 % případů (6,8 % pouze ve vysokém kardiovaskulárním riziku) a DM s orgánovým poškozením s prevalencí byla zaznamenána u 9,7 % pacientů. Ve skupině s vysokým KVS rizikem bylo zařazeno celkově 21,9 % osob. 6,8 % respondentů s vysokým KVS rizikem trpělo DM a 14,5 % dyslipidemií. Kvůli KVS riziku do této skupiny patřilo i 2,7 % osob s chronickým onemocněním ledvin (stádium 2. nebo 3. stupně). Stejně tomu bylo u zmíněné observační studie, i zde počet pacientů ve vysokém riziku léčených vysoce intenzivní léčbou představoval pouhých 25 pacientů ze 150 (16,8 %), přičemž 7 bylo léčeno fixní kombinací s ezetimibem. Většina byla léčena středně intenzivní dávkou 10 mg atorvastatinu. (77) V našem souboru byly 2 osoby léčeny příliš nízkou dávkou (10 mg) simvastatinu a celkově bylo léčeno pouhých 46,2 % seniorů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Do kategorie velmi vysokého KVS rizika patřila víc jak polovina všech respondentů (52,1 %). Ischemickou cévní mozkovou příhodu prodělalo 12,5 %, DM s alespoň třemi rizikovými faktory byl přítomen u 6,8 %, ICHS u 30,2 %, ICHDK u 10,0 % a IM u 10,5 % seniorů. Pacienti (DM s orgánovým postižením a s chronickým onemocněním ledvin, stádium 2.-5. stupně) neměli vyšší šanci předepsání statinů oproti pacientům bez těchto diagnóz, tj. preskripce statinů u těchto diagnóz nebyla příliš zdůrazňována/kontrolována. Ve studii ASCOT-LLA sledující diabetiky 2. typu s minimálně 3 dalšími rizikovými faktory léčené 10 mg atorvastatinu prokázali autoři snížení výskytu koronárních příhod o 16 % a CMP o 33 % oproti placebo. (63) Již pouhé zjištění, že v naší studii ve velmi vysokém KVS riziku bylo statiny léčeno pouhých 41,7 %, je znepokojivé. Dalším překvapením je nízká četnost předepisování vysoce intenzivní léčby statiny v této nejrizikovější skupině. Vysoce intenzivní terapii podstupovalo pouhých 20,8 %. Simvastatin 80 mg užívalo 0,6 %, atorvastatin 40 mg 7,8 % a 80 mg 1,9 % seniorů. Rosuvastatin 20 mg byl předepsán 9,3 % a 40 mg 1,2 % seniorů. 3 pacienti užívali fixní kombinaci rosuvastatinu s ezetimibem. Studie CONTROLRISK (z angl. „Cardiovascular risk profile and risk stratification“) ukázala, že lékaři mají spíše tendenci kardiovaskulární riziko podceňovat. Pouze 55 % specialistů a 48 % praktických lékařů určí správně KVS riziko a u velmi vysokého KVS rizika pouze 45 % stanoví správně tuto anamnézu. (77)

Obdobně jako tato diplomová práce, i jiné studie poukázaly na užívání příliš nízkých dávek statinů v seniorské populaci s vysokým nebo velmi vysokým KVS rizikem. (76,77) KVS riziko při ICHDK a postižení karotických tepen je shodné jako u ICHS, tito pacienti by měli být vždy léčeni hypolipidemiky. (76) V našem souboru OR pro předepsání statinů u nemocných s těmito diagnózami nebylo vysoké, pouze u ICHDK 2,50, u ICHS 2,02 a p-hodnota menší než 0,001

(statisticky nevýznamný výsledek). Mezinárodní studie EUROASPIRE potvrdila, že významná část respondentů v sekundární prevenci po ICHS není léčena dostatečnou dávkou statinů a taková léčba nevede k cílovým hodnotám. (30) Taktéž studie „Dyslipidaemia International Study“ (DYSIS) měla obdobné výsledky, kdy u vysoce KVS rizikových osob bylo dosaženo cílových hodnot pouze u 21,7 % osob a u velmi vysoce KVS rizikových u 38,0 % osob. (30) Na základě velkých randomizovaných prospektivních studií jako jsou HPS, JUPITER, TNT či 4D lze s určitostí tvrdit, že největší zisk z terapie získají pacienti v oblasti vysokého a velmi vysokého kardiovaskulárního rizika. U těchto pacientů by léčba statiny měla být indikována a intenzita léčby by neměla být podceňována. Problémem může být strach lékařů předepisovat vysoké dávky seniorům z hlediska změněné farmakokinetiky i farmakodynamiky léčiv ve stáří, z důvodu rizik lékových interakcí a z toho plynoucích nežádoucích účinků. (28) Bohužel, jak bylo již řečeno, cílem této studie nebylo měřit dosahování přesných cílových hladin lipidických složek, nebylo tak možné posuzovat úspěšnost léčby při podávání užívaných dávek a jejich dostatečnost. Z teoretických poznatků v diplomové práci na druhou stranu vyplývá, že při správně zvoleném lékovém režimu jsou i rizika vysokých dávek statinů malá, je třeba však zohlednit všechny podstatné faktory zvyšující riziko nežádoucích účinků, interakcí a relativní a absolutní kontraindikace léčiv ze skupiny statinů.

