

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



Diplomová práce

Vybrané aspekty racionality lékové preskripce ve stáří (II.)
Selected aspects of the rationality of drug treatment in older age
(II.)

Kateřina Vargová

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

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

V Hradci Králové 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením školitelky 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 2024

Kateřina Vargová

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucí mé diplomové práce doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D. za všechny čas, trpělivost a cenné rady, které mi věnovala. Taktéž bych chtěla poděkovat paní analytičce RNDr. Jindře Reissigové za čas a pomoc při zpracování statistických analýz k diplomové práci. Poděkování patří také panu primáři MUDr. Tomáši Vondráčkovi z chrudimské léčebny dlouhodobě nemocných za umožnění sběru dat k praktické části diplomové práce na jeho oddělení, dále všem zdravotním sestřám, které vždy ochotně pomohly při komunikaci s pacienty a které se společně se mnou podílely na vyplnění výzkumných dotazníků. Velké díky patří i mé rodině, za veškerou podporu během mého studia.

Abstrakt

Instituce/Katedra: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Název diplomové práce: Vybrané aspekty racionality lékové preskripce ve stáří (II.)

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

Autor: Kateřina Vargová

Úvod: Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou morbidity a mortality u geriatrických pacientů na celém světě. Se stárnutím populace je velmi úzce spojena polyfarmakoterapie a polymorbidita, v níž dominují, a to nejen ve stáří, kardiovaskulární a metabolická onemocnění.

Inhibitory enzymu HMG-CoA reductázy, neboli statiny, se používají k sekundární prevenci aterosklerotických onemocnění, dále v terciální prevenci při již manifestovaných kardiovaskulárních onemocněních a u rizikových nemocných i v primární prevenci. Jejich hlavním mechanismem účinku je snižování hladiny sérového cholesterolu inhibicí endogenní syntézy cholesterolu v játrech. K dalším účinkům (nelipidovým), které také přispívají k prevenci a léčbě aterosklerózy, patří např. stabilizace aterosklerotických plátů, protizánětlivé, antiradikálové a antiagregační působení. Statiny by měly patřit u všech rizikových skupin pacientů, včetně seniorů, k nejčastěji indikovaným lékovým skupinám. V některých klinických situacích jsou však podindikovávány nebo naopak nadindikovávány, a to zejména u polymorbidních starších nemocných s polyfarmakoterapií.

Cílem této práce bylo určit prevalenci užití statinů u seniorů v léčebnách pro dlouhodobě nemocné, kteří se účastnili evropského projektu START/MED/093, a popsat základní aspekty týkající se racionality užití statinů (vhodnou volbu, dávkování, časování, užití statinů v přítomnosti lékových interakcí a podávání statinů v různých typech prevence a v různých stupních kardiovaskulárního rizika).

Metodika: Data pro účely této diplomové práce byla získávána dotazníkovou metodou v rámci projektu START/MED/093. Projekt probíhal v letech 2021 až 2024

ve 4 evropských zemích, a to v České republice, Chorvatsku, Slovensku a Bulharsku. V České republice se sběr dat uskutečnil v léčebnách pro dlouhodobě nemocné (LDN) od ledna do prosince roku 2022, ve třech odlišných regionech, kterými byly Praha, Brno a Chrudim. Obdobný design studie (3 regionálně odlišná zdravotnická zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče) byl zvolen i v dalších zemích. Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a účastnili se jí všichni geriatričtí pacienti ve zvolených zdravotnických zařízeních, kteří dosáhli věku 65 let a více a byli ochotni podepsat informovaný souhlas pacienta. Ze studie byli vyloučeni pacienti neschopní komunikace (např. s těžkou demencí nebo závažným poškozením sluchu), jelikož by nebyli schopni zodpovědět otázky kladené výzkumníky. Pacienti akutně hospitalizovaní v době studie nebo závažně klinicky dekompenzovaní (krátce po návratu z intenzivní péče) byli vyšetřeni později, nebo v případě dlouhodobé indispozice účastnit se studie byli ze sledování taktéž vyloučeni. Pro účely této studie byli pacienti vyšetřeni s využitím komplexního vyšetřovacího nástroje interRAI-LTCF (verze pro „long-term care facilities“, tj. pro zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče), který umožnil provést validované a standardizované vyšetření komplexního zdravotního stavu geriatrických pacientů. Součástí hodnocení byly sociodemografické charakteristiky pacienta, diagnózy, vybraná klinická a funkční vyšetření, symptomy, zdravotní a nutriční stav pacienta, užívaná léčiva, poskytované služby, kontakt s neformálními pečovateli a vybrané laboratorní výsledky. Pro účely této studie byly v pilotní deskriptivní statistické analýze využity pouze základní klinické a lékové charakteristiky. Statistická analýza byla provedena s pomocí R-software s využitím chí-kvadrát a Fischerova testu na hladině významnosti $p < 0,05$.

Výsledky: Celkem bylo sledováno 876 seniorů ve věku 65 let a více, a to 225 seniorů v České republice, 226 v Chorvatsku, 225 starších pacientů na Slovensku a 200 v Bulharsku. V celkovém souboru se jednalo o 71,4 % žen a 28,6 % mužů, s převahou nemocných ve věkové kategorii 75-84 let, kde bylo vyšetřeno 43,4 % nemocných. V zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče byli nejčastěji zastoupeni ovdovělí pacienti. Mezi kardiovaskulární onemocnění s nejvyšší prevalencí patřila v celkovém souboru arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční a dyslipidémie. Nejvíce (43,3 %) z vyšetřených pacientů užívalo 5 až 9 léčiv. Z celkového souboru 876 pacientů užívalo 23,2 % seniorů monokomponentní statin, nebo fixní kombinaci statinu s jinou účinnou látkou, přičemž fixní kombinaci užívalo pouze 1,3 % ze všech pacientů. Nejčastěji užívaným statinem byl atorvastatin, který užívalo 13,8 % nemocných, následoval rosuvastatin (6,1 %), simvastatin (1,8 %) a fluvastatin (0,1 %). Atorvastatin, rosuvastatin a simvastatin byly nejčastěji užívány v denní dávce 20 mg. Fluvastatin byl

užíván v dávce 80 mg denně. U 62,3 % všech hodnocených seniorů nebyla délka léčby statiny známa. Senioři se známou délkou terapie statiny se nejčastěji, ve 12,6 % případů, léčili 5 let a více. Lékové interakce se vyskytly u 12,6 % pacientů léčených statiny. Nejvíce nemocných (57,1 %) mělo velmi vysoké riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a pouze 25 % seniorů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku bylo léčeno statiny. Nejvíce hodnocených seniorů (50,5 %) spadalo do kategorie terciální prevence, ale pouze 15,2 % z těchto nemocných bylo léčeno statiny.

Závěr: V této diplomové práci bylo zjištěno, že většina seniorů užívala atorvastatin a rosuvastatin, neboli statiny vhodné ve stáří. Výskyt lékových interakcí statinů s jinými léčivými byl zcela ojedinělý. U geriatrických pacientů je velmi důležité věnovat pozornost prevenci kardiovaskulárních událostí, racionalitě předepisování léčivých přípravků, bezpečnosti a také účinnosti léčby. Velká část pacientů v primární, sekundární a terciální prevenci však nebyla léčena ani nízkými dávkami statinů. Pacientům v zařízeních s ošetrovatelskou péčí byly statiny podávány zdravotnickým personálem, což znamená, že hodnocení senioři měli vysokou míru adherence k léčbě. U vyšetřených nemocných však zpravidla chyběla laboratorní vyšetření. Nedostatečné tedy bylo i monitorování účinnosti a bezpečnosti statinové léčby.

Klíčová slova: statiny, senioři, léčebny dlouhodobě nemocných, racionální farmakoterapie, kardiovaskulární onemocnění, non-adherence, dávkování

Etické schválení: Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v České republice (číslo UKFaF/297850/2022). Účastníci byli informováni o záměrech studie, výzkumných cílech a užití výstupů pouze k výzkumným účelům a všichni účastníci obdrželi písemné informační materiály pro účastníky. Data byla sbírána a uchovávána anonymně pomocí specifických kódů a studie dodržovala pravidla anonymity a důvěrnosti dle nařízení Evropské unie o ochraně osobních údajů (GDPR).

Spolupráce: Tato diplomová práce byla vypracována ve spolupráci s výzkumníky výzkumné skupiny „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“ (vedoucí doc. PharmDr. D. Fialová, Ph.D.), která byla podpořena výzkumnými granty: START/MED/093, NETPHARM CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, I-CARE4OLD H2020 – 965341, fondem Cooperatio (skupina KSKF1) Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a grantem SVV 260 665.

Abstract

Institution/department: Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Social and Clinical Pharmacy

Title of diploma thesis: Selected aspects of the rationality of drug treatment in older age (II.)

Thesis supervisor: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Author: Kateřina Vargová

Introduction: Cardiovascular diseases are the most common cause of morbidity and mortality in geriatric patients worldwide. With the aging of the population, higher prevalence of polypharmacy and polymorbidity, with prevailing cardiovascular and metabolic diseases are closely associated.

HMG-CoA reductase inhibitors, also known as statins are used for secondary prevention of atherosclerotic diseases, in tertiary prevention for already manifest cardiovascular diseases and in high-risk patients also in the primary prevention. Their main mechanism of action is lowering serum cholesterol levels by inhibiting endogenous cholesterol synthesis in the liver. Other effects (non-lipid-related) also contributing to the prevention and treatment of atherosclerosis include stabilization of atherosclerotic plaques, anti-inflammatory, anti-radical and antiplatelet effects. Statins should be considered among the most commonly indicated drug classes for all risky groups of patients, including seniors. However, they may be underutilized or overutilized in some clinical situations, especially in polymorbid older patients with polypharmacy.

The aim of this study was to determine the prevalence of statin use in seniors in long-term care facilities participating in the European project START/MED/093 and to describe the basic aspects of statin use (appropriate selection, dosing, timing, prevalence of drug interactions and use of statines in patients at different stages of cardiovascular risk and in different types of cardiovascular prevention).

Methodology: Data for the purposes of this diploma were obtained using a questionnaire method as part of the European project START/MED/093. The project took place between 2021 and 2024 in four European countries: Czech Republic, Croatia,

Slovakia and Bulgaria. In the Czech Republic, data collection was organized in long-term care facilities (LTCF) from January to December 2022 and in three different regions: Prague, Brno, and Chrudim. A similar study design (three regionally distinct long-term care facilities) was chosen in the other countries as well. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy, Charles University and all geriatric patients in the selected healthcare facilities aged 65 and over who were willing to sign informed consent participated in the study. Patients unable to communicate were excluded from the study (e.g., those with severe dementia or significant hearing impairment), as they would not be able to independently answer questions of researchers.

Patients acutely hospitalized at the time of the study or severely clinically decompensated (shortly after returning from intensive care) were examined later or if they were unable to participate in the study due to long-term indisposition they were also excluded from the study. For the purposes of this research, patients were assessed using the comprehensive assessment tool interRAI-LTCF (version for long-term care facilities) which allowed us to conduct a validated and standardized assessment of the comprehensive health status of geriatric patients. The assessment included patient sociodemographic characteristics, diagnoses, selected clinical and functional assessments, symptoms, patient's health and nutritional status, medications taken, services provided, contact with informal social workers and selected laboratory results. For analyses in this study were used only basic clinical and medication characteristics in a pilot descriptive statistical analysis. Statistical analysis was performed using R-software with chi-square and Fisher's tests at a significance level of $p < 0.05$.

Results: A total of 876 seniors aged 65 and older were monitored, of those 225 seniors in the Czech Republic, 226 in Croatia, 225 in Slovakia and 200 in Bulgaria. In the overall sample were 71,4 % women and 28,6 % men with a predominance of patients in the age group 75-84 years, accounting for 43,4 % of the patients examined. Widowed patients were most commonly represented in long-term care facilities. Among cardiovascular diseases, arterial hypertension, ischemic heart disease and dyslipidemia had the highest prevalence in the overall sample. Most of the examined patients (43,3 %) were taking 5 to 9 medications. Out of the total sample of 876 patients, 23,2 % of seniors were using a monocomponent statin or a fixed combination of a statin with another active substance, with only 1,3 % of all patients using the fixed combination. The most commonly used statin was atorvastatin, taken by 13,8 % of patients, followed by rosuvastatin (6,1 %), simvastatin (1,8 %), and fluvastatin (0,1 %). Atorvastatin,

rosuvastatin and simvastatin were most commonly used at a daily dose of 20 mg. Fluvastatin was taken at a dose of 80 mg daily. Duration of statin therapy was unknown in 62,3 % of all assessed seniors. Seniors with known duration of therapy were most commonly (12,6 %) treated with statins for 5 years or more. Drug interactions occurred in 12,6 % of patients treated with statins, but did not represent contraindicated combinations. The majority of patients (57,1 %) had a very high risk of cardiovascular events and only 25 % of seniors at a very high cardiovascular risk were treated with statins. Most of the assessed seniors (50,5 %) fell into the category of tertiary prevention, but only 15,2 % of these were treated with statins.

Conclusion: This thesis found that the majority of seniors were taking atorvastatin and rosuvastatin which are statins suitable for the older patients. The occurrence of drug interactions with statins and other medications was rare. It is crucial to pay attention to preventing cardiovascular events, rational prescribing of medications, safety and treatment efficacy in geriatric patients. However, a large portion of patients in primary, secondary, and tertiary prevention were not treated even with low doses of statins. In facilities providing nursing care, statins were administered by healthcare personnel, indicating that evaluated seniors had a high level of treatment adherence.

Keywords: statins, seniors, nursing home, rational pharmacotherapy, cardiovascular diseases, non-adherence, dosing

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic (number UKFaF/297850/2022). Participants were informed about the intention of the study, objectives, and outcomes prior to recruitment and all participants received written participant information sheets. Data were collected and stored anonymously using specific codes and the study followed the European Union General Data Protection Regulation (EU GDPR) anonymity and confidentiality rules.

Support: This diploma thesis was out in the collaboration with researchers of the Research Unit „Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the AgeD“ (chair Assoc. Prof. D. Fialová, PharmDr., Ph.D.), supported by research grants: START/MED/093, NETPHARM CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, I-CARE4OLD H2020 – 965341, Cooperatio institutional funds (KSKF1 group) of the Faculty of Pharmacy, Charles University and by SVV260 665.