S rostoucím kardiovaskulárním rizikem by měl být také kladen vyšší důraz na dostatečnou účinnost statinové léčby, což zpravidla vyžaduje nejen léčbu indikovat, ale volit i vyšší dávkovací schéma. I přes důkazy o prospěšnosti statinové léčby také u seniorů, však někteří lékaři stále nechtějí statiny předepisovat, či je předepisují ve velmi nízké dávce. (69) Úspěšnost léčby statiny u seniorů popsala např. studie ATRACTIV, kde téměř 100,0 % osob trpělo hypertenzí i dyslipidemií a 50 % mělo diagnostikovaný diabetes mellitus. Po léčbě trvajícím alespoň rok, což je u respondentů spadajících do diplomové práce více jak polovina, došlo k významnému zlepšení lipidových parametrů. Ve studii ATRACTIV byl užíván pouze atorvastatin o průměrné denní dávce 16 mg. Velmi často se stává, že pacient sám přerušil léčbu ze strachu z nežádoucích účinků či z důvodu subjektivně pozorovaných „nulových“ přínosů léčby, jelikož se jedná o asymptomatickou léčbu. (52) Při vyplňování dotazníků v naší studii EuroAgeism asi 1/3 pacientů odpověděla, že občas na užití léků zapomene. Také studie autorů Vodonos a kol. věnující se adhezenci k léčbě statiny z roku 2015 ukázala, jak s rostoucím věkem klesá adherence pacientů k léčbě statiny. Ve věku nad 65 let byla adherence po jednom roce léčby 59,7 % a u osob nad 75 let neustále klesala i v dalších letech. Racionální léčba statiny tedy vyžaduje komplexní přístup, a to nejen podporu dodržování nefarmakologických faktorů, monitorování úspěšnosti léčby, ale i podporu lékové adherence. (81)

Další oblastí, kterou jsme v této diplomové práci sledovali, byly rizikové faktory/rizikové situace vyskytující se při indikaci statinů u sledovaných seniorů. Jednalo se v našem souboru např. o malnutrici (4,8 %), diagnózy související s poškozením svalů – myasteniam gravis (0,2 %), polyneuropatie (0,2 %), o častější komplikace statinů u ženského pohlaví (66,0 %) a ve věkové



skupině nad 75 let (57,3 %), o rizika léčby při hypotyreodismu (20,5 %), močové infekci s dehydratací (0,9 %), při renálním selhávání (3.,4. a 5. stupeň) (8,2 %) a onemocnění jater (7,9 %). Rizikové mohou být i lékové interakce, nejčastěji s inhibitory CYP3A4, které mohou významně zvýšit hladinu simvastatinu a atorvastatinu. Nejčastější pozorovanou lékovou kombinací v našem souboru byla kombinace s amiodaronem (4,3 %) a klaritromycinem (1,3 %), ale i kombinace fluvastatinu s warfarinem (na CYP2C9, 8,4 %) a fenofibrátem (1,9 %). Při vhodném dávkování a častějších kontrolách jsou i tyto kombinace statinů bezpečné. (67)

Žádná ze dvou studií – CTT (z angl. „Cholesterol treatment trialists“) a IDEAL (z angl. „Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering“), nepotvrdily riziko rozvoje nádorů nebo významnou toxicitu statinů na svalovou a jaterní tkáň. (44) U 13,0 % pacientů došlo při užití statinů k přechodnému zvýšení ALT, AST a kreatinínázy, které se normalizovaly po snížení či vysazení léčiv. Při správném dávkování statinů se myopatie objevila ve studii CTT pouze u 0,023 % nemocných. (44,74) Patel a kol v roce 2013 zjistili, že při současném užívání simvastatinu a klaritromycinu se výskyt rhabdomyolýzy zdvojnásobil. (44) Avšak v diplomové práci klaritromycin se simvastatinem nebyl podáván. Rizikovost kombinace lze předpokládat i při podávání nejčastěji indikovaného atorvastatinu a OR (0,32) stanovené v těchto analýzách vypovídá, že uživatelé klaritromycinu častěji užívali statiny – atorvastatin a rosuvastatin. Dle Thompsona et al mohou být lékové interakce způsobené užíváním statinů až ze 60 % diagnostikovány jako rhabdomyolýzy. (79)

Dle výpočtů v našem souboru respondenti ženského pohlaví, ve věku 75 let a více a s polyfarmakoterapií měly se statisticky vyšší významností častěji preskribovány statiny ( $p < 0,001$ ), stejně tak tomu bylo u pacientů s malnutricí ( $p = 0,003$ ). Ze studie věnující se nežádoucím účinkům statinů (zejména myopatiím a hepatopatiím) bylo potvrzeno pouze 15 % (ze 120 osob) osob s výskytem možných nežádoucích účinků. (79)

Na velkém souboru seniorů vyšetřených v ČR v rámci projektu EuroAgeism H2020 jsme zjistili, že v seniorské populaci bylo velmi málo osob s nízkým kardiovaskulárním rizikem (4,9 %) a velmi vysoké procento pacientů s velmi vysokým KVS rizikem (52,1 %). Užití statinů u těchto nemocných, ale nebylo dostačující, co do indikace a pravděpodobně i, co do podané dávky, která byla zpravidla významně nižší než doporučují studie (vlastní účinnost dávkování v naší studii však nebyla ověřována). Nejčastěji byly užívány monokomponentní přípravky a nejčastěji předepisovaným statinem byl atorvastatin v dávce 20mg/den a dále rosuvastatin v dávce 20mg/den. Statiny byly u většiny nemocných indikovány dlouhodobě – více jak 1 rok. Velmi málo časté bylo užití kombinací hypolipidemik, jednalo se spíše o kombinace statinů s ezetimibem (0,6 %) nebo s fibráty (0,7 %)

### 4.3.1 Silné stránky a limity studie

Výhodou naší studie byl velký soubor vyšetřených pacientů a soubor zahrnující pouze seniory a podstatnou kohortu pacientů ve vyšších seniorských skupinách (nad 75 let). Pacienti byli vyšetřováni ve třech prostředích zdravotní péče prospektivně a sledovaný soubor umožnil analýzu seniorských dat dle velikosti KVS rizika a možnost využít velké množství dat. Při analýze ATC kódu byly zahrnuty i všechny známé fixní kombinace statinů a byly analyzovány i kombinace statinů s jinými hypolipidemiky.

Mezi limity studie patří skutečnost, že v lékárenské péči nebyly dostupné údaje o laboratorních výsledcích, což vedlo k chybějícím datům v některých oblastech, které nemohly být plně analyzovány (účinnost a rizika statinové léčby). Nedostupnost objektivních dat v lékárenském souboru (z osobní anamnézy pacienta a při upřesnění lékařem jako v akutní a ambulantní péči) mohla vést i ke zkreslení údajů o užívaných lécích, které byly získávány pouze z výpovědi pacientů. Limitem této studie je i průřezový design, který neumožňuje sledování příčin a následků v čase a reálné účinnosti a rizikovosti léčby longitudinálně.

## 4.4 Závěr

Jelikož kardiovaskulární onemocnění je nejčastější příčinou předčasného úmrtí a velmi častou příčinou morbidit a polymorbidit ve stáří, je na místě věnovat se významně prevenci právě těchto onemocnění, z velké míry podmíněných aterosklerózou. Zásadní jsou změny v chování pacientů, které zahrnují zanechání kouření jak aktivního, tak i pasivního, změnu stravování (snížený příjem soli, snížení hmotnosti a konzumace alkoholu a zvýšení příjmu vlákniny, ovoce a zeleniny). Řada studií též prokázala, že velmi významný vliv na snížení KVS mortality a morbidit má léčba statiny, a to i ve vyšším věku (není indikována pouze v paliativní péči u nemocných s krátkou dobou přežití). Současné studie upozorňují na význam jak v sekundární prevenci (u všech nemocných), tak v primární prevenci (u nemocných s vyšším KVS rizikem). Pro oprávněnost indikace ve stáří stačí pouze seniorský věk nad 65 let a jeden z významných rizikových faktorů (arteriální hypertenze, obezita, kouření, dyslipidémie). Sledování užití statinů u rizikových pacientů potvrdilo, že výskyt rizikových faktorů byl málo častý u uživatelů statinů, ať se jednalo o renální selhávání 3. stupně a více nebo o hepatální selhávání, myopatie, či inkontinence a dehydratace nebo hypotyreózu. Málo časté bylo i užití statinů v rizikových kombinacích s jinými léky, které mohou zvyšovat rizikovost léčby statiny.

Praktičtí lékaři mají často obavy nasazovat statiny nebo zvyšovat jejich dávky u seniorů, a to z důvodu obav z výskytu nežádoucích účinků statinů, které se mohou s vyšší pravděpodobností objevit ve stáří. Publikované studie však prokázaly, že výskyt těchto rizik při dobře vedené a monitorované léčbě je velmi nízký i ve vyšším věku. V této diplomové práci bylo prokázáno, že pacienti v sekundární prevenci KVS onemocnění jsou pravděpodobně léčeni nedostatečnými

dávkami statinů či dokonce nejsou léčeni vůbec, popř. byli léčeni méně vhodným druhem statinu a v některých případech i nevhodně zvolenými dávkovacími schémata. Také v primární prevenci u rizikových seniorů byla zaznamenána nižší preskripce statinů.

Z tohoto důvodu je třeba provést více observačních studií v ČR, které budou sledovat racionalitu užití statinů v různých prostředích péče u různých skupin nemocných s rozdílnou mírou KVS rizika. Jelikož senioři jsou často pacienti s nejvyšším KVS rizikem, další studie by se měly také významně zaměřovat na seniorskou populaci jako naše výzkumná práce.