OBSAH

1. PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK.....	12
2. ÚVOD	15
3. CÍLE PRÁCE	18
4. TEORETICKÁ ČÁST	19
4.1. Vlastnosti statinů.....	19
4.2. Indikace statinů	20
4.2.1. Primární prevence.....	20
4.2.2. Sekundární prevence	24
4.2.3. Terciální prevence	25
4.2.4. Další účinky statinů	27
4.3. Nefarmakologická opatření	28
4.4. Statiny vhodné ve stáří	29
4.5. Kdy nezačínat terapii statiny	30
4.6. Ukončení terapie statiny u seniorů	31
4.6.1. Svalové symptomy spojené se statiny	32
4.6.1.1. Rizikové faktory vyvolávající SAMS	33
4.6.1.1.1. Komorbidity	33
4.6.1.1.2. Lékové interakce	33
4.6.1.1.2.1. Makrolidy	34
4.6.1.1.2.2. Blokátory kalciového kanálu	35
4.6.1.1.2.3. Perorální antikoagulancia	35
4.6.1.1.2.4. Ostatní léčiva jako inhibitory CYP3A4	36
4.6.1.1.2.5. Potraviny s obsahem grapefruitu	36
4.6.1.1.2.6. Induktory cytochromu P450	36
4.6.2. Periferní neuropatie	37
4.6.3. Statiny vyvolaný diabetes	37
4.6.4. Statiny a jejich vliv na kognitivní dysfunkce ve stáří	39
4.7. Příčiny non-adherence při užívání statinů	40
4.7.1. Věk	41
4.7.2. Pohlaví	41
4.7.3. Ekonomické zabezpečení	41
4.7.4. Přidružená onemocnění	41
4.7.5. Zvýšená hodnota kreatininázy	42
4.7.6. Zvýšená hladina jaterních enzymů	43

4.8. Časování statinů a vliv na non-adherenci	44
4.9. Odlišnosti mezi inhibitory HMG-reduktázy	45
4.9.1. Odlišnosti v chemických vlastnostech statinů	45
4.9.2. Léčivo nebo proléčivo a další odlišnosti ve farmakokinetice statinů	45
4.9.3. Podávání statinů v závislosti na potravě	46
4.9.4. Častost užití statinů	46
4.9.5. Rozdíly v účinnosti statinů	46
5. PRAKTICKÁ ČÁST	48
5.1. Metodika práce	48
5.2. Výsledky	55
5.2.1. Sociodemografické charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru	55
5.2.2. Klinické charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru.....	56
5.2.3. Funkční charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru	61
5.2.4. Prevalence užití různých statinů	67
5.2.5. Předepisované denní dávky statinů	69
5.2.6. Podávání statinů v závislosti na denní době	71
5.2.7. Délka užití monokomponentních statinů	73
5.2.8. Lékové interakce	74
5.2.9. Rozdělení pacientů podle stupně kardiovaskulárního rizika	75
5.2.10. Indikace statinů v primární, sekundární a terciální prevenci	79
5.3. Diskuse	81
5.4. Závěr	89
6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	90
7. SEZNAM TABULEK	108
8. SEZNAM GRAFŮ	109

1. PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

ADL – z angl. „Activities of Daily Living“, tj. běžné denní činnosti

ALT – alaninaminotransferáza

apod. – a podobně

ASPEN – z angl. „Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus“

AST – aspartátaminotransferáza

ATC – z angl. „Anatomical Therapeutic Chemical Classification System“, tj. anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv

atd. – a tak dále

ATS – aterosklerotické

AVERT – z angl. „Atorvastatin versus Revascularization Treatment“

BKK – blokátory kalciových kanálů

BMI – z angl. „body mass index“

CARDS – z angl. „Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“

CFS – z angl. „Clinical Frailty Scale“, tj. klinická škála křehkosti

CMP – cévní mozková příhoda

CTT – z angl. „Cholesterol Treatment Trialists“

CK – z angl. „creatine kinase“, tj. kreatinkináza

CPS – z angl. „Cognitive Performance Scale“, tj. stupeň hodnotící kognitivní funkce

CRP – C-reaktivní protein

č. - číslo

ČR – Česká republika

DM – diabetes mellitus

DRS – z angl. „Depression Rating Scale“, tj. stupeň hodnotící depresi

FDA – z angl. „Food and drug administration“, tj. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

GDPR – z angl. „General Data Protection Regulation“, tj. obecné nařízení o ochraně osobních údajů

GGT – gamaglutamyltransferáza

HbA1c – glykovaný hemoglobin

HDL – z angl. „high density lipoprotein“, tj. lipoprotein s vysokou hustotou

HOPE-3 – z angl. „Heart outcomes prevention evaluation-3“

IDEAL – z angl. „Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering“

ICHS – ischemická choroba srdeční

inhibitory HMG-CoA reductázy – z angl. „Hydroxymethylglutaryl coenzym A reductase inhibitors“, tj. inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reductázy

INR – z angl. „International Normalized Ratio“, tj. standardizovaný poměr pro vyhodnocení srážlivosti krve

JUPITER – z angl. „Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“

KVO – kardiovaskulární onemocnění

LDL – z angl. „low density lipoprotein“, tj. lipoprotein s nízkou hustotou

LDN – léčebna dlouhodobě nemocných

mj. – mimo jiné

MRP – z angl. „multidrug resistance protein“

MRS-ROZE – z angl. „Multicenter randomized study of rosuvastatin and ezetimibe“

např. – například

NÚ – nežádoucí účinky

OATP – z angl. „organic anion transporting polypeptide“, tj. organický aniontový přenašeč polypeptidu

OSCAR – z angl. „Online Survey Certification and Reporting System“

PDC – z angl. „Proportion of Days Covered“ (užíváno při měření adherence pacientů k léčbě)

PPG – postprandiální glukóza

PPP – z angl. „Prospective Pravastatin Pooling“

RCTs – z angl. „randomized controlled trials“, tj. randomizovaná klinická studie

REVERSAL – z angl. „Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering“

RF – rizikové faktory

SAMS – z angl. „Statin-associated muscle symptoms“, tj. svalové symptomy spojené se statiny

SAS – z angl. „Statin associated symptoms“, tj. symptomy spojené se statiny

SCORE 2 – z angl. „Systematic Coronary Risk Evaluation 2“, tj. Systémové hodnocení rizika koronárních onemocnění 2

SD – z angl. „Standard Deviation“, tj. směrodatná odchylka

SPC – z angl. „Summary of Product Characteristics“, tj. souhrn údajů o přípravku

STEP – z angl. „Statin Therapy Results in the Real World Practice in the Czech Republic“

studie 4S – z angl. „Scandinavian Simvastatin Survival Study“

TAG – triglyceridy

TIA – tranzitorní ischemická ataka

USAGE – z angl. „Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education“

VLDL – z angl. „very low-density lipoprotein“, tj. lipoprotein s velmi nízkou hustotou

WOSCOPS – z angl. „West Of Scotland COronary Prevention Study“

2. ÚVOD

Z dat získaných sčítáním osob vyplývá, že v roce 2011 dosáhlo věku nad 65 let více než 1,6 milionů obyvatel v České republice (ČR). Osoby starší 75 let tvořily 697 tisíc obyvatel, zatímco jedinci starší 85 let činili 155 tisíc obyvatel (1). Zastoupení starších nemocných narůstá ve všech vyspělých zemích světa, a to díky současným úspěchům medicíny a stále se zlepšující psychosociální péči s ohledem na desetiletí předchozí. V roce 2021 dosáhl absolutní počet seniorů počtu 2 148 048, ve skupině osob nad 65 let počtu 1 286 710, osoby starší 75 let byly zastoupeny počtem 662 759. Osoby ve věku 85 let a starší byly zastoupeny počtem 198 897 osob. V roce 2050 očekáváme další nárůst, a to na tři a čtvrt milionu (2).

Starší osoby představují z pohledu zdravotně-sociální péče specifickou skupinu pacientů, a to zejména z důvodu častých fyziologických a farmakologických změn organismu, ale i sociálních a ekonomických změn, které jsou spojené se stárnutím. Dalšími, neméně důležitými důvody k vyšší potřebě specifické péče, je častá kumulace většího počtu onemocnění (polymorbidita), časté užití většího počtu léků (polyfarmakoterapie), snížení fyziologických rezerv organismu (syndrom seniorské křehkosti), časté problémy s poklesem kognitivních funkcí (rozvoj kognitivních deficitů až demence) atd. (3).

Se stárnutím lidské populace je velmi úzce spojena častější polymorbidita a následně i polyfarmakoterapie, jevy často vyskytující se zejména u starších seniorů nad 75 let. Polyfarmakoterapii můžeme charakterizovat jako léčbu pěti a více léky, jako excesivní polyfarmakoterapie nebo hyperpolyfarmakoterapie je označována léčba 10 a více léky (4). U více než poloviny seniorů se vyskytuje tři a více chronických onemocnění s různým stupněm závažnosti, která také mohou přispívat k různému stupni disability a seniorské křehkosti (5). V porovnání s pacienty postiženými jedním chronickým onemocněním je u osob s multimorbiditou vyšší pravděpodobnost hospitalizace, předčasného úmrtí a delší doby strávené ve zdravotnickém zařízení. S polymorbiditou se také pojí zhoršení fyzických funkcí, nižší kvalita života, zhoršené psychické funkce (např. deprese) a vyšší náklady na léčbu. Multimorbidita je v současné době stále častější, a to zejména v důsledku snížené fyzické aktivity, zvyšování obezity populace a v důsledku zvyšujícího se zastoupení seniorů ve všech zemích světa (6).

Jednou z nejčastějších příčin úmrtí u osob vyššího věku jsou kardiovaskulární onemocnění (KVO) (7). KVO se podle nejnovějších údajů dostupných v České republice podílí na celkové mortalitě u 43,1 % žen a 36,5 % mužů (8). Pravděpodobnost výskytu KVO výrazně zvyšuje pokročilý věk pacientů, přičemž mezi klíčové faktory zvyšující kardiovaskulární riziko patří hypercholesterolemie. U pacientů starších 80 let je riziko výskytu KVO až u 85 % žen a 79 % mužů (7). Mortalita u kardiovaskulárních onemocnění může být velmi významně snížena, a to především ovlivňováním rizikových faktorů (RF), u kterých je možné snížit prevalenci (tzv. ovlivnitelné rizikové faktory). Naopak mezi neovlivnitelné RF patří vysoký věk a pohlaví. Mezi ovlivnitelné rizikové faktory KVO, známé z mnoha předchozích výzkumných prací, patří kouření, nadváha (zejména abdominální obezita), hypertenze, diabetes mellitus (DM), dyslipidémie, nízká fyzická aktivita, vysoká konzumace alkoholu a trans nenasycených mastných kyselin a takéž úzkostné poruchy, stres a deprese (8).

Z důvodu vysoké prevalence kardiovaskulárních onemocnění u seniorské populace jsem si ve své diplomové práci vybrala pro sledování velmi významnou skupinu léčiv, která snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, a to statiny, neboli inhibitory hydroxymethylglutaryl-CoA reduktázy (HMG-CoA reduktázy). Jejich účinnost v prevenci KVO byla prokázána v terciální, sekundární, ale i primární prevenci a v mnoha studiích byl preventivní účinek potvrzen i v seniorském věku (7).

Statiny řadíme mezi hypolipidemika, jež jsou schopna inhibicí HMG-CoA reduktázy snížit v buňkách koncentraci cholesterolu, který je na jedné straně pro lidský organismus nepostradatelný (jako významný prekurzor syntézy např. kortikosteroidů a žlučových kyselin), na druhé straně je známý svým negativním vlivem na vznik aterosklerózy (7), a v tomto směru jsou vysoká hladina cholesterolu, ale obecně abnormální hladiny různorodých lipidů (dyslipidémie) velmi významným rizikovým faktorem mnoha KVO (9). Mezi ostatní hypolipidemika (10) patří např. fibráty, ezetimib, pryskyřice, niacin, inhibitory PCSK 9 a inklisiran (11,12,13), tyto léky však nebyly předmětem sledování mé diplomové práce.

Cílem diplomové práce bylo popsat v populaci seniorů, vyšetřených v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních ve 4 zemích střední a východní Evropy (České republice, Bulharsku, Chorvatsku a Slovensku), jak často a jaké statiny jsou u těchto pacientů užívány, v jakých dávkách jsou předepisovány, zda je užito vhodné časování a délka terapie a zda jsou respektovány základní indikace a kontraindikace. Ke sledování jsme vybrali právě seniory v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních,

jelikož tito pacienti jsou v mnoha ohledech často nadléčováni rizikovou polyfarmakoterapií, ale na druhou stranu jsou u nich velmi přínosná léčiva mnohdy podužívána.

3. CÍLE PRÁCE

Diplomová práce byla zpracována jako součást výstupů projektu START/MED/093 a byla zaměřena pouze na pacienty, již dosáhli věkové hranice 65 let a kteří pobývali v léčebnách pro dlouhodobě nemocné. Práce představuje podrobný materiál shrnující principy racionálního užívání statinů u geriatrických pacientů, a to jak současné poznatky z odborné literatury publikované na toto téma, tak aktuální stav racionální preskripce statinů u seniorů v České republice, Chorvatsku, Bulharsku a na Slovensku v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče.

Cílem teoretické části práce bylo popsat užívání statinů v primární, sekundární a terciální prevenci, důvody vedoucí k vysazování statinů a podmínky, za kterých není vhodné zahajovat statinovou léčbu a pokračovat v podávání statinů. Dále bylo cílem popsat příčiny non-adherence seniorů k léčbě, vhodné dávkování, časování statinů a délku terapie statiny, ale i časté nežádoucí účinky, lékové interakce a kontraindikace statinů.

Cílem praktické části práce bylo popsat základní socio-demografické, klinické, funkční a lékové charakteristiky seniorů ve věku 65 let a více, kteří byli vyšetřeni v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních účastnících se projektu START/MED/093 ve 4 zemích střední a východní Evropy (ČR, Bulharsku, Chorvatsku a na Slovensku). Dalším cílem bylo shrnout základní charakteristiky týkající se racionality užití statinů v této seniorské populaci, zejména volby léčiva, dávky, časování, délky užití, užití statinů v rizikových lékových kombinacích, ale i zanalyzovat, jak často jsou statiny předepisovány seniorům v různých stupních kardiovaskulárního rizika a seniorům, kteří spadají do kategorií nemocných, jež by statiny měli užívat dle stávajících doporučení v primární, sekundární nebo terciální prevenci.

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1. Vlastnosti statinů

Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutary-koenzym A reductázy (HMG-CoA reductázy), též známé jako statiny, řadíme mezi jedny z neúčinnějších látek snižujících hladinu cholesterolu a některých dalších lipidů. Statiny snižují hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (z angl. „low density lipoprotein“), triglyceridů (TAG) a apolipoproteinu B jak v séru, tak v tkáních. Naopak vedou k mírnému zvýšení hladin HDL cholesterolu (z angl. „high density lipoprotein“), jehož vyšší hladiny významně snižují riziko KVO. Jeho účinky na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu jsou tedy opačné než u ostatních lipidů (14).

LDL-cholesterol je schopný akumulace v arteriích a důsledkem toho vytváří aterosklerotické (ATS) pláty, které mohou snižovat až blokovat průtok krve v tepnách a způsobit například (např.) různorodé ischemie, infarkt myokardu či cévní mozkovou příhodu (15). Mírné zvýšení hladiny HDL-cholesterolu naopak snižuje riziko aterosklerotických a kardiovaskulárních onemocnění, infarktu myokardu či cévní mozkové příhody. HDL cholesterol má klíčovou roli v transportu cholesterolu z tkání zpět do jater a přispívá k odstraňování nadbytečného cholesterolu z tkání a krve (16, 17, 18). HMG-CoA reductáza je klíčový enzym v mevalonátové dráze, jež urychluje první fázi endogenní syntézy cholesterolu v játrech. Právě díky inhibici tohoto jaterního enzymu statiny dochází ke snížení endogenní syntézy cholesterolu (16).