Tento projekt získal financování z výzkumného a inovačního programu Evropské Únie EUROAGEISM H2020 na podkladě grantové dohody Marie Skłodowska-Curie číslo MSCF-ITN-764632 spolu s dalšími granty výzkumné skupiny pod názvem „Stárnutí, polyfarmacie a změny terapeutické hodnoty léčiv u lidí ve starším věku (vedoucí: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.), projekt NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18.\_069/0010046, vědecký program Evropské komise Progress Q42 na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Česká republika (výzkumná skupina „Stárnutí, polyfarmacie a změny terapeutické hodnoty léčiv u lidí ve starším věku), projekt START/MED/093 EN.02.2.69/0.0/0.0./19\_073/0016935, SVV program 260 551 a ICARE4 OLD H2020 projekt ID: 965341

## 5 Seznam použité literatury

1. Zdravé stárnutí: Výzva Evropy, zkrácená verze, 1. vyd. Švédský ústav veřejného zdraví, 2007; 34 str. ISBN 978-91-7257-508-0
2. Topinková E. Racionální farmakoterapie ve stáří. In: Topinková E. Geriatrie pro praxi. Praha: Galén, 2005; 13-19
3. ÚZIS ČR. Zemřelí 2017 Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. 2018; 165 s. [cit. 09.04.2021]. ISSN 1210-9967. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/system/files/demozem2017.pdf>
4. Topinková E., Mádllová P., Fialová D., Klán J. Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), *Vnitřní lékařství* [online]. 2008; 54(12): 1161-1169 [cit. 04.04.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2008-12/nova-evidence-based-kriteria-pro-posouzeni-vhodnosti-lekoveho-rezimu-u-senioru-kriteria-stop-p-screening-tool-of-older-persons-prescriptions-a-start-screening-tool-to-alert-doctors-to-right-treatment-56140>
5. Český statistický úřad Senioři v mezinárodním srovnání [online]. 2017; [cit. 08.01. 2021]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/seniori-v-cr-v-datech-2017>
6. Český statistický úřad [online]. Věková struktura k 31.12. 2019; [cit. 08.01. 2021]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/staticke/animgraf/cz/index.html?lang=cz>
7. Hodnocení zdravotního stavu (Studie HELEN, Vybrané ukazatele demografické a zdravotní statistiky): *Odborná zpráva za rok 2004*. Praha: Státní zdravotní ústav [2004]. Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí. ISBN 80-7071-254-6.
8. Kalvach, Z. *Geriatrie a gerontologie*. Praha: Grada, 2004. 864 s. ISBN 80-247-0548-6
9. *Wikipedie: Otevřená encyklopedie* [online]. Stáří [cit. 12.01. 2021]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/St%C3%A1%C5%99%C3%AD>
10. Beard, JR., Officer AM., Cassels AK. The World Report on Ageing and Health. *The Gerontologist* [online]. 2016; 56(2), 163-166 [cit. 2021-01-31]. ISSN 0016-9013. Dostupné z: [https://academic.oup.com/gerontologist/article/56/Suppl\\_2/S163/2605374](https://academic.oup.com/gerontologist/article/56/Suppl_2/S163/2605374)

11. Holmerová I., Jurášková B, Zikmundová K. *Vybrané kapitoly z gerontologie*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: EV public relations, 2007; 143 s., ISBN 978-80-254-0179-8
12. Lenochová E. Stáří a co dál? *Medicína pro praxi* [online]. 2010; 7(3): 152-154 [cit. 09.01.2021]. Dostupné z: [https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201003-0014\\_Stari\\_a\\_co\\_dal.php](https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201003-0014_Stari_a_co_dal.php)
13. Suchý D. a Hromádka M. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie. *Praktické lékařství* [online]. 2011; 7(3): 111-114 [cit. 10.01.2021]. Dostupné z: [https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201103-0005\\_Prispevek\\_k\\_problematice\\_geriatricke\\_farmakoterapie.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DP%25F8%25EDsp%25ECvek%2B%2Bproblema-tice%2Bgeriatricke%25E9%2Bfarmakoterapie%26sfrom%3D0%26spage%3D30](https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201103-0005_Prispevek_k_problematice_geriatricke_farmakoterapie.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DP%25F8%25EDsp%25ECvek%2B%2Bproblema-tice%2Bgeriatricke%25E9%2Bfarmakoterapie%26sfrom%3D0%26spage%3D30)
14. Červený R., Topinková E. *Geriatricke: novelizace 2014*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, c2014. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře. 2014; 32s. ISBN 978-80-86998-69-5. Dostupné z: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatricke-2014.pdf>
15. Fialová D. a Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia* [online]. 2002; 12(6): 434-440 [cit. 12.01.2021]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Specificke-rysy-geriatricke-farmakoterapie-z-pohledu-farmakokinetickych-a-farmakodynamickych-zmen-ve-stari/6-F-gc.magarticle.aspx>
16. Prokeš M. a Suchopár J. Obecné problémy farmakoterapie ve stáří. *Kapitoly z kardiologie* [online]. 2012; 12(4): 2-8 [cit. 10.01.2021]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/26043-obecne-problemy-farmakoterapie-ve-stari>
17. Česká lékárnická komora. *Doporučený postup – Poradenství při farmakoterapii u seniorů* [online]. 2010; 26 s. [cit. 15.01.2021]. Dostupné z: [https://www.lekarnici.cz/Podpora/PORADENSTVI---KONZULTACE-\(1\)/PORADENSTVI---KONZULTACE.aspx](https://www.lekarnici.cz/Podpora/PORADENSTVI---KONZULTACE-(1)/PORADENSTVI---KONZULTACE.aspx)
18. Holmerová I., Baumannová M., Vaňková H., Wija P. Geriatrický pacient, geriatrická, farmakoterapie a kvalita života. *Prakt. Lékař. [online]*. 2013; 9(3): 114-117 [cit. 1.2.2021]. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2013/03/03.pdf>
19. Cassel CHK., Leipzig RM., Cohen HJ. et al. *Geriatric medicine: An evidence-based approach*. Springer, 2003; 240 s. ISBN 0-387-95514-3