Kromě schopnosti měnit (většinou snižovat) hladiny lipoproteinů v krvi, vykazují statiny pleiotropní účinky. Tyto pleiotropní účinky jsou zacíleny na dysfunkci endotelu, zejména stabilizují aterosklerotické pláty a mají účinky antitrombotické. Dále statiny vykazují protizánětlivé účinky (snižují hladinu zánětlivých cytokinů, jimiž jsou interleukiny, a snižují hladinu CRP (C-reaktivního proteinu)) a antioxidantní účinky (16,18). Inhibitory HMG-CoA reductázy měly v některých studiích též pozitivní vliv na formování kostní hmoty (19,20,21) a na inzulinovou rezistenci (podle studie WOSCOPS) (z angl. „West Of Scotland COronary Prevention Study“) (22,23). Všechny již zmíněné mechanismy účinků statinů mají uplatnění v patofyziologii aterosklerózy a přispívají k jejich pozitivnímu vlivu v prevenci a léčbě KVO. Některé studie popsaly pozitivní vliv statinů i u řady dalších častých komorbidit ve stáří, zejména u pacientů

s demencí, diabetem mellitem a také u osteoporózy, i když se jako kauzální léčiva v terapii těchto onemocnění nepoužívají (22).

4.2. Indikace statinů

Statiny jsou indikovány pro léčbu dyslipidémie a primární hypercholesterolemie. Nejvíce snižují zejména hladiny cholesterolu, i když s nižším účinkem snižují i hladinu triacylglycerolu, VLDL (z angl. „very low-density lipoprotein“) a LDL. Statiny také mírně zvyšují hladinu HDL. Mají schopnost významně snižovat kardiovaskulární riziko jak v primární, tak v sekundární prevenci a také snižují mortalitu a morbiditu u pacientů s KVO (24).

4.2.1. Primární prevence

Jedním z možných způsobů primární prevence aterosklerotických (ATS) kardiovaskulárních onemocnění je taktéž terapie statiny (25). Mezi další možnosti předcházení kardiovaskulární morbidity a mortality řadíme zanechání kouření, snahu o snížení systolického krevního tlaku pod stanovené hraniční hodnoty a dodržování zdravého životního stylu, čímž je myšlen dostatek fyzické aktivity, snižování hmotnosti a zdravá dieta. Těmito opatřeními by se měli řídit všichni pacienti, bez ohledu na hodnotu kardiovaskulárního rizika. Pro stanovení dalších opatření je vhodné posoudit individuální kardiovaskulární riziko pacienta, a to na základě pacientových rizikových faktorů, jimiž je věk, kouření, hladina non-HDL cholesterolu, krevní tlak a další rizika, která jsou vyhodnocena pomocí kalkulátoru SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) (26). Kalkulátor SCORE2 slouží pro odhad 10letého rizika kardiovaskulárních onemocnění v Evropě (27).

Mezi hlavní individuální rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění můžeme zařadit následující RF: rodinná anamnéza předčasného aterosklerotického KVO, vysoký LDL-cholesterol, přítomnost metabolického syndromu, výskyt chronického zánětlivého onemocnění (revmatoidní artritida, HIV atd.), chronické onemocnění ledvin, předčasná menopauza nebo preeklampsie, příslušnost k etnické skupině s vysokým rizikem (např. imigranti z Jižní Asie, zejména Pákistánu a Indie vykazují vyšší míry rizika vzniku KVO) (28), další lipidové markery, primární hypertriglyceridemie, zvýšená hladina apolipoproteinu A, apolipoproteinu B, zvýšené plazmatické ceramidy, zvýšený C-reaktivní protein, ateroskleróza karotid, skóre kalcifikace koronárních tepen a snížený index tlaků kotník-paže (29).

Pacienti ve věku 75-80 let a starší tvoří v populaci stále větší skupinu nemocných a z tohoto důvodu jsou právě na tyto jedince stále více cílena opatření primární prevence. Při indikaci těchto preventivních opatření je nezbytné zvážit očekávanou délku života, kvalitu života těchto pacientů a jejich celkové funkční schopnosti. Bylo zjištěno, že odvykání kouření již u této populace v primární prevenci nehraje významnou roli. Naopak velice významnou úlohu v primární prevenci KVO i ve vyšším věku zaujímá léčba hypertenze, antikoagulace a léčba hyperlipidémie, k níž se nejčastěji používají právě statiny. Bohužel se u pacientů ve věku 75 let a starších často vyskytuje nízká adherence k léčbě statiny a v některých případech jsou tato léčiva stále podužívána (25).

Riziko vzniku aterosklerotických KVO se zvyšuje s rostoucí hladinou sérového cholesterolu. Obecně je považována za hranici hypercholesterolémie hladina celkového cholesterolu nad 5 mmol/l. Hlavní příčinou hypercholesterolémie je LDL-cholesterol, který je při existujícím onemocnění vyšší než 2,8 mmol/l. Bylo prokázáno, že snižováním právě LDL-cholesterolu s pomocí statinů dochází k poklesu kardiovaskulární morbidity a mortality (25). Statinová terapie snižuje riziko hlavních vaskulárních příhod, jimiž jsou úmrtí na infarkt myokardu a cévní mozkové příhody, přibližně o čtvrtinu za každý snížený mmol/l LDL-cholesterol za rok. Absolutní přínos terapie statiny je závislý na celkovém riziku jednotlivce vůči vzniku kardiovaskulárních událostí a na absolutní redukci LDL cholesterolu, která je dosažena terapií (30).

U pacientů starších 75 let je při posuzování účinku statinů potřeba zvážit několik hledisek a to:

1. Je vhodné začít s terapií statiny před 75 rokem života nebo i později?
2. Jak heterogenita starších nemocných ovlivňuje výsledky léčby?
3. Jakou roli mají nežádoucí účinky (NÚ) léčby a které z nich jsou významné a specifické u starších nemocných?
4. Jaké jsou rozdíly mezi primární a sekundární prevencí u osob starších 75 let?
5. Jak se rozhodovat v terapii statiny u pacientů ve věku 80 let a více?

V následujících odstavcích jsou vysvětleny některé aspekty týkající se těchto rozhodování.

Ad 1/ V současné době existují rozsáhlé důkazy, že v případě zahájení léčby statiny v polovině života je tato terapie prospěšná nejen pro snížení celkové mortality, ale i v primární prevenci. Limitem randomizovaných klinických studií (RCTs), jež se týkaly statinů, je skutečnost, že nezahrnovaly osoby, které by na začátku léčby byly ve věku 80

let a starší. O pacientech ve věku 75 let až 80 let však již nyní také existují důkazy. Výsledky observačních studií (25,31) podporují užití statinů v sekundární prevenci ATS KVO a s vysokou pravděpodobností také u pacientů s DM bez ATS KVO. Nebylo zjištěno, že by se u starších pacientů zvyšovala rizika statinové léčby, a tudíž je užití těchto hypolipidemik možné i v primární prevenci (25,30). V amerických doporučeních týkajících se snižování hladin cholesterolu vydaných Americkou kardiologickou společností (ACC) a Americkou asociací pro srdce (AHA) je zdůrazněn nedostatek doporučení založených na důkazech pro zahájení užívání statinů u osob ve věku 75 let a starších (32). U těchto osob je vždy nutné zhodnotit individuální riziko vzniku ATS KVO, přičemž musí být dále zohledněny vedlejší účinky, interakce léků a preference pacienta. Vysoký věk vždy zvyšuje riziko vzniku ATS KVO a kalkulátor ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), který se používá k odhadování tohoto rizika ukazuje, že pacienti ve věku 75 let a více jsou pro vznik ATS KVO vysoce rizikováni. Doporučení amerických guidelineů pro primární prevenci ATS KVO u nemocných ve věku 75 let a více upozorňuje na skutečnost, že by u nich měla být léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy zvážena, dále je doporučeno zohlednit komorbidity a bezpečnostní aspekty léčby. Směrnice ACC/AHA podporuje pokračování v terapii i po 75 letech věku u osob, které již lék užívají a dobře léčbu statiny tolerují (25,32).

Mezi lety 2011 a 2013 probíhala multicentrická, nezaslepená klinická studie (33), jejímž cílem bylo zhodnotit bezpečnost, klinický a finanční dopad ukončení statinové terapie u pacientů v paliativní péči. Do této studie byli zařazeni dospělí pacienti, jejichž odhadovaná délka života byla mezi 1 měsícem až 1 rokem a kteří byli léčeni statiny v primární či sekundární prevenci KVO po dobu minimálně 3 měsíců. Celkem se výzkumu účastnilo 381 pacientů, jejichž průměrný věk byl 74,1 let. Část pacientů byla náhodně vybrána k ukončení terapie (189 pacientů) a část k pokračování léčby (192 nemocných) a následně byli tito nemocní monitorováni až po dobu jednoho roku. Výsledky studie zahrnovaly mortalitu pacientů ve skupině, kde byla léčba ukončena, v porovnání se skupinou pokračující v léčbě. Mortalita byla sledována do 60 dnů a výsledky v obou sledovaných skupinách se významně nelišily. Dále výsledky zahrnovaly porovnání kvality života v obou hodnocených skupinách. Celková kvalita života byla příznivější pro skupinu pacientů, kteří ukončili léčbu. Dalším předmětem hodnocení byl výskyt kardiovaskulárních příhod, který se však u pacientů, kteří statin vysadili, a nemocných, kteří léčbu nadále užívali, významně nelišil. U 6,8 % nemocných ze skupiny pacientů, kteří ukončili léčbu statiny, se vyskytl kardiovaskulární problém. U 5,7 % nemocných, kteří pokračovali s léčbou těmito hypolipidemiky došlo k výskytu kardiovaskulární události. Cílem výzkumu bylo taktéž zjištění, o kolik se sníží náklady na léčbu při vysazení

statinu. Úspory nákladů způsobené ukončením terapie statiny činily 3,37 USD (amerických dolarů) denně a průměrnými úsporami ve výši 716,46 USD pro účastníky s průměrnou dobou sledování 212,6 dní (33).

Ad 2/ Osoby starší 75 let jsou biologicky velmi heterogenní, může se jednat o zdatné jedince, nebo pacienty s demencí, v různých stupních seniorské křehkosti nebo multimorbidity, se zvýšenou náchylností k nežádoucím účinkům a k polyfarmakoterapii. Tito křehcí pacienti obvykle nebyli zahrnováni do randomizovaných kontrolovaných studií, a proto u nich neexistuje dostatek důkazů, což je nutné zohlednit při posuzování zejména preventivní medikace. Jako zbytečná se v této věkové skupině jeví primární prevence, která je zahájena příliš pozdě, zejména u pacientů s demencí, nebo v pokročilých stupních renálního či kardiálního selhávání s očekávanou krátkou dobou dožití. Pokud je terapie statiny zahájena u osob s nízkým kardiovaskulárním rizikem, je třeba zvážit přínos a riziko léčby a taktéž očekávanou délku přežití (25).

Ad 3/ Mezi nejvíce uváděné NÚ při léčbě statiny patří myalgie, myositidy, kognitivní poruchy, únava a pokles energie, provázený nižší fyzickou aktivitou. Přetrvávají obavy i z klinicky významných lékových interakcí. Většina NÚ nebyla v RCTs se statiny zaznamenána, ale z těchto studií byli vyloučeni křehcí pacienti s komorbiditami, u nichž lze předpokládat vyšší náchylnost k nežádoucím účinkům i lékovým interakcím. Nejčastější NÚ se týkají negativního vlivu na svalovou tkáň a mohou se projevovat „pouze“ bolestí svalů nebo mohou vyústit až v rhabdomyolýzu. U zranitelných starších pacientů mohou svalové NÚ podpořit rozvoj sarkopénie, seniorské křehkosti, vést k vyššímu výskytu pádů a ke zvýšení multimorbidity, zejména u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči. Je proto vhodné sledovat nežádoucí účinky statinů průběžně a individuálně (25).

Ad 4/ Pomocí statinové léčby lze významně snížit nežádoucí cévní komplikace, a to bez ohledu na věk pacientů. Existuje velmi málo přímých důkazů o přínosu statinů u pacientů starších 75 let, u nichž se doposud nerozvinulo aterosklerotické onemocnění (31).

Před několika lety byla prováděna metaanalýza studií (31), která zahrnovala randomizované kontrolované studie v databázi CTT (Cholesterol Treatment Trialists) a hodnotila individuální charakteristiky účastníků 23 RCTs, kteří byli léčeni statiny, v porovnání s kontrolní skupinou. Dále analýzy porovnávaly údaje o pacientech z 5 studií,

kde jedna skupina pacientů užívala intenzivnější statinovou léčbu a druhá méně intenzivní terapii. Účastníci byli rozděleni do 6 věkových skupin: 55 let a mladší, 56-60 let, 61-65 let, 66-70 let, 71-75 let a starší 75 let. Tyto metaanalýzy poukázaly na skutečnost, že pokles LDL-cholesterolu o každý mmol/l významně snižuje roční úmrtnost o 10 % a roční výskyt ATS KVO až o jednu pětinu. Relativní riziko výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních omezení zůstává podle metaanalýz konstantní u všech věkových skupin, ale absolutní riziko je vyšší u starších osob. V důsledku těchto zjištění se očekává, že statinová terapie bude prospěšná i u pacientů ve věku 75 let a starších (31).

Ad 5/ Velmi podstatné je rozhodnutí, jak postupovat v zahajování léčby statiny u nejstarších pacientů, tedy u nemocných starších 80 let. U této skupiny seniorů neexistují žádné RTCs, které by se týkaly zahajování léčby. Podle důkazů získaných po roce 2014 je léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy obecně bezpečná a tolerovaná i u pacientů, již dosáhli věku 75 let, a léčba by měla pokračovat i u starších nemocných. Zahájení léčby v primární prevenci ve vysokém věku je indikováno, pokud je u pacienta vysoké riziko rozvoje ATS KVO a nízké riziko komplikací. Důležité je vždy posoudit pacienta individuálně a zajistit dobrou adherenci k léčbě (25).

4.2.2. Sekundární prevence

Kardiovaskulární onemocnění patří k silným rizikovým faktorům, které ovlivňují míru nemocnosti a úmrtnosti ve vyspělých zemích (28). Mezi nejčastější příčiny úmrtí na KVO patří ischemická choroba srdeční (ICHS), cévní mozková příhoda (CMP) a hypertenze (34). Statiny se v sekundární prevenci užívají u pacientů s již přítomným, asymptomatickým, kardiovaskulárním onemocněním. Hlavním cílem sekundární prevence je zabránit relapsu kardiovaskulárních příhod. Hlavními nežádoucími faktory pro vznik aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění jsou abnormální hodnoty krevních lipidů (a apolipoproteinu B), dále kouření cigaret, vysoký krevní tlak, diabetes mellitus a obezita. V sekundární prevenci je tudíž podstatné dodržování řady nefarmakologických a farmakologických opatření. Pacient by měl při obezitě či vysoké tělesné hmotnosti snižovat svou váhu, měl by přestat kouřit, stabilizovat svůj krevní tlak, léčit přítomnou dyslipidémii, pravidelně by měly být kontrolovány hladiny cukru v krvi a adekvátně by měl být léčen diabetes mellitus, ale i prediabetes. Neméně důležitá je také antiagregační a antikoagulační léčba (28).

V systematické literární rešerši randomizovaných kontrolovaných studií (35), ve které bylo hodnoceno v celkovém souboru 10 394 pacientů, sledovali autoři Tramacere I. a kol. počet pacientů, u nichž se projevila jako komplikace ischemická cévní mozková příhoda. Byli porovnáváni pacienti léčení statiny s uživateli placeba a porovnávané RTC byly vysoké kvality. Tato studie prokázala, že ischemický iktus postihl 7,6 % nemocných léčených statiny ve srovnání s 9,3 % pacientů užívajících placebo, což byl statisticky významný rozdíl ve prospěch nižšího výskytu ischemické cévní mozkové příhody ve srovnání s kontrolní skupinou. V hodnocených studiích byl největší přínos pozorován u atorvastatinu 80 mg/den a simvastatinu 40 mg/den. Tato systematická literární rešerše prokázala, že statiny snižují relativní riziko opakovaných ischemických cévních mozkových příhod téměř o 20 % a riziko kardiovaskulárních událostí o více než 20 %. Data bohužel nebyla dostatečná ke zhodnocení, zda jsou tyto statinové účinky významnější u pacientů s vysokým KVS rizikem oproti jiným skupinám nemocných. Guideliny doporučují léčbu statiny především u pacientů s vysokou hladinou LDL cholesterolu s cílem dosáhnout snížení hodnoty LDL-cholesterolu alespoň o 50 %. Výsledky také ukázaly na skutečnost, že použití statinů je bezpečné a účinnost statinové terapie byla velmi významná zejména v prevenci kardiovaskulárních událostí u pacientů s CMP nebo tranzitorní ischemickou atakou (TIA) v osobní anamnéze (34).

4.2.3. Terciální prevence

Terciální prevence KVO se zaměřuje na minimalizaci následků a komplikací již existujícího KVO onemocnění po prodělaných komplikacích (např. CMP nebo infarktu myokardu) prostřednictvím vhodné léčby. Statiny jsou pilířem doporučené terciální prevence po akutním infarktu myokardu u dospělých osob všech věkových kategorií. Data vycházející z mnoha RCTs podporují užití statinů v redukci mortality po akutním infarktu myokardu i u starších dospělých ve věku nad 65 let. Avšak i po desetiletích výzkumů není zcela jasné, zda se přínos těchto hypolipidemik vztahuje i na geriatrické pacienty, kteří jsou polymorbidní, křehcí a mají kognitivní či jiná funkční postižení. Tito senioři obvykle bývali z randomizovaných kontrolovaných studií vyloučeni. Nedostatek informací tedy máme o seniorech zejména v dlouhodobé ošetrovatelské péči, protože právě tito geriatrickí pacienti bývají nejzranitelnější, mívají omezenou délku života a nemusí mít tudíž prospěch z užívané terapie, zejména při pozdním nasazení. Se statiny jsou spojovány nežádoucí svalové účinky, které mohou u křehkých geriatrických nemocných významně zasahovat do každodenních aktivit a nakonec mohou vést k poklesu soběstačnosti. Senioři v dlouhodobé ošetrovatelské péči v řadě dávají

přednost vyšší kvalitě života a zachování funkční nezávislosti než léčbě statiny. Touto problematikou se zabývala také retrospektivní studie od Zulla A.R. a kol. (36) z roku 2020, sledující seniory ve věku 65 let a více, kteří prodělali infarkt myokardu, žili v amerických ošetrovatelských zařízeních a měli nově indikované statiny. Informace byly získávány s pomocí existujících národních dat ve Spojených státech amerických, a to z databází Medicare a OSCAR (Online Survey Certification and Reporting System). Výstupem studie bylo hodnocení úmrtnosti, opakovaných hospitalizací (z jakéhokoli důvodu) a snížení funkčních schopností pacientů. Předepisování statinů bylo spojeno s významným snížením rizika mortality po prodělaném infarktu myokardu v porovnání s neužívání statinů. Nebyl zaznamenán významný rozdíl v počtu rehospitalizací a užívání statinů nebylo spojeno se zhoršením funkčního stavu geriatrických pacientů (36). Výsledky této studie tedy poukazují spíše na významný přínos statinů i ve vyšším věku na snížení mortality a na skutečnost, že léčba je většinou pacientů dobře tolerována.

Tabulka č. 1 Výstupy studie sledující užití statinů u křehkých geriatrických pacientů žijících v domovech pro seniory (autoři: Zullo A.R. a kol.) (36)

Křehcí senioři žijící v domovech pro seniory v USA			
Negativní dopady	Pacienti užívající statiny n=3217	Pacienti neužívající statiny n=7975	HR (95% CI)
Úmrtnost	34,3 %	40,5 %	0,78-0,87
Rehospitalizace	52,9 %	50,5 %	0,98-1,14
Snížení funkčních schopností	18,6 %	17,8 %	0,88-1,14

Vysvětlivky: HR=hazard ratio; CI=confidence interval

První studií, která prokázala snížení koronární nemocnosti a úmrtnosti, ale i celkové úmrtnosti u uživatelů statinů v terciální prevenci, byla skandinávská studie 4S, známá také jako Scandinavian Simvastatin Survival Study (37). Tato studie byla provedena v roce 1994 a hodnotila dopady snižování hladiny cholesterolu s pomocí simvastatinu na mortalitu a morbiditu u pacientů po prodělané koronární příhodě. Studie se celkově zúčastnilo 4444 pacientů s anginou pectoris nebo po prodělaném infarktu myokardu v osobní anamnéze a sérovým cholesterolem 5,5-8,0 mmol/l. Tito účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Jednalo se o studii dvojité zaslepenou, přičemž první skupině byl podáván simvastatin a druhé placebo. Pacienti v obou skupinách byli průměrně sledováni 5,4 let. Ve skupině užívající placebo zemřelo 256 pacientů, z toho 189 pacientů zemřelo v důsledku koronární příčiny.

Ze skupiny pacientů léčených simvastatinem zemřelo 182 pacientů a u těchto bylo dokumentováno 111 koronárních úmrtí. V této studii 66 % pacientů užívalo 20 mg simvastatinu a zbývajících 33 % užívalo 40 mg simvastatinu. Výsledek studie 4S potvrdil, že dlouhodobá léčba simvastatinem byla bezpečná a významně prodloužila délku přežití u pacientů po prodělané koronární příhodě (37).

Terciální prevencí kardiovaskulárních onemocnění se zabývala i metaanalýza studií (35), jejíž autoři hledali v databázích MEDLINE, EMBASE a CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) randomizované kontrolované studie, které byly publikované až do roku 2017, a hodnotily léčbu statiny u pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo tranzitorními ischemickými atakami. Metaanalýza porovnávala užití statinů versus užití placeba. Primárním výstupem byla celková úmrtnost a úmrtí pacientů na cévní mozkovou příhodu. Mezi sekundární sledované výstupy patřily různé kardiovaskulární události a nežádoucí účinky. Cílem hodnocení byla cévní mozková příhoda z toho důvodu, že se jedná o druhou nejčastější příčinu úmrtí v průmyslově vyspělých zemích a také hlavní příčinu trvalé invalidity. Pacienti s tranzitorní ischemickou atakou byli sledováni také, a to z důvodu, že mají celkové vysoké riziko vzniku ischemických událostí a ischemické CMP, a to zejména ve dnech, které následují bezprostředně po vymizení příznaků TIA (35,38). Do metaanalýzy bylo zahrnuto celkem deset studií, přičemž jako vhodných k analýzám se ukázalo 9 studií, které zahrnovaly celkem 10 741 pacientů s průměrným věkem od 63 do 74 let. Ve třech studiích byly statiny srovnávány s jinými hypolipidemiky a v ostatních studiích s placebem. Většina pacientů ve studiích užívala atorvastatin (n=2365), dále simvastatin (n=1870), pravastatin (n=1060) a nakonec rosuvastatin (n=167). Podle těchto metaanalýz bylo průměrné roční riziko recidivy CMP po předchozím iktu nebo TIA okolo 3 % až 5 %. Pacienti s anamnézou CMP nebo TIA byli také více rizikováni ke vzniku infarktu myokardu a k úmrtí z vaskulárních příčin. Porovnávané studie poukazyvaly na skutečnost, že lze předcházet minimálně 80 % opakovaných ischemických událostí pomocí komplexního přístupu, který zahrnuje úpravu stravy, cvičení, antitrombotickou nebo antikoagulační léčbu, léčbu hypertenze a terapii statiny (36).

4.2.4. Další účinky statinů

Inhibitory HMG-CoA reduktázy jsou schopny ovlivnit i jiné procesy než ty, které snižují endogenní syntézu cholesterolu. Statiny se v některých studiích (29) vyznačovaly dalšími protizánětlivými a imunomodulačními účinky, které by podle

výzkumů mohly mít kromě aterosklerotického působení pozitivní vliv i na jiná onemocnění. Účinky statinů označujeme jako pleiotropní (29).

Při hodnocení 58 studií, které zahrnovaly kontrolované studie, kohortové, průřezové, observační studie i systematické přehledy rešerší a metaanalýzy byly zjištěny příznivé pleiotropní účinky statinů také u dalších onemocnění, u kontrastní nefropatie, Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, při poranění hlavy, při rakovině prostaty, poranění míchy, kataraktě z radioaktivního poškození. Statiny také snižovaly riziko výskytu infekcí. K potvrzení klinického přínosu statinů v těchto indikacích by bylo třeba potvrdit jejich účinnost v dalších randomizovaných klinických studiích (39).

4.3. Nefarmakologická opatření

Pokud lékař pacientovi nově předepíše některý ze statinů, měl by být pacient poučen o nutnosti dodržovat nízkocholesterolovou dietu, která umožňuje podávání co nejnižších dávek statinů k dosažení požadovaného terapeutického účinku (40,41). Jídelníček by se měl skládat z 50-55 % sacharidů, 15 % proteinů a 30-35 % lipidů (42). V první řadě je velmi důležité snížit příjem tuků a pokusit se nahradit živočišné tuky rostlinnými nebo rybími, které by měly tvořit minimálně 2/3 z celého lipidového příjmu (42,43). Taktéž je důležité vyhnout se konzumaci nasycených mastných kyselin (kyselina palmitová, stearová, myristová, atd.) a eliminovat příjem „trans mastných kyselin“ (kyselina elaidová a kyselina vakcenová) (44). „Trans mastné kyseliny“ zvyšují hodnotu LDL cholesterolu v krvi, což má za následek vyšší riziko vzniku KVO. „Trans“ tuky se vyskytují v tučných mléčných výrobcích a v hovězím maso, je proto vhodné se těmito potravinám vyhýbat (45,46). Mezi další nevhodné potraviny patří vnitřnosti, uzeniny, vepřové maso, paštiky, čokoláda, smetana či máslo. Naopak je doporučena konzumace ovoce, zeleniny a luštěnin, má být preferována konzumace ryb, libového masa, králíčího a kuřecího maso bez kůže. Z pečiva je doporučeno se vyvarovat bílému pečivu a nahradit ho pečivem celozrnným (47).

Kromě dodržování dietních opatření je podstatné se řídit i ostatními režimovými opatřeními. Pacienti by neměli vést sedavý způsob života, což znamená, že by do svého denního režimu měli zařadit pravidelnou pohybovou aktivitu, kterou by měli provádět alespoň 30 až 45 minut nejméně 3 dny v týdnu (47). Vždy je efektivnější pravidelná pohybová aktivita nižší intenzity, než když pacient vykonává cvičení nárazově a s vyšší mírou (48). Je třeba přes den preferovat oproti jiným způsobům dopravy chůzi a místo jízdy výtahem chůzi po schodech (47). Pacienti musí přestat kouřit, protože kouření

je jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí. Škodlivé jsou všechny formy kouření tabáku, nejen cigarety, ale i kouření dýmek či doutníků. Desetileté riziko fatálních KVO je u kuřáků dvojnásobně vyšší než u nekuřáků (47). Důležité je také omezit příjem alkoholu a sacharidů. Pacienti s nadváhou a obezitou by se měli snažit o postupnou redukci tělesné váhy (49).

4.4. Statiny vhodné ve stáří

Ve stáří dochází v důsledku procesů stárnutí k fyziologickým změnám, které ovlivňují významně farmakokinetiku a farmakodynamiku podávaných léčiv a stejně tak změny patologické, související s vyšším množstvím komorbidit ve stáří. Terapeutickou hodnotu podávaných léků ovlivňuje i časté podávání násobných lékových režimů a polyfarmakoterapie, změny kognitivních funkcí, soběstačnosti, mobility, časté projevy geriatrických symptomů a změny v lékové adherenci (50). Starší nemocní mají tak zvýšenou náchylnost k nežádoucím účinkům, k častějšímu výskytu klinicky významných projevů lékových interakcí, mají vyšší riziko relativních kontraindikací léčby a při indikaci léků a dávkovacích režimů je třeba zvažovat i vyšší stupeň seniorské křehkosti (25). U seniorů se ve srovnání s mladšími pacienty může také vyskytovat neúčinnost nebo nedostatečná účinnost při podávání některých léků (např. antivertiginóza, nootropika atd.). Za tyto změny jsou zodpovědné jak měnící se farmakokinetika a farmakodynamika, tak i individuální fyziologické a patologické změny provázející stárnutí (50).

V současné době jsou nejvíce užívanými statiny, a to nejen ve stáří, atorvastatin a rosuvastatin. Tyto statiny jsou nejvíce účinné a bezpečné a je možné je užívat i u starších pacientů. Jednou z největších výhod rosuvastatinu je jeho nízký interakční potenciál, nelze ho ovšem předepsat pacientům se středně těžkým a těžkým renálním onemocněním. Další pozitivní vlastností rosuvastatinu je jeho vyšší hypolipidemická účinnost již v nízkých dávkách od 5 mg do 20 mg za den, což je srovnatelné s atorvastatinem v dávce 10-40 mg (51). U pacientů se závažnějším renálním poškozením je oproti tomu ve stáří výhodné užívat atorvastatin (40), kde není při renálním selhávání požadována úprava dávky (51). Simvastatin a fluvastatin jsou u starších jedinců užívány méně, a to převážně z důvodu vyššího výskytu svalových NÚ. Lze je použít v případě intolerance atorvastatinu a rosuvastatinu, nebo se jedná o dobře tolerovanou pokračovací léčbu pacienta z jeho mladších let (51).

Fluvastatin a pravastatin mají ze všech statinů nejnižší riziko lékových interakcí v kombinovaných lékových režimech a pravastatin se z těla nejvíce eliminuje sulfatací, ne s pomocí cytochromového systému, díky čemuž tvoří s ostatními léčivými minimum lékových interakcí. Fluvastatin a pravastatin jsou méně účinné molekuly, proto je i ve stáří vhodnější volit více potentní statiny, jako je atorvastatin a rosuvastatin, aby docházelo k dostatečnému snižování KVS rizika (52).