20. Misiaszek BCH. Geriatric medicine survival handbook. McMaster University, 2008; 752 s. ISBN 0-198-73838-2
21. Grundmann M. Problémy s podáváním léků ve stáří III – compliance. *Interní Med Prax* 2001; 3: 131–137
22. Fialová D., Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmako-epidemiologické aspekty. *Remedia*. [online]. 2005; 15 (4-5): 410-417 [cit. 03. 02.2021]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Geriatrie/Koncept-leciv-nevhodnych-ve-stari-farmakologicke-a-farmakoepidemiologicke-aspekty/8-13-b1.magarticle.aspx>
23. Ondrušová J. a Krahulcová B. *Gerontologie pro sociální práci*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2019; 370 s. ISBN 978-80-246-4383-0
24. Fick D., Semla T., Beizer J. et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Society*. 2015; 63(11): 2227-46
25. Fialová D., Topinková E., Matějovská-Kubešová H. et al. Racionální farmakoterapie ve stáří: Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných u seniorů. *Geriatric a gerontologie* [online]. 2013; 2(1): 1805-4684 [cit. 1.2.2021]. Dostupné z: <https://www.klinikafarmakologie.cz/pdfs/far/2013/01/05.pdf>
26. Fialová D., Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *British Journal of Clinical Pharmacology*. [online]. 2009; 67(6): 641-645 [cit. 31.1.2021]. Dostupné z: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2009.03419.x>
27. Piňha J., Topinková E., Bláha V, Jurášková B., Bureš I., Holmerová I., Soška V., Vrablík M. Léčba statiny u osob vyššího věku. *Geriatric a Gerontologie* [online]. 2009; 8(1): 3-9 [cit. 04. 02. 2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/geriatrie-gerontologie/2019-1-25/lecba-statiny-u-osob-vyssiho-veku-112828>
28. Horodinschi, Ruxandra-Nicoleta, Ana Maria Alexandra STANESCU, Ovidiu Gabriel BRATU, Anca PANTEA STOIAN, Daniel George RADAVOI a Camelia Cristina DIACONU. Treatment with Statins in Elderly Patients. *Medicina* [online]. 2019; 55(11): [cit. 2021-02-24]. ISSN 1010-660X. Dostupné z: doi:10.3390/medicina5511072

29. Zlatohlávek L., Vráblík M., Češka R. Hypolipidemická terapie v rukou praktického lékaře, *Medicína pro praxi* [online]. 2011; 8(7): 316-320 [cit. 12.02.2021]. Dostupné z: [https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201107-0003\\_Hypolipidemicka\\_terapie\\_v\\_rukou\\_praktickeho\\_lekare.php](https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201107-0003_Hypolipidemicka_terapie_v_rukou_praktickeho_lekare.php)
30. Mayer O., Bruthans J. Nakolik jme schopni dosáhnout současně platných cílových hodnot LDL-cholesterolu v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, *Vnitřní lékařství* [online]. 2015; 61(5): 439-446 [cit. 6.02. 2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2015-5/nakolik-jsme-schopni-dosahnout-soucasne-platnych-cilovych-hodnot-ldl-cholesterolu-v-sekundarni-prevenci-ischemicke-choroby-srdecni-52337>
31. Zlatohlávek L., Tůmová E., Šnejdrová M. Kombinační terapie rizikových faktorů aterosklerózy v praxi, *Medicína pro praxi* [online]. 2017; 14(4): 164-167 [cit. 15.03.2021]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2017/04/02.pdf>
32. Vráblík M. Co Blízká budoucnost léčby dyslipidémie u diabetiků, *Vnitřní lékařství* [online]. 2016; 62(7-8): 652-660 [cit. 12.02.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2016-7-8-1/blizka-budoucnost-lecby-dyslipidemie-u-diabetiku-2-typu-59009>
33. Vráblík M., Piřha J., Bláha V. a spol. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidímií z roku 2019, *Athero Review* [online]. 2019; 4(3): 126-137 [cit. 01.03.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2019-3-14/stanovisko-vyboru-ceske-spolecnosti-pro-aterosklerozu-k-doporucenim-esc-eas-pro-diagnostiku-a-lecby-dyslipidemii-z-roku-2019-115546>
34. Tůmová E., Vráblík M. Preskripce statinů v ordinaci praktického lékaře, *Acta medicinae* [online]. 2017; 9: 1-4 [cit. 10.02.2021]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2001/09/04.pdf>
35. Reiter-brennan, Osei AD., Iftekhar uddin SM, Orimoloye O. A., Obisesan O.H., Mirbolouk M., Blaha M. J. a Dzaye O. ACC/AHA lipid guidelines: Personalized care to prevent cardiovascular disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [online]. 2020; **87**(4): 231-239 [cit. 2021-02-24]. ISSN 0891-1150. Dostupné z: doi:10.3949/ccjm.87a.19078
36. Lacaze P., Woods R., Zoungas S. a Mcneil J. The genomic potential of the Aspirin in Reducing Events in the Elderly and Statins in Reducing Events in the Elderly studies. *Internal Medicine Journal* [online]. 2017; **47**(4): 461-463 [cit. 2021-04-03]. ISSN 14440903. Dostupné z: doi:10.1111/imj.13384

37. *Wikipedie: Otevřená encyklopedie* Statin [online]. [cit. 04.02. 2021]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Statin>
38. Vlček J., Fialová D., Vytřísalová M. *Klinická farmacie*. Praha: Grada, 2014; 368 s. ISBN 978-80-247-3169-8
39. Bultas J. Vzájemné srovnání statinů z pohledu farmakologa, *Remedia* [online]. 2013; 23(2): 143-150 [cit. 7.02. 2021]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Farmakologie/Vzajemne-srovnani-statinu-z-pohledu-farmakologa/8-10-1te.magarticle.aspx>
40. Ambler Z. Statiny a myopatie. *Neurologie pro praxi* [online]. 2013; 14(6): 302-304 [cit. 4.02. 2021]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2013/06/07.pdf>
41. Tůmová E., Vrablík M. Preskripce statinů v ordinaci praktického lékaře, *Acta medicae* [online]. 2017; 9: 1-4 [cit. 10.02.2021]. Dostupné z: [http://www.actamedicinae.cz/pdf/preskripce\\_statinu.pdf](http://www.actamedicinae.cz/pdf/preskripce_statinu.pdf)
42. Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 11.02. 2020]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
43. Češka R. Léčba hyperlipidemií v primární a sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, *Interní medicína* [online]. 2011; 3(9): 401-406 [cit. 11.02.2021]. Dostupné z: [https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200109-0004\\_Lecba\\_hyperlipidemii\\_v\\_primarni\\_a\\_sekundarni\\_prevenci\\_ischemicke\\_choroby\\_srdecni.php](https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200109-0004_Lecba_hyperlipidemii_v_primarni_a_sekundarni_prevenci_ischemicke_choroby_srdecni.php)
44. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 1; 41(1): 111–188, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
45. Mates M., Kala P., Papeček T., Sovová E., Skalická H. Doporučené postupy ESC pro diagnózu a léčbu chronických koronárních syndromů, 2019.Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* [online]. 2020; 62(2): 199-233 [cit. 2021-02-23]. ISSN 00108650. Dostupné z: doi:10.33678/cor.2020.028
46. Schachter M. Chemical. pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19: 117-125
47. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med*. 2001; 111: 390-400



48. Zlatohlávek L., Češka R. Ovlivní podávání redukované formy koenzymu Q10 statinovou myopatií? *Kardiologické revue- interní medicína* [online]. 2012; 14(4): 273-276 [cit. 11.03.2021]. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2012-4/ovlivni-podavani-redukovane-formy-koenzymu-q10-statinovou-myopatii-39624>
49. Vachek J., Zakiyanov O., Tesař J. Jak léčit dyslipidemii u pacientů s renální insuficiencí. Výběr z doporučení KDIGO s klinickým komentářem, *Kardiologická revue-interní medicína* [online]. 2015; 17(4): 339-341 [cit. 17.03.2021]. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2015-4/jak-lecit-dyslipidemii-u-pacientu-s-renalni-insuficiencivyber-z-doporuceni-kdigo-s-klinickym-komentarem-56872>
50. Dušejovská M., Vecka M., Rychlík I., Žák A. Dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, *Athero review* [online]. 2019; 4(3): 153-158 [cit. 04.04.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2019-3-14/dyslipidemie-u-pacientu-s-chronickym-onemocnenim-ledvin-115562>
51. Vyroubal P. Poruchy metabolismu cholesterolu a terapie statiny ve stáří. *Geriatric a Gerontologie* [online]. 2013; 2(2): 74-78 [cit. 5.02. 2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/geriatrie-gerontologie/2013-2/poruchy-metabolismu-cholesterolu-a-terapie-statiny-ve-stari-40930>
52. Bláha V. Přínos statinů v geriatricii, *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2005; 19(3): 152-154 [cit. 08.02.2021]. Dostupné z: [https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-200503-0005\\_Prinos\\_statinu\\_v\\_geriatrii.php](https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-200503-0005_Prinos_statinu_v_geriatrii.php)
53. Dresslerová, Vojáček J. Diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční, *Vnitřní lékařství* [online]. 2010; 56(4): 301-306 [cit. 19.02.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2010-4/diabetes-mellitus-a-ischemicka-choroba-srdecni-34532>
54. Last R., Ference JD, Menzel ER. Hyperlipidemia: Drugs for cardiovascular risk reduction in adults, *American Family Physician* [online]. 2017; 95 (2): 108A-108G [cit. 23.02.2021]. Dostupné z: <https://www.aafp.org/afp/2017/0115/od1.html>
55. Bláha V., Musil F., Víšek J. Léčba dyslipidémie u diabetiků 2. typu, *Remedia* [online]. 2010; 20(5): 283-293 [cit. 19.02.2021]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Lecba-dyslipidemii-u-diabetiku-2-typu/6-F-Xj.magarticle.aspx>
56. Soška V., Kyselák O. Některé příčiny špatné adherence k dlouhodobé terapii statiny a jejich řešení, *Vnitřní lékařství* [online]. 2018; 64(10): 923-927 [cit. 20.02.2021]. Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2018/10/06.pdf>