4.5. Kdy nezačít terapii statiny

Starší nemocní mají předpokládanou délku života kratší, z toho důvodu by měly být u seniorů porovnány výhody a nevýhody terapie inhibitory HMG-CoA reductázy (53). Při léčbě hypertriglyceridémie je nutné před indikací statinů vždy zhodnotit, zda zvýšené hladiny triglyceridů nejsou vyvolány sekundárními příčinami, jako jsou např. DM 2 typu, hypotyreóza či abúzus alkoholu. Pokud jsou tyto sekundární příčiny potvrzeny, je třeba je náležitě kompenzovat správnou léčbou (54).

V sekundární prevenci ischemické choroby srdeční je vhodné nasazení farmakologické terapie neodkládat. Ovšem pokud je LDL cholesterol nižší než 1,8mmol/l, tak se léčba inhibitory HMG-CoA reductázy nenasazuje ani při koronárním syndromu. Dále léčba statiny není indikována u pacientů s diagnózou myopatie. Terapii též nezačínáme u pacientů, u nichž je předpokládaná doba přežití kratší než 6 měsíců (54,55). Jinak se u seniorů doporučení týkající se nasazení statinové léčby v sekundární prevenci KVO shodují s doporučeními pro mladší pacienty (54).

U pacientů trpících chronickým renálním onemocněním, kteří podstupují dialýzu, není terapie statiny indikována (54). Při diagnóze ledvinné nedostatečnosti je vyšší možnost výskytu vzácných nežádoucích účinků, např. rhabdomyolýzy. Ke snížení dávky pravastatinu by mělo dojít u pacientů, kteří trpí středně těžkým renálním onemocněním. Pokud je pacient ve fázi těžké ledvinné nedostatečnosti a je léčen simvastatinem, lovastatinem či rosuvastatinem, také je třeba přistoupit k redukci dávek (51).

U pacientů s významně narušenou jaterní funkcí (stadium refrakterního selhávání jater) či s vysoce rozvinutým ledvinným selháváním je nezbytná velká obezřetnost při užití vyšších dávek vysoce potentních statinů. V těchto stádiích onemocnění již není vhodné zahajovat statinovou léčbu, a to především z důvodu rizika závažných svalových komplikací, např. myopatií a rhabdomyolýzy. Podle dostupných studií jsou však i tato hypolipidemika, pokud jsou správně indikována co do volby dávky a kontroly rizik

farmakoterapie, relativně bezpečná ve vztahu k negativnímu vlivu na ledvinné a jaterní funkce. Renální funkce významnou měrou zhoršují diabetes mellitus a hypertenze a je prokázáno, že onemocnění významně zvyšuje KVS rizikovost pacienta. Z tohoto důvodu jsou statiny u renálních poškozeních stále indikované a u většiny nemocných při správně zvolené léčbě stále převažuje přínos nad rizikem léčby. U nemocných s DM by se tato léčiva neměla přestat užívat, neboť významně snižují riziko budoucích kardiovaskulárních příhod (50).

Další skupinou, které je nutné věnovat pozornost z důvodů kontraindikací užití statinů, ale která není sledována v této diplomové práci, jsou ženy v reprodukčním věku. U nich jsou statiny kontraindikovány, pokud nejsou tyto ženy chráněny před otěhotněním spolehlivou antikoncepcí. U žen, které plánují otěhotnět, je nutné zvolit alternativní hypolipidemickou léčbu (54).

4.6. Ukončení terapie statiny u seniorů

Přerušování léčby inhibitory HMG-CoA reductázy má negativní vliv na prognózu pacienta a možným důsledkem je i zvýšení rizika koronárních příhod. Z tohoto důvodu by se vysazování statinové terapie mělo vždy důkladně zvážit. Rovněž není vhodná ani změna v dávkování těchto léčiv, pokud nemocný terapii dobře snáší a je dosaženo cílových hodnot. V těchto případech se pokračuje v léčebném režimu bez úprav. Ani délka trvání léčby těmito hypolipidemiky nezvyšuje riziko nežádoucích komplikací. Naopak s prodlužujícím se užíváním lze předvídat více pozitivních účinků (50).

U pacientů léčených v rámci sekundární prevence tedy terapii ukončujeme pouze v případě nežádoucích účinků, které nelze vyřešit snížením dávky nebo úpravou spoluužívané medikace při riziku lékových interakcí (54). Statiny jsou obecně velice dobře tolerovanou skupinou léčiv (56), avšak stejně jako u většiny léčivých přípravků, i u statinů se mohou objevit závažné NÚ (55,57). Ty se vyskytují přibližně u 5-10 % uživatelů (58). Velká část NÚ je zapříčiněna tím, že senioři trpí řadou onemocnění a užívají větší množství léků, čímž dochází k častým interakcím, zejména k interakcím lék-lék a lék-nemoc (50). Nejčastějšími nežádoucími účinky statinů jsou NÚ asociované s poškozením svalů, metabolické účinky a účinky ovlivňující negativně nervový systém. Takovéto příznaky označujeme jako symptomy spojené se statiny (SAS). Není však jasná shoda v tom, zda inhibitory HMG-CoA reductázy skutečně tyto příznaky vyvolávají. Termín SAS je preferován před termínem nesnášenlivost statinů, protože mnoho pacientů, u kterých se symptomy spojené se statiny vyskytují, může tolerovat tato léčiva

v nižších dávkách (56). Mezi další vedlejší účinky statinů se řadí dyspepsie, nevolnosti, bolesti hlavy, alopecie nebo erektilní dysfunkce (59).

Pokud je pacient léčen statiny v rámci primární prevence, kdy se u něho doposud nevyskytuje kardiovaskulární onemocnění, a patří mezi rizikové nemocné stran rozvoje KVO, není vhodné léčbu statiny ukončovat, pouze ve výjimečných případech nebo pokud již není nutné s léčbou pokračovat (při významné redukci pacientovy hmotnosti či významných pozitivních změnách stravovacích návyků apod.). Naopak není vhodné pokračovat v užívání statinů u osob, jejichž předpokládaná délka přežití je kratší než 3-5 let. Ženy postižené familiární hypercholesterolémií ve fertilním věku, které plánují otěhotnět, je vhodné poučit o vhodnosti vysazení statinů alespoň tři měsíce před plánovaným otěhotněním (60).

4.6.1. Svalové symptomy spojené se statiny

Nejčastějšími SAS jsou, jak již bylo řečeno, symptomy spojené s poškozením svalů, tzv. SAMS (z angl. „statin-associated muscle symptoms“). Tyto symptomy jsou nejčastěji nespecifické bolesti svalů, které mohou, ale také nemusí souviset s elevací kreatin kinázy a bývají nejčastějším důvodem ukončení terapie. Dále mezi SAMS zahrnujeme svalovou slabost anebo svalové křeče (56,61,62). Pokud při terapii statiny dochází k elevaci kreatin kinázy o více než desetinásobek její horní hranice, může docházet k tzv. rhabdomyolýze, což je nejzávažnější forma svalového postižení. V rámci rhabdomyolýzy dochází k poškození svalových buněk (myocytů) narušením integrity buněčných membrán. To vede k výraznému uvolnění myoglobinu (svalového proteinu) do krevního oběhu. Myoglobin se následně hromadí v renálních tubulech, což může způsobit vznik akutního selhání ledvin (52,63). Bolest a svalová slabost bývá většinou symetrická a postihuje velké skupiny svalů, jako jsou záda, lýtka či stehenní a hýžděvé svaly (61). SAMS se ovšem nevyskytují se stejnou frekvencí u všech statinů. Riziko jejich výskytu je různé u jednotlivých statinů a roste i se zvyšující se dávkou. Lipofilní statiny (simvastatin, atorvastatin a lovastatin) jsou spojeny s vyšším rizikem myopatií (52). Kromě toho riziko SAMS souvisí i s ostatní medikací, kterou pacient užívá, s etnickou rasou a s dalšími charakteristikami pacienta (61).

V září a říjnu roku 2011 probíhala v USA průřezová internetová dotazníková studie s názvem „Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education“ (USAGE), které se zúčastnilo 10 138 dospělých (59,64). Tento průzkum byl prováděn u následujících uživatelů statinů:

- u pacientů adherentních k léčbě, kteří lék nezměnili
- u adherentních, jimž byla léčba změněna
- u non-adherentních pacientů, kterým byla terapie pozmeněna
- u bývalých uživatelů statinů (64)

60 % pacientů ze všech dotázaných uvedlo, že bolest svalů byla nejčastějším důvodem přerušení užívání statinů. Dalších 33 % pacientů uvažovalo o přechodu na jiný statin (59).

4.6.1.1. Rizikové faktory vyvolávající SAMS

Mezi nejčastější rizikové faktory SAMS řadíme vyšší věk pacientů (>75 let) a ženské pohlaví, zejména ženy s nízkým BMI (z angl. „Body Mass Index“). Dalšími RF jsou abdominální obezita, nadměrná fyzická aktivita a genetická predispozice (59,61,62). Na výskyt svalových potíží má vliv i etnický původ pacienta, přičemž Asiaté bývají postiženi nejčastěji (59). Kromě vysokých terapeutických dávek statinů mohou v kombinaci se statiny způsobit myalgie či jiné SAS i ostatní hypolipidemika, např. fibráty či ezetimib (65).

4.6.1.1.1. Komorbidity

Je nutné zmínit, že k výskytu svalových nežádoucích účinků jsou více riziková pacienty s vyšším stupněm seniorské křehkosti a s některými přidruženými komorbiditami, jimiž jsou zejména: diabetes mellitus, neléčená hypotyreóza, primární myopatie, jaterní onemocnění, chronické onemocnění ledvin, obstrukce žlučových a revmatická onemocnění. U uživatelů statinů jsou svalové bolesti také spojeny s nedostatkem lipofilního vitamínu D či s nadměrnou konzumací alkoholu nebo drog. Za rizikové se považuje pití více než 30 g alkoholu za den u mužů a u žen více než 20 g za den (59,61,62,66). Pokud je u pacienta diagnostikována akutní infekce či utrpěl těžké poranění, je zvýšená možnost výskytu některého ze svalových vedlejších účinků statinů (59).

4.6.1.1.2. Lékové interakce

Důležité je si uvědomit, že i léky nevhodně zkombinované se statiny mohou zapříčinit nežádoucí svalové symptomy (59). U starších pacientů je velmi pravděpodobné, že budou užívat více léků zároveň. Terapie větším množstvím léčivých

přípravků je v případě užití 5 a více léků odborně nazývána polyfarmakoterapií a v případě užití 10 a více léků hyperpolyfarmakoterapií nebo „excesivní (nadměrnou) polyfarmakoterapií“. Pacienti postižení dlouhodobými onemocněními, jimiž jsou např. kardiovaskulární onemocnění či diabetes, jsou nuceni k dlouhotrvajícímu užívání statinů a lékaři by vždy měli uvažovat o potenciálních lékových interakcích mezi statiny a další užívanou medikací, které jsou u starších osob velmi časté (65). Statiny jsou substráty několika membránových transportérů, jimiž jsou: organický aniontový transportující polypeptid (OATP1B1), protein odolný vůči rakovině prsu (BCRP) a P-glykoprotein (permeabilní glykoprotein) (67). Dále jsou to substráty enzymů cytochromu P450 (52). Tímto systémem enzymů jsou převážně metabolizovány lipofilní inhibitory HMG-CoA reduktázy (68). Přes nejznámější a nejvíce zastoupený (jak v jaterní tkáni, tak ve střevech) izoenzym CYP3A4 se metabolizuje atorvastatin, simvastatin a lovastatin. Fluvastatin je metabolizován pomocí izoenzymu CYP2C9 (69). Léčiva, jež inhibují některý z izoenzymů CYP450, způsobují zpomalení degradace statinů, a tím zvýší jejich hladinu v plazmě (52,70). Nejčastější a klinicky nejvýznamnější inhibitory a induktory lékového metabolismu jsou probrány níže v kapitolách 4.6.1.1.2.1., 4.6.1.1.2.2., 4.6.1.1.2.3., 4.6.1.1.2.4. a 4.6.1.1.2.5. Rosuvastatin a pravastatin jsou na rozdíl od předchozích statinů hydrofilní a vylučují se z těla zejména v nezměněné formě a nezávisle na cytochromu P450 (68). Na eliminaci rosuvastatinu a pravastatinu se ve zvýšené míře podílí transportní bílkoviny jaterních buněk lokalizované na membránách, mezi něž řadíme OATP1B1, P-glykoprotein a „multidrug resistance protein“ (MRP). MRP fungují tak, že vypuzují protinádorové léky z buněk, čímž snižují jejich účinnost. Inhibitory a induktory těchto transportních proteinů způsobují lékové interakce s hydrofilními statiny (67,68). Jelikož cílem této diplomové práce není analyzovat všechny léky interagující se statiny, uvádíme v kapitolách níže pouze příklady klinicky nejvýznamnějších inhibitorů a induktorů.

4.6.1.1.2.1. Makrolidy

Nejvíce závažné lékové interakce se statiny způsobují silné inhibitory CYP3A4. Jedny z nejčastějších interakcí jsou mezi simvastatinem, lovastatinem a makrolidovými antibiotiky (klaritromycinem, telitromycinem a erytromycinem), jež jsou zmíněnými silnými inhibitory (69). Klaritromycin je schopen inhibicí CYP3A4 zvýšit plazmatickou koncentraci simvastatinu až 10krát (71). Méně vážnou lékovou interakcí je podávání atorvastatinu spolu s makrolidovými antibiotiky, tato kombinace není kontraindikována, ale i přesto by se měla užívat s větší opatrností (65). Při současném podání atorvastatinu s klaritromycinem se jeho hladina zvýší pouze 3-4krát. Oproti tomu azitromycin se přes

CYP3A4 nemetabolizuje vůbec, což znamená, že lékové interakce při podání tohoto léčiva se statiny pacienta neohrožují (71).

Nejvhodnějším řešením interakce simvastatinu s klaritromycinem je nahrazení klaritromycinu antibiotikem z jiné lékové skupiny nebo azitromycinem. Pokud toto řešení lékaři nevyhovuje nebo z jiného důvodu není možné jej provést, tak je namíste zvolit méně interagující statin, kterým je atorvastatin či rosuvastatin. V případě, že je pacient s kardiovaskulárním onemocněním dobře kompenzován, je řešením i dočasné vysazení statinu. Po dobrání makrolidového antibiotika může být pacientovi statin znovu nasazen (69).