57. O'Mahony, Denis, O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M. N., Ryan C. a Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* [online]. 2014; 44(2), 213-218 [cit. 2021-04-11]. ISSN 0002-0729. Dostupné z: doi:10.1093/ageing/afu145
58. Vařeka T., Vítková D., Zeman M., Vecka M., Žák A. Kombinace statin-ezetimib v léčbě hyperlipidémie, *Časopis lékařů českých* [online]. 2012; 151(1): 17-21 [cit. 15.03.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2012-1-8/kombinace-statin-ezetimib-v-lecbe-hyperlipidemie-37037>
59. Šnejdrová M., Altschmiedová T. Terapie inhibitory PCSK9 u pacientů se statinovou intolerancí, *Cor et Vasa Case Reports* [online]. 2019; 2: 56-61 [cit. 15.03.2021]. Dostupné z: <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=101&pid=1146>
60. Češka R. Kombinační léčba dyslipoproteinémií, *Remedia* [online]. 2006; 16(3): 261-267 [cit. 15.03.2021]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Kombinacni-lecba-dyslipoproteinemii/6-L-eV.magarticle.aspx>
61. Bláha V. Kombinovaná hypolipidemická léčba u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, *Interní medicína pro praxi* [online]. 2009; 11(1): 7-14 [cit. 15.03.2021]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2009/01/01.pdf>
62. Vráblík M. Fixní kombinace s hypolipidemiky, *Kardiologická revue-interní medicína* [online]. 2016; 18(2): 98-103 [cit. 10.03.2021]. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2016-2/fixni-kombinace-s-hypolipidemiky-58154>
63. Schneider E., Bhardwaj a Selvarajah S. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clinical Interventions in Aging* [online]. 2013; 8: 47-59 [cit. 2021-02-24]. ISSN 1178-1998. Dostupné z: doi:10.2147/CIA.S29686
64. Vráblík M. Co se děje v současnosti kolem statinů, *Remedia* [online]. 2013; 23(2): 151-154 [cit. 12.02.2021]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Endokrinologie-a-metabolismus/Co-se-deje-v-soucasnosti-kolem-statinu/8-W-1tf.magarticle.aspx>
65. Leutner, Michael, Matzhold C., Bellach L., Deisinger C., Harreiter J., Thurner S., Klimek P. a Kautzky-Willer A. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. 2019; 78(12), 1706-1711 [cit. 2021-02-18]. ISSN 0003-4967. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215714

66. Švejda P. Statiny a osteoporóza, *Vnitřní lékařství* [online]. 2006; 52(12): 1190-1193 [cit. 19.02.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2006-12-1/statiny-a-osteoporoz-a-51485>
67. Matějovská Kubešová H., Bielaková K., Výška O., Surková S., Prudius D., Greplová K. Polyfarmakoterapie ve stáří – lékové interakce nejčastěji předepisovaných lékových skupin v kardiologii. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2018; 20(1): 22-28 [cit. 6.02. 2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/geriatrie-gerontologie/2013-2/poruchy-metabolismu-cholesterolu-a-terapie-statiny-ve-stari-40930>
68. Vráblík M. Adherence a možnosti jejího ovlivnění, *Medicína pro praxi* [online]. 2013; 10(11-12): 369-371 [cit. 20.02.2021]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/11/03.pdf>
69. Čillíková K. Jak zlepšit adherenci pacientů? Díl 4: Adherence a hypercholesterolémie, *Medical Tribune* [online]. 2019; 20: 16-22 [cit. 23.02.2021]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/45008-serial-mt-jak-zlepsit-adherenci-pacientu-dil-adherence-a-hypercholesterolemie>
70. Češka R., Herber O., Vrablík M. a Brát J. *Dyslipidémie: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2017*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Doporučené postupy pro praktické lékaře [online]. 2017; 16s. ISBN 978-80-86998-89-3
71. Soška V., Kyselák O. Některé příčiny špatné adherence k dlouhodobé terapii statiny a jejich řešení, *Vnitřní lékařství* [online]. 2018; 64(10): 923-927 [cit. 20.02.2021]. Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2018/10/06.pdf>
72. Vokálová, Fialová D. Projekt EUROAGEISM, FIP7 program, Horizont 2020, *Geriatric a Gerontologie* [online]. 2018; 7(3): 121-126 [cit. 20.03.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/geriatrie-gerontologie/2018-3-32/projekt-euroageism-fip7-program-horizont-2020-113019>
73. Hradec J., Bultas J., Kmínek A., Hlaváč A., Tylová R., Kadlecová P. Jak se léčí statiny v České republice, *Cor Vasa* [online]. 2011; 53: 527-534 [cit. 4.07.2021]. Dostupné z: <https://www.e-coretvasa.cz/artkey/cor-201110-0004-how-are-statins-used-in-the-czech-republic-step-survey-results.php>