4.6.1.1.2.2. Blokátory kalciového kanálu

Blokátory kalciových kanálů (BKK) jsou léčiva, která mají schopnost inhibovat vstup kalcia do buněk cévních svalů, a tím způsobují vasodilataci, jejímž výsledkem je snížení krevního tlaku (72). Verapamil a diltiazem řadíme mezi silné inhibitory CYP3A4 (70) a současně jsou i inhibitory P-glykoproteinu (68,69). Pokud je pacient léčen simvastatinem a některým z těchto léčiv, je vyžadována zvýšená pozornost a kontinuální dohled lékaře nad pacientem. Kombinace simvastatinu s verapamilem či diltiazemem není ale absolutně kontraindikovaná, jako tomu je u kombinace simvastatinu s klaritromycinem. Jako nejlepší řešení se při nutnosti současné medikace statinem a verapamilem nebo diltiazemem jeví volba méně interagujícího statinu, jímž je rosuvastatin nebo fluvastatin. Lze také zvolit redukcí dávky simvastatinu na nejnižší účinnou a bezpečnou dávku. Vždy je však nutné monitorovat potenciální výskyt NÚ (69). Slabším inhibítorem mezi BKK je amlodipin a jeho užití spolu se simvastatinem a fluvastatinem je méně rizikové (68).

4.6.1.1.2.3. Perorální antikoagulancia

Dánská kohortová studie (73) sledovala uživatele warfarinu, kteří zahájili léčbu simvastatinem (n=1363), atorvastatinem (n=165) nebo rosuvastatinem (n=23). Zahájení léčbou simvastatinem vedlo k nárůstu průměrného protrombinového času (uváděného v jednotkách INR, z angl. „International Normalized Ratio“) z 2,40 na 2,71 (průměrný nárůst o 0,32), přičemž k této změně došlo již po 4 týdnech. Vysoká i nízká dávka simvastatinu vedla k srovnatelným změnám v INR. Zahájení léčby atorvastatinem či rosuvastatinem způsobilo nárůst INR o 0,27 a 0,30. Z této kohortové studie vyplývá, že užívání warfarinu s atorvastatinem, simvastatinem i rosuvastatinem společně

s warfarinem vedlo ke zvýšení INR. Podíl pacientů s INR>5 se zvýšil z 1,3 % před zahájením léčby statinem na 3,2 % po zahájení léčby (P <0,01) (73).

U pacientů léčených warfarinem je nutné před zahájením statinové terapie stanovit hodnotu INR a během léčby toto stanovování provádět pravidelně. Pokud je zjištěna klinicky významná interakce, je nutné upravit dávkování léčiv nebo zaměnit léčiva za bezpečnější, neinteragující alternativy (v případě warfarinu např. za apixaban, v případě simvastatinu za rosuvastatin) (40,68).

4.6.1.1.2.4. Ostatní léčiva jako inhibitory CYP3A4

Mezi další léky, jež jsou schopny ovlivnit metabolismus statinů, a tím zvýšit i jejich hladinu v plazmě, patří všechny silné inhibitory CYP3A4, jimiž jsou fluoxetin, inhibitory HIV proteázy (indinavir, sachinavir, ritonavir, nelfinavir, darunavir, atazavir, lopinavir a fosamprenavir), azolová antimykotika (např. posakonazol, ketokonazol, vorikonazol a itrakonazol) a např. také amiodaron (kromě inhibice CYP 3A4 inhibuje částečně i izoenzym CYP 2C9) (40,68).

4.6.1.1.2.5. Potraviny s obsahem grapefruitu

U grepového džusu bylo prokázáno, že interaguje s více než 85 léčiv, mezi něž patří i statiny, které jsou celosvětově předepisovány s vysokou frekvencí k snižování LDL-cholesterolu v krvi (74). Grapefruitová šťáva je inhibitorem cytochromu P450 izoenzymu 3A4 (40,41,75,76). Podle FDA (z angl. „Food and drug administration“) současné užití statinů s grapefruitovým džusem zvyšuje koncentraci statinů v organismu léčeného pacienta, čímž může docházet k většímu riziku poškození jater a svalů, a důsledkem toho i k poškození ledvin (75). Již 200 ml grapefruitového džusu či půl grepu má za následek snížení aktivity izoenzymu 3A4 na polovinu (69). Pokud se grapefruitový džus podává současně se simvastatinem či lovastatinem, dochází k zvýšení koncentrace přibližně 3,6 krát. Pokud se grapefruit podává v odstupu 12 hodin od statinů, dochází k zvýšení asi 1,9 krát. (74) U pravastatinu k interakci s grapefruitovou šťávou nedochází (69,76).

4.6.1.1.2.6. Induktory cytochromu P450

Jak již bylo v předchozích odstavcích zmíněno, inhibitory různých izoform cytochromu P450 způsobují zvýšení biologické účinnosti statinů, a tím zvýší také riziko výskytu nežádoucích účinků. Naopak induktory CYP450, zejména induktory CYP3A4,

snižují účinnost jednotlivých statinů. Mezi nejvýznamnější induktory tohoto izoenzymu (CYP3A4) patří barbituráty, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, topimarát, efavirenz a jiné. Tyto léčivé látky snižují účinek statinů, které jsou substráty CYP3A4 (zejména lovastatinu a simvastatinu, ale částečně též atorvastatinu). Účinnost fluvastatinu bývá snížena jeho kombinací s rifampicinem, který se řadí mezi induktory CYP3A4, ale i induktory CYP2C9) a fenytoinem, jenž je induktorem izoenzymu CYP2C9 (68). Mezi induktory CYP3A4 patří také třezalka tečkovaná, jež má také schopnost snížit účinnost inhibitorů HMG-CoA reductázy (77). Vlivem třezalky tečkované na účinnost statinů se zabývala studie autorů Eggertsen R. a kol. publikovaná v roce 2007 (78). Studie ukázala, že pacienti současně léčení statinem a přípravkem Movina®, který obsahoval třezalku tečkovanou, měli průměrnou hladinu LDL-cholesterolu po 4 týdnech léčby signifikantně vyšší, než pacienti, kteří namísto třezalky užívali placebo. Celkový cholesterol byl u pacientů léčených třezalkou signifikantně zvýšen z původních 4,56 mmol/l na 5,08 mmol/l ($p < 0,0001$), přičemž nebyla pozorována žádná statisticky významná změna v hladinách HDL-cholesterolu. Hladiny triacylglycerolů byly signifikantně zvýšeny, ale pouze u žen. U mužů nebylo významné zvýšení TAG prokázáno (78).

4.6.2. Periferní neuropatie

Bylo pozorováno, že při léčbě statiny může docházet také k periferní neuropatii. Ta ale patří mezi vzácné nežádoucí účinky a vyskytuje se pouze u 12 z 100 000 pacientů za rok. Projevem periferní neuropatie může být necitlivost, brnění, svalový třes a bolest v oblasti rukou a dolních končetin. Dalším důsledkem je také nestabilita pacientů při chůzi. Tyto nežádoucí symptomy se však obvykle projevují až při dlouhodobější terapii, jak odhalilo mnoho studií. Až doposud nebyla dobře popsána patogeneze periferní neuropatie indukované statiny. Současné teorie předpokládají, že inhibicí syntézy cholesterolu a změnami ve funkci membrán v nervových buňkách dochází k narušení syntézy ubiquinonu, čímž je narušen energetický metabolismus neuronů (79).

4.6.3. Statiny vyvolaný diabetes

Dalším možným nežádoucím jevem statinové terapie je nově navozený diabetes mellitus (80). Toto riziko zkoumala rozsáhlá kohortová studie prováděná v Itálii, jež zahrnovala 115 709 obyvatel žijících v Lombardské oblasti. Studie analyzovala pacienty, kteří se začali léčit statiny v letech 2003-2004, a sledovala je až do roku 2010.

Cílem této studie bylo zjistit, u kolika ze sledovaných pacientů dojde k rozvoji hyperglykémie (81).

Výsledky studie ukázaly, že pacienti užívající statiny krátkodobě měli menší riziko rozvoje diabetu mellitu (81,82). Naopak pacienti, kteří byli adherentní ke statinové terapii a užívali léčbu po celou dobu trvání studie, měli až 32 % riziko rozvoje diabetu mellitu. Dalším zjištěním bylo, že zvýšené riziko nově vzniklého diabetu bylo spojeno s užíváním všech statinů v různých dávkovacích schématech. Jelikož se jednalo o kohortovou studii, význam v získání těchto výsledků mohl mít i „indikační bias“, který je velmi těžké v observačních studiích odstínit (tzn. že pacienti s vyšším rizikem rozvoje diabetu byli spíše dlouhodobými uživateli jakékoliv statinové léčby). Výsledkem této studie tedy není zjištění, že by statiny ve vyšších dávkách způsobovaly DM s vyšší frekvencí (80,81). Bylo ovšem prokázáno, že vznik diabetu, a to i při statinové léčbě, je pravděpodobnější u jedinců s již přítomným vysokým rizikem vzniku DM. Do této skupiny jsou zahrnuti starší pacienti a dále ti, u nichž je již přítomen prediabetes nebo metabolický syndrom (80).

Metaanalýza 13 studií (29), jež zahrnovala více než 90 000 pacientů, prokázala, že u pacientů užívajících inhibitory HMG-CoA reduktázy se riziko nově vzniklého diabetu zvýšilo v porovnání s placebem o 9%. Toto riziko bylo vyšší při terapii statiny s vysokou intenzitou a také u starších nemocných. Nebezpečí rozvoje DM bylo taktéž vyšší u pacientů s již manifestovanými rizikovými faktory. Klinický význam diabetu vyvolaného statinovou léčbou ale není jasný, protože statiny zlepšují prognózu u pacientů, u nichž se DM rozvinul během léčby statiny a také u pacientům s předchozím výskytem diabetu. U uživatelů statinu je doporučeno dodržovat správnou životosprávu, jako prevenci rozvoje DM (29).

Komplexní metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií (83) měla za cíl porovnat dopad různých typů statinů v různých dávkách na nově vzniklý DM. Tyto metaanalýzy porovnávaly statiny s placebem (83). Nejnižší riziko výskytu nově vzniklého diabetu bylo zjištěno u pravastatinu v dávce 40 mg za den. Rosuvastatin v denní dávce 20 mg vykazoval v porovnání s placebem zvýšení rizika nově vzniklého diabetu o 25 %, což bylo ze všech statinů nejvíce (80,83). Střední vliv na výskyt diabetu byl spojen s užíváním atorvastatinu v dávce 80 mg za den. Roli ve výsledcích ale opět může hrát i „indikační bias“, jelikož rosuvastatin je zpravidla podáván u nejrizikovějších pacientů s těžce kontrolovatelnými hladinami dyslipidémie a s významně rizikovějšími komplikacemi metabolického syndromu (83).

Jak jsme již uvedli výše, mechanismy, jimiž statiny ovlivňují vznik nového diabetu, nejsou zcela objasněny. Několik studií hodnotilo změny v citlivosti na inzulín při statinové léčbě. Metaanalýza od W. L. Bakera a spol. (84) ukázala, že statiny mají různý vliv na citlivost na inzulín u nediabetických jedinců. Podle W. L. Bakera a kol. simvastatin snižoval citlivost cílových buněk tkání k inzulínu a pravastatin ji naopak zvyšoval. Atorvastatin a rosuvastatin neměly žádný vliv na citlivost cílových buněk tkání k inzulínu (82).

4.6.4. Statiny a jejich vliv na kognitivní dysfunkce ve stáří

Demence patří ve stáří mezi časté kognitivní dysfunkce. Jedná se o neurologická onemocnění, která lze charakterizovat zhoršením paměti. V současné době se prevalence kognitivních onemocnění důsledkem velkého prodloužení průměrné délky života zvyšuje (29). Za rozvoj demence jsou podle mnoha prováděných studií zodpovědné následující patofyziologické mechanismy: ukládání plaků, oxidační stres, ateroskleróza cévního řečiště, vznik neurofibrilární klubíček (angl. tzv. „tangles“) a zvýšená kumulace hyperfosforylovaného proteinu tau (85).

Statiny jsou léčiva, která se vyznačují pleiotropními účinky, mají schopnost potlačit zánět a produkci reaktivních kyslíkových radikálů a zlepšují průtok cévním řečištěm. Laboratorní studie prováděná na myších prokázala, že simvastatin snižuje oxidační stres a zánět. Zejména vaskulární demence jsou dle výzkumů spojené s neurovaskulárním poškozením, kdy dochází k narušení cévního průtoku. Statiny pomáhají zlepšit tuto neurovaskulární dysfunkci, neboť zmírňují oxidační stres a zánětlivé pochody. Vzhledem k těmto zjištěním bylo prováděno několik studií a metaanalýz, které se zaměřovaly na studium předpokládaných pozitivních účinků statinů v prevenci demence či zpomalení průběhu tohoto onemocnění (85).

Metaanalýza prováděná Zhou B. a kol. prokázala, že terapie inhibitory HMG-CoA reduktázy nesnižuje riziko vaskulární demence a Alzheimerovy choroby (86). U metaanalýz prováděných Song Y. a kol. potvrzovalo 6 z 8 studií snížené riziko kognitivních dysfunkcí u pacientů, kteří užívali statiny (87). Výsledky však nebyly zcela jednoznačné (88). Podle metaanalýzy Wong W.B. a kol. byl pozitivní přínos statinů malý u všech typů demencí, včetně Alzheimerovy choroby (89). Rojas-Fernandez C. a kol. uvedli, že neprokázali ve svých studiích vliv statinů na průběh nebo vznik demence (90). Naopak závěrem metaanalýzy od Chua C.S. a spol. bylo vyjádření, že užívání statinů může způsobit pokles rizika vzniku všech typů demence (91). Limitem všech těchto metaanalýz

je skutečnost, že neuvažovaly různou dobu užívání statinů u jednotlivých pacientů, a tudíž je vliv statinů na snížení rizika demencí stále předmětem dalších studií (88).

4.7. Příčiny non-adherence při užívání statinů u seniorů

U geriatrických pacientů jsou léky obvykle užívány ke zlepšení kvality života, léčbě nebo zmírnění onemocnění a také k prodloužení délky života. Léková non-adherence u geriatrických pacientů není v literatuře popsána tak dobře jako u pacientů středního věku, ačkoliv představuje jednu z hlavních příčin morbidity. Z výzkumů je nicméně patrné, že starší pacienti často nedodržují předepsané léčebné režimy, což má za následek nežádoucí klinické i ekonomické dopady (92). Adherence je míra dodržování postupů léčby doporučených lékařem. V případě farmakoterapie jde tedy především o dodržování předepsané frekvence užívání a dávky léků a jejich správnou aplikaci. Dlouhodobé dodržování terapie statiny je ovšem u pacientů relativně nízké. Adherence se s délkou léčby snižuje a někteří pacienti po několika letech přestanou statiny zcela užívat (53).

Statiny mají zásadní význam v léčbě a prevenci kardiovaskulárních příhod, z tohoto důvodu jejich předepisování nadále narůstá a kontrola lékové adherence je zásadní k dosažení potřebné účinnosti a zajištění bezpečnosti léčby. Ačkoli u většiny pacientů je profil vedlejších účinků příznivý a dostupné studie naznačují, že neadekvátní dodržování statinové terapie koreluje se špatnými výsledky, mnoho studií zaznamenalo vysokou míru nedodržování této léčby (60). V České republice probíhala od ledna 2006 do září 2007 analýza databáze zdravotní pojišťovny, jejímž cílem bylo zjistit, kolik z oslovených pacientů bylo k terapii statiny adherentních minimálně z 80 %, což v této analýze znamenalo počet nemocných, kteří užili ze stotabletových balení nejméně 80 tablet. Z analýzy vyplynulo, že takto vysokou adherenci mělo pouze 60 % pacientů léčených atorvastatinem (93). Dalším zjištěním bylo, že až 40 % pacientů zcela ukončilo léčbu atorvastatinem do dvou let od zahájení léčby (53).

Mezi rizikové faktory non-adherence pacientů k léčbě patří věk, pohlaví, ekonomická situace pacientů, etnikum, kognitivní postižení, psychiatrické onemocnění (např. deprese, úzkosti atd.), dále faktory spojené s lékařskou péčí (jako je schopnost komunikace lékaře s pacientem, osobnost lékaře a jeho vztah s pacientem), postoje pacienta k léčbě nebo příliš složitý léčebný režim, obavy pacientů z vedlejších účinků, nutnost užití statinů pouze večer, stupeň závažnosti onemocnění, strach z rozvoje diabetu mellitu nebo přechod z jednoho typu péče do jiného (53,60).

4.7.1. Věk

Ve všech studiích, které byly publikovány z dat získaných v lékárnách, od pojišťoven, elektronickým monitorováním léků nebo počítáním tablet, byl věk významným RF non-adherence. U nejmladších účastníků analýz, kterým bylo méně než 50 let, byla pravděpodobnost zhoršené adherence k léčbě (užití léků s adherencí <80 %) v porovnání s pacienty ve věku od 50 do 65 let vyšší. Vyšší u této věkové skupiny bylo i riziko přerušení léčby statiny. Nižší adherence k léčbě byla také zjištěna u pacientů starších 70 let. Pokud se jedná o velmi staré nemocné mimo lůžková zařízení, jejich adherence k léčbě zpravidla závisí na dostatečné pomoci profesionálních nebo neprofesionálních pečovatelských pracovníků, jelikož významnou roli v non-adherenci hrají spíše kognitivní dysfunkce, zhoršení jemné motoriky, sluchu, vidu a hmatových funkcí a problémy s manipulací s obaly léků a lékovými formami, ale i obavy z polyfarmakoterapie a zhoršená komunikace s pečujícími a s ošetřujícím lékařem (60).

4.7.2. Pohlaví

Výsledkem většiny studií sledujících vliv pohlaví na lékovou adherenci bylo zjištění, že u žen je v porovnání s muži vyšší pravděpodobnost non-adherence. Ženy jsou také ve stáří častějšími uživatelkami farmakoterapie a jsou více aktivní, co se týče změn prováděných v medikaci a řešení nežádoucích účinků, s čímž mohou souviset i častější zásahy do lékových režimů (60).

4.7.3. Ekonomické zabezpečení

U pacientů s vyšším příjmem byla v publikovaných studiích prokázána vyšší adherence k léčbě a nižší riziko přerušení terapie statiny. Při léčbě chronických onemocnění patřily finanční problémy mezi nejčastější překážky nedodržení léčby. Čím měli pacienti vyšší osobní náklady, tím bylo dodržování statinové léčby nižší. V některých studiích ale dopadla analýza nejednoznačně (60). Bylo také prokázáno, že negativní dopad na zdraví a rozvoj ATS KVO má pracovní stres (28).

4.7.4. Přidružená onemocnění

Pacienti, kteří v historii prodělali infarkt myokardu nebo jiné kardiovaskulární onemocnění, byli k léčbě statiny více adherentní, jak prokázaly některé studie. Totéž platilo i o pacientech s diagnostikovanou arteriální hypertenzí. V analýze Manna D. M.

a kol. bylo v 7 ze 13 studií zjištěno, že pacienti s DM dodržovali léčbu s vyšší pravděpodobností než pacienti bez diabetu (60). V primární prevenci aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění léčbu dodržovalo přibližně 55 % pacientů a v sekundární prevenci 66 % nemocných. K nedodržování terapie může přispívat také polyfarmakoterapie a celková složitost užití lékových režimů. Non-adherenci k léčbě zhoršuje také neadekvátní léčba deprese (28).

4.7.5. Zvýšená hodnota kreatinkinázy

Kreatinkinázu (CK z angl. „creatinkinase“) je jeden z nejdůležitějších enzymů ovlivňujících energetický metabolismus buněk (94). Kreatinkináza se uvolňuje z poškozených svalových buněk a zvýšení CK více než 10× nad horní mez fyziologické hodnoty se vyskytuje u 1 z 1000 až 1 z 10 000 lidí ročně (61). Mezi nejčastěji popisované NÚ statinové terapie patří svalové problémy (95). V současné době se za nejcitlivější ukazatel svalového postižení považuje významně zvýšená hodnota CK. U žen starších 15 let by měla být hodnota CK menší než 2,85 $\mu\text{kat/l}$ a u mužů nižší než 3,24 $\mu\text{kat/l}$ (96). Zvýšená hladina kreatinkinázy při opakovaném měření na 5-10násobek původní hodnoty je signálem pro přerušení terapie, a to i u pacienta bez příznaků svalových potíží (97).

Jedním z častých důvodů ukončení léčby statiny je s největší pravděpodobností právě zjištění vyšší hladiny kreatinkinázy v krvi. U větší části pacientů léčených statiny se z toho důvodu často sleduje hladina CK, a to i přesto, že na základě odborných doporučení nemusí být monitorování této hladiny prováděno. Obvykle jsou statiny vysazovány, jakmile se u pacienta objeví zvýšená kreatinkináza, z důvodu obavy z rozvoje svalových komplikací, jako jsou bolest, slabost a ztuhlost svalů. Mohou se objevit i svalové křeče (53). Tuto vyšší hodnotu kreatinkinázy lze detekovat již od 2 do 12 hodin po propuknutí svalového poškození (94). Je důležité si ovšem uvědomit, že kromě myopatie existují i jiné příčiny vysoké hladiny kreatinkinázy (53,94). Mezi ně řadíme těhotenství, poranění svalů, zvýšenou fyzickou aktivitu, jiná onemocnění, jimiž jsou např. diabetes, onemocnění příštítných tělísek nebo štítné žlázy, některá maligní onemocnění, abúzus alkoholu a některých drog, pohmoždění svalů či některá léčiva (kortikosteroidy, inhibitory protonové pumpy, cyklosporin A, takrolimus, mykofenolát, chinolinová antibiotika, amiodaron, kolchicin, některá antipsychotika či antagonisté H₂ receptorů) (53,94,97). Většina svalových potíží se ovšem při léčbě statiny u pacientů vyskytuje, aniž by měli zvýšenou hladinu CK v krvi, což prokázalo hned několik klinických studií (53).

Tabulka č. 2 Přehled doporučení, jak se zachovat při zvýšení hladiny kreatinkinázy při terapii statiny

Zvýšení hladiny kreatinkinázy během statinové terapie
Pokud je CK >10x norma, je nutno ukončit terapii, kontrolovat ledvinné funkce a hodnotu CK opakovaně měřit po dvou týdnech
Pokud je CK <10x norma, u pacienta nejsou přítomné svalové potíže, není nutné vysazovat terapii, další kontrola musí být provedena za 2-6 týdnů
Pokud je CK <10x norma, ale u pacienta jsou přítomné svalové potíže, je nutné přerušit léčbu, pravidelně kontrolovat CK; pokud dojde k normalizaci hladiny CK, lze opět nasadit statinovou terapii v nižší dávce
Pokud je CK <4x norma a u pacienta se vyskytují svalové obtíže, je nutné kontrolovat CK a přítomné symptomy. Pokud symptomy přetrvávají, je nutné přerušit léčbu a další kontrolu provést za 6 týdnů, zvážit výměnu za jiný statin nebo snížit dávku

Vysvětlivky: CK-kreatinkináza

4.7.6. Zvýšená hladina jaterních enzymů

Dalším důvodem non-adherence pacientů k léčbě je další nežádoucí účinek statinů, a to zvýšená hladina jaterních enzymů, k níž s největší pravděpodobností dochází z důvodu působení statinů na cytochromový hepatální systém a poškození transportních systémů pro žlučové kyseliny. Zvyšování jaterních testů, a to ALT, AST a GGT (alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a gamaglutamyltransferázy), je skupinovým efektem statinů, projevuje se často asymptomaticky. Tento účinek je závislý na dávce podávaného statinu a je reverzibilní. Elevace koncentrací jaterních enzymů je projevem jaterního onemocnění (hepatídy, která může vést až k hepatotoxicitě). Tento nežádoucí účinek se však projevil u méně než 2 % nemocných léčených statiny (98,99). Studie PPP (z angl. „Prospective Pravastatin Pooling“) (100) zjistila, že u 0,5 % nemocných došlo k pětinasobnému zvýšení hodnoty ALT a u 0,2 % se hladina ALT zvýšila 9krát. Případy, kdy došlo u nemocných užívajících statiny k závažnému poškození jater, jsou podle studií vzácné. (98) Pokud u pacientů užívajících statiny dojde k elevaci jaterních testů do trojnásobku normálních hodnot, je vhodné kontrolovat hodnoty jednou za 2-3 měsíce (minimálně 2x za rok) a léčba nemusí být ukončena (101). Léčba statiny by měla být přerušena v případě, že při opakovaném měření dochází ke zvýšení jaterních testů nad trojnásobek horní hranice referenčních hodnot. Normální hladina ALT se u mužů pohybuje v rozmezí 0,10-0,80 $\mu\text{kat/l}$ a u žen v rozmezí 0,10-0,60 $\mu\text{kat/l}$. Normální koncentrace AST bývá v rozmezí 0,10–0,85 $\mu\text{kat/l}$ u mužů a 0,10–0,60 $\mu\text{kat/l}$ u žen a GGT 0,10–0,85 $\mu\text{kat/l}$ u mužů a 0,10–0,70 $\mu\text{kat/l}$ u žen.

μkat/l. V případě, že po vysazení hypolipidemické léčby dojde ke snížení jaterních testů na původní hodnoty, lze opět zahájit terapii statinem. Je však vhodné zvolit jiný typ statinu a ve snížené dávce (98).

4.8. Časování statinů a vliv na non-adherenci

Předepisující lékaři svým pacientům obvykle doporučují užívání statinů v jedné denní dávce navečer (45), a to na základě fyziologických studií, které zjistily, že velká část biosyntézy cholesterolu probíhá v době nejnižšího příjmu stravy, a to mezi půlnocí a 6 hodinou ráno (102,103).

Statiny s dlouhým biologickým poločasem, mezi něž řadíme atorvastatin, pitavastatin a rosuvastatin (104), mohou být ovšem užívány kdykoli během dne, jak je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku (SPC, z angl. „Summary of Product Characteristics“) i v příbalové informaci, a jejich účinek na snížení hladiny LDL-cholesterolu je stále totožný (53). Užití statinů je nezávislé na příjmu potravy (50,40). U statinů s dlouhým biologickým poločasem je podstatné, aby pacient nezapomínal tato léčiva užívat a také aby statiny užíval v pravidelnou denní dobu. Proto by si měli zejména senioři sami vybrat dobu, kdy jim užívání léků bude nejvíce vyhovovat, a nebudou tak léky vynechávat. Studie prokázaly, že pokud byly inhibitory HMG-CoA reduktázy užívány večer, bylo u pacientů potvrzeno vyšší riziko opakovaného vynechání dávky (50).

Přehledová studie, která získávala data z databází PubMed, SCOPUS, Web of science a Embase zjistila, že krátkodobě působící statiny jsou nejvíce účinné, pokud je pacienti užívají večer (104). Mezi tyto statiny, které by pacienti měli užívat večer v jedné denní dávce, řadíme simvastatin, pravastatin, fluvastatin a lovastatin (41,53,80,105). Statiny s krátkým biologickým poločasem působí lépe v noci, protože v této době je nejvíce aktivní endogenní biosyntéza cholesterolu v játrech. Většina krátkodobě působících statinů má poločas rozpadu 6 hodin (104). Především večerní podávání simvastatinu prokázalo významně odlišnou účinnost ve srovnání s ranním užíváním (80). Jako důkaz byly provedeny farmakologické studie, jež dokázaly, že účinek simvastatinu na snížení LDL-cholesterolu může být lepší při jeho podání večer, než když je simvastatin užit v průběhu dne (53). Studie publikovaná Lundem T. M. a kol. zjistila, jak již bylo zmíněno, že adherence k večernímu užití simvastatinu je u pacientů nižší než při jeho užití ráno (106). U dlouhodobé medikace je z hlediska adherence pacientů výhodnější užívání simvastatinu ráno. Podle této studie by u nemocných užívajících spolu se simvastatinem i antihypertenziva bylo výhodné ranní podání fixní

kombinace statinu s antihypertenzivem v jedné tabletě. Adherence k dlouhodobé léčbě se zvyšuje se snižujícím se počtem užívaných léčiv (53).

4.9. Odlišnosti mezi inhibitory HMG-reduktázy

Statiny jsou nepostradatelné léky jak v primární, tak i v sekundární prevenci KVO a řadí se mezi jedny z nejužívanějších léčiv vůbec. V České republice je momentálně registrovaných 6 různých statinů – atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin a lovastatin. Lékaři nejčastěji předepisují atorvastatin, rosuvastatin a simvastatin. Ostatní statiny (lovastatin, pravastatin a fluvastatin) jsou předepisovány pouze ojediněle. Molekuly jednotlivých statinů mají i přes stejný mechanismus účinku různé fyzikálně-chemické vlastnosti a také mají rozdílnou farmakokinetiku, což má za následek rozdíly v účinnosti jednotlivých statinů, v jejich snášenlivosti i v lékových interakcích (51). Mají však i jednu zcela společnou vlastnost, a to inhibici enzymu HMG-koenzym A reduktázy (107).

4.9.1. Odlišnosti v chemických vlastnostech statinů

Statiny se od sebe odlišují i na základě svých chemických vlastností. Lze je rozdělit na hydrofilní a lipofilní, přičemž mezi lipofilní statiny řadíme atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin a pitavastatin, naopak rosuvastatin a pravastatin patří mezi hydrofilní statiny (108, 52,109). Lipofilní inhibitory HMG-CoA reduktázy se rychleji vstřebávají (109) a zároveň mají schopnost dobře prostupovat přes hematoencefalickou membránu, což u pacientů může např. ojediněle vyvolat insomnii (108). Lipofilní statiny jsou transportovány přes buněčné membrány převážně pasivní difuzí, zatímco rosuvastatin a pravastatin vyžadují aktivovaný transport prostřednictvím nosiče s organickým aniontovým přenašečem polypeptidu OATP1B1 (110). Podávání lipofilních molekul je vhodné se vyvarovat v případě výskytu svalových potíží (myalgií, rhabdomyolýz apod.) (105). V takovémto případě je vhodné zvolit hydrofilní statin, jako rosuvastatin či pravastatin (51). Hydrofilní statiny vykazují vyšší hepatoselektivitu, což znamená, že více působí v játrech, kde dochází k syntéze cholesterolu, a díky tomu se u rosuvastatinu a pravastatinu vyskytuje nejméně nežádoucích účinků (109).

4.9.2. Léčivo či proléčivo a další odlišnosti ve farmakokinetice

Simvastatin a lovastatin jsou proléčiva neboli látky, které jsou pacientovi podávány v neaktivní formě a po užití se musí metabolizovat na farmakologicky aktivní léčivo.

To v případě simvastatinu a lovastatinu, které jsou v neaktivní formě v podobě laktonu, znamená, že se v těle musí hydrolyzovat na aktivní hydroxykyselinu (105,22). Ostatní statiny jsou již aktivní látky ve formě hydroxykyseliny, které působí přímo. S výjimkou pravastatinu jsou všechny statiny výrazně vázány na plazmatické bílkoviny. Pravastatin se na bílkoviny váže pouze z 50 % (105). Jiné způsoby biotransformace a eliminace statinů byly již zmíněny v kapitole 4.6.1.1.2.

4.9.3. Podávání statinů v závislosti na potravě

Jak již bylo zmíněno dříve, většina statinů se užívá nezávisle na jídle. Lovastatin s okamžitým uvolňováním se ovšem od ostatních statinů liší tím, že by měl být podáván kvůli své zvýšené biologické dostupnosti vždy večer s jídlem. Naopak lovastatin s prodlouženým uvolňováním má sníženou biologickou dostupnost, tudíž není vhodné jeho podávání s potravou (51).

4.9.4. Častost užití statinů

Klasické statiny užívají pacienti obvykle jednou denně ráno. Oproti tomu lovastatin a fluvastatin s okamžitým uvolňováním je někdy nutné podat dvakrát za den, tedy ráno a večer (80). Pokud dochází ke snižování dávky statinů, např. z důvodu nežádoucích účinků, lze užívat statiny s dlouhodobým účinkem, jimiž jsou atorvastatin a rosuvastatin, i každý druhý den. Naopak statiny s krátkým biologickým poločasem (lovastatin, simvastatin a fluvastatin) musí být podávány denně (106). Vhodnost podávání některých statinů navečer již byla rozebírána v kapitole Časování statinů a vliv na non-adherenci (4.8.).

4.9.5. Rozdíly v účinnosti statinů

Statiny se mezi sebou významně liší ve své potenci snižování LDL-cholesterolu. Příčinou této odlišnosti je rozdílná koncentrace statinů v cílovém místě působení (na membránách endoplazmatického retikula jaterní buňky) a v čase působení. Pokud je nízká koncentrace těchto hypolipidemik na konci jejich dávkového intervalu, dochází k znovuoobnovení biosyntézy cholesterolu a snižuje se účinnost statinů (51,111). Nízce a středně intenzivní statiny snižují hladinu LDL-c o 30 % až 50 % a triglyceridy o 20 %. Vysoce potentní statiny snižují koncentraci LDL-c o více než 50 % a triglyceridy až o 40 % (54).

Mezi nejúčinnější statiny řadíme statiny s dlouhým biologickým poločasem, jimiž jsou atorvastatin a rosuvastatin (107,111). Tyto statiny mají nejvyšší schopnost snížit hladiny LDL-c. O něco slabší je simvastatin a pravastatin (80,108), které mají při dávce 20 mg schopnost snížit hladinu LDL-cholesterolu o 25-35 % (112). Nejméně potentní molekuly jsou fluvastatin a lovastatin. Bylo zjištěno, že i v maximální dávce jsou tyto slabé statiny méně účinné než nízké dávky vysoce potentních statinů. Za velmi účinnou hypolipidemickou terapii, s očekáváním snížení hladiny LDL-cholesterolu o 50 % a více, lze považovat podávání 40–80 mg atorvastatinu nebo 20-40 mg rosuvastatinu (80,107,108). Pokud budeme porovnávat účinek statinů na snížení hladiny triacylglycerolů, zjistíme, že při užití ekvivalentní dávky jednotlivých statinů je pokles hodnoty TAG u všech statinů obdobný. TAG bývají sníženy přibližně o jednu pětinu. Statiny, kromě atorvastatinu, mají schopnost také pozitivně ovlivnit hladinu HDL-cholesterolu (107). Hodnota HDL-cholesterolu by u žen měla být vyšší než 1,2 mmol/l a u mužů nad 1 mmol/l (113). Přibližně 5 až 10 procentní zvýšení hladiny HDL-cholesterolu je pozorováno při užívání rosuvastatinu. Ostatní statiny zvyšují HDL-cholesterol méně (107).

V sekundární prevenci KVO a kardiovaskulárních příhod byl v publikovaných studiích nejúčinnější atorvastatin, v primární prevenci se účinnost statinů v snižování úmrtnosti a počtu kardiovaskulárních příhod významně nelišila. Tato zjištění přinesly analýzy, které sledovaly 199 721 účastníků v 92 placebem kontrolovaných studiích. Studie srovnávaly atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin a rosuvastatin u pacientů s přítomným KVO nebo u pacientů s vyšším rizikem rozvoje tohoto onemocnění (114).

Tabulka č. 3 Farmakoekvivalentní a maximální dávky statinů

Farmakoekvivalentní dávky statinů a dávky maximální							
Statin/dávky (mg)	rosuvastatin	atorvastatin	simvastatin	fluvastatin	pravastatin	lovastatin	pitavastatin
Farmakoekvivalentní	5	10	40	80	není ekvivalentní	80	2
Maximální	40	80	80	80	40	80	4

5. PRAKTICKÁ ČÁST

5.1. Metodika

Pro účely této diplomové práce byla data získávána v rámci projektu START/MED/093 pod názvem „Racionální geriatrická farmakoterapie, lékové chyby a dostupnost klinicko-farmaceutických služeb v dlouhodobé péči“ (reg. no. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016935). Hlavním cílem projektu START/MED/093 byla snaha o popsání současné situace týkající se racionálního užití farmakoterapie u seniorů v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče (tj. v léčebnách pro dlouhodobě nemocné – LDNs) a popsání možností zavedení služeb klinických farmaceutů v těchto zdravotnických zařízeních. K tomuto účelu byly vytvořeny 3 dotazníky pro vyšetření pacientů, personálu i potřeby klinicko-farmaceutických služeb. V této diplomové práci jsou zpracovávána pouze data z komplexního geriatrického vyšetření pacientů. Data projektu START byla sesbírána v letech 2021-2024 (jaro) a analýzy dat v současné době neustále pokračují.

Do sběru dat byly zapojeny 4 evropské země: Česká republika, Chorvatsko, Slovensko a Bulharsko. Projekt byl realizován v období od roku 2021 do roku 2024. Sběr dat probíhal v každé zemi vždy v minimálně 3 regionálně odlišných zdravotnických zařízeních a alespoň u 200 nemocných podle výpočtů statistické síly souboru. Podle velikosti vybraných LDNs v dané zemi mohlo být zařazeno i více regionálně odlišných zdravotnických zařízení. V těchto zařízeních byli vyšetřeni všichni pacienti ve věku 65 let a více, kteří odpovídali zařazovacím kritériím a nebyli vyloučeni z důvodu vylučovacích kritérií. Z výzkumu byli vynecháni dle podmínek studie pacienti, kteří vyžadovali intenzivní, emergentní nebo paliativní péči a také pacienti, kteří trpěli těžkým postižením zraku, řeči, sluchu nebo těžkou formou demence a nemohli relevantně odpovídat na dotazy výzkumníků. Zařazení do studie byli pouze pacienti poučení o studii, kteří podepsali informovaný souhlas pacienta s účastí ve výzkumu. Kromě seniorů byly dalšími účastníky hodnocení zdravotní sestry, pro které byl vytvořen samostatný dotazník, týkající se v obecné rovině racionálního podávání léků v daném zdravotnickém zařízení. Také zdravotní sestry, účastníci se studie, byly poučeny o průběhu a cílech studie a účastnily se výzkumu pouze v případě, že dobrovolně souhlasily s účastí ve studii a podepsaly informovaný souhlas. Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy. Výzkum byl realizován v souladu se všemi ustanoveními

Evropské směrnice o ochraně osobních údajů (GDPR) a všechny sbírané, zaznamenané a archivované údaje byly plně anonymizovány.

Prospektivní průřezové studie se zúčastnilo celkem 876 seniorů ve věku 65 let a více. V každé LDN byla sesbírána data přibližně od 70-75 pacientů, v souborech jednotlivých zemí se jednalo o 225 pacientů z ČR, 200 z Bulharska, 225 ze Slovenska a 226 seniorů z Chorvatska. V ČR byl výzkum prováděn v léčebnách pro dlouhodobě nemocné, a to ve třech různých regionech, konkrétně v Praze, Brně a Chrudimi. Studie se účastnili geriatrickí pacienti, kteří dosáhli věku 65 let a více, podepsali informovaný souhlas pacienta a byli ochotní se studie zúčastnit.

Všechna data byla získávána pomocí dotazníku, který byl přeložen (formou zpětného překladu a ověření) do národního jazyka a validován na malém souboru do 30 účastníků. Jednalo se o standardizovaný dotazník interRAI-LTCF, s jehož pomocí bylo výzkumníkům umožněno provést validované a standardizované vyšetření geriatrických pacientů v dlouhodobé ošetrovatelské péči. Nástroj interRAI-LTCF zahrnuje přes 350 charakteristik klientů dlouhodobých ošetrovatelských služeb, které obsahují charakteristiky sociodemografické, funkční a jiné klinické charakteristiky, i údaje týkající se užívaného lékového režimu a dalších poskytovaných služeb.

Informace potřebné pro správné vyplnění rozsáhlého dotazníku byly získávány různými způsoby, a to rozhovorem s geriatrickým pacientem a rozhovorem se zdravotní sestrou, některé informace byly zjišťovány i ze zdravotní dokumentace pacienta. Účast ve studii byla anonymní a všechny získané informace o pacientech byly zaznamenány do dotazníku i databáze anonymně, pouze pod pořadovým číslem pacienta, aby pacient nemohl být podle dostupných informací v dotazníku identifikován.

Vlastní dotazník byl rozčleněn do několika sekcí. Sociodemografická část se zaměřovala na věk, pohlaví, rodinný stav pacienta a důvod vyšetření. Následovaly oddíly týkající se příjmové anamnézy, funkční závislosti pacienta, kognitivních funkcí pacienta (např. schopnosti pacienta rozhodovat se v běžných situacích, hodnocení krátkodobé, dlouhodobé a situační paměti, zda je pacient schopen plnit jednoduché úkoly atd.). Kognitivní funkce pacientů byly hodnocené s pomocí škály CPS (115) (z angl. „Cognitive Performance Scale“). Dle výsledků této škály byly pacienti rozřazeni do kategorií CPS=0 (neporušené kognitivní funkce), CPS=1-2 (nutný dohled až minimálně narušené kognitivní funkce), CPS=3-4 (středně porušené kognitivní funkce) a CPS=5-6 (vážně až velmi těžce narušené kognitivní funkce). Podle hodnocení funkční závislosti

pacientů na pomoci personálu při osobní hygieně, užívání toalety, přijímání potravy, oblékání a při pohybu uvnitř nebo venku byli pacienti rozděleni do několika skupin podle škály ADL (z angl. „Activities of Daily Living“) (116) neboli škály závislosti při aktivitách denního života. Dle výsledků této škály bylo možné rozlišit (1) nezávislé pacienty (výsledek ADL škály=0) na pomoci druhé osoby, (2) pacienty, kteří potřebují dozor nebo minimální asistenci (ADL =1), (3) pacienty, u nichž je nutná významná dopomoc v některé z ADL činností (ADL= 2-4) a (4) pacienty zcela závislé na pomoci druhých (ALD=5-6).

Následovala sekce hodnotící komunikaci, vyjadřování a porozumění, zrakové a sluchové schopnosti, případně jaké kompenzační pomůcky pacient používal ke korekci zrakových a sluchových vad. Dále se hodnotila nálada, chování a psychosociální pohoda pacienta, a to formou standardizované geriatrické škály DRS (z angl. „Depression Rating Scale“) (117). Pokud DRS nabývala hodnoty 0, jednalo je o pacienty beze změn nálady, pokud nabývala hodnot 1-2, jednalo se o seniory s klinicky nevýznamnými změnami nálady. Pokud však DRS nabývala hodnot 3-4, pacienti byli zařazeni do skupiny nemocných s mírnou depresí a při hodnotách 5 a více do skupiny pacientů se středně těžkou až těžkou deprese. K hodnocení DRS byla použita specifická sekce standardizovaného dotazníku k hodnocení nálady, která zahrnovala hodnocení následujících oblastí:

- 1) Vyjadřování negativních prohlášení
- 2) Trvalý hněv na sebe a/nebo ostatní
- 3) Nereálné projevy (včetně neverbálních)
- 4) Opakující se stížnosti na zdraví
- 5) Opakující se úzkosti nebo obavy, které nesouvisí se zdravím
- 6) Smutný, bolestivý, znepokojený výraz ve tváři
- 7) Pláč, slzení

Součástí analýz bylo také zhodnocení stupně seniorské křehkosti. K hodnocení byla použita škála CFS (z angl. „Clinical Frailty Scale“) (118), která uvádí 8 stupňů seniorské křehkosti, podle které pacienti skórování stupněm 1 jsou „velmi zdatní“, stupněm 2 „dobří“, stupněm 3 „zvládají zátěž dobře“, pacienti se stupněm 4 jsou označováni za seniory „zranitelné“, se stupněm 5 jsou označováni jako „mírně křehcí“, při stupni 6 jako „středně křehcí“, se stupněm 7 jako „vážně křehcí“, a se stupněm 8 „velmi vážně křehcí“.

Dotazník se také zaměřoval na analýzu aktivit a zájmů pacientů a to, kolik času těmto činnostem pacienti v LDN věnují. V dalších částech dotazníku byla sledována inkontinence a to, zda pacient používá inkontinenční pomůcky (katetr, kondomový katetr a jiné). O něco rozsáhlejší byla sekce týkající se současných a minulých onemocnění. Obsahovala výčet onemocnění pohybového aparátu, neurologická, plicní, kardiální, psychiatrická, infekční a jiná onemocnění. Ke každé nemoci bylo nutno uvést, zda je přítomna či nepřítomna, léčena nebo neléčena, popřípadě pouze monitorována a zda patří nebo nepatří mezi klíčové diagnózy. Jednotlivá onemocnění byla poté detailněji hodnocena v dalším dotazníku, který se zabýval i laboratorními výsledky pacientů. V další části, jejímž cílem bylo posoudit zdraví a celkovou zdravotní kondici pacientů. Byla posuzována četnost pádů, rovnováha a závratě a to, zda pacient trpí srdečními, plicními, gastrointestinálními, psychickými, spánkovými, či jinými obtížemi (např. periferní edémy, únavou, hematomy, urogenitálními nebo gastrointestinálními potížemi nebo krvácením atd.). Též bylo vyšetřováno, zda pacient kouří nebo požívá alkohol. Celá sekce byla věnována vyšetření bolesti, jaký je charakter této bolesti, místo výskytu, to s jakou frekvencí se objevuje, jak je intenzivní a jak pacient vnímá léčbu