74. Brndiar M., Chadimová L., Jebavý L., Horáček L., Prixová M. Riziko terapie statiny, *Vojenské zdravotnické listy* [online]. 2007; 4: 117-122 [cit. 04.07.2021]. Dostupné z: <https://www.mmsl.cz/pdfs/mms/2007/04/01.pdf>
75. Statiny – pilíř hypolipidemické terapie v prevenci kardiovaskulárních příhod, *ProLékaře* [online]. 2020; [cit. 04.07.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/statiny-pilir-hypolipidemicke-terapie-v-prevenci-kardiovaskularnich-prihod-122979/statiny-pilir-hypolipidemicke-terapie-v-prevenci-kardiovaskularnich-prihod>
76. Cífková R., Vaverková H., Filipovský J., Aschermann A. Summary of the European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* [online]. 2014; 56(2): e169-e189 [cit. 2021-7-13]. ISSN 00108650. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvasa.2014.02.009
77. Zlatohlávek L., Šnejdrlová M., Bridges I., Šindelářová I. Observační studie léčby dyslipidémie v České republice, *AtheroRev* [online]. 2019; 4(3): 162-169 [cit. 14.07.2021]. Dostupné z: <https://www.atheroreview.eu/casopisy/athero-review/2019-3-14/observacni-studie-lecby-dyslipidemie-v-ceske-republice-115564/download?hl=cs>
78. Widimský J. Statiny v sekundární prevenci ICHS, *Remedia* [online]. 2004; 14(2): 166-176 [cit. 14.07.2021]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Kardiologie/Statiny-v-sekundarni-prevenci-ICHS/8-18-c7.magarticle.aspx>
79. Brndiar, Chadimová a kol. riziko terapie statiny, *Vojenské listy* [online]. 2007; 76(2): 117-12 [cit. 15.07.2021]. Dostupné z: <https://www.mmsl.cz/pdfs/mms/2007/04/01.pdf>
80. Špínar J., Vítovec J., Špínarová L. FRIM-FARmakoterapie po Infarktu Myokardu *Vnitřní lékařství* [online]. 2011; 57(9): 778-784 [cit. 14.07.2021]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2011-9/farim-farmakoterapie-po-infarktu-myokardu-35960>
81. Vodonos A., Ostapenko I., Toledano R. et al. Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? *Eur J Intern Med* [online]. 2015; 26(4): 268–272 [cit. 14.07.2021]

## 6 Seznam tabulek

|   |    |
|---|----|
| Tabulka č.1 Hodnocení kardiovaskulárního rizika (upraveno podle citace č.33).....   | 27 |
| Tabulka č.2a Sociodemografické charakteristik seniorů v projektu EUROAGEISM H 2020 vyšetřených v ČR.....  | 59 |
| Tabulka č.2b Klinické charakteristiky seniorů v projektu EuroAgeism H 2020 vyšetřených v ČR .....   | 60 |
| Tabulka č.3 Prevalence užití inhibitorů HMG-CoA reductázy v monokomponentních tabletách i fixních kombinacích.....  | 63 |
| Tabulka č.4 Prevalence užití inhibitorů HMG-CoA reductázy samostatně nebo v kombinacích s jinými hypolipidemiky .....   | 64 |
| Tabulka č.5 Denní dávkovací režimy při užití statinů ve sledovaném souboru- racionální a neracionální přístupy.....   | 66 |
| Tabulka č.6 Délka užívání statinů ve sledovaném souboru .....   | 73 |
| Tabulka č.7 Šance předepsání statinové léčby u seniorů dle míry závažnosti KVS rizika .....   | 75 |
| Tabulka č.8 Užití statinů u pacientů s rizikovými faktory polékových komplikací (při výskytu potenciálně rizikových lékových interakcí, potenciálních nežádoucích účinků nebo relativních a absolutních kontraindikací) ..... | 81 |

## 7 Seznam grafů

|   |    |
|---|----|
| Graf č.1 Preskripce monokomponentních statinů v celkovém souboru.....                       | 61 |
| Graf č.2 Prevalence užití různých denních dávek u 3 nejčastěji předepisovaných statinů..... | 72 |
| Graf č.3 Délka užívání statinů ve sledovaném souboru .....                                  | 73 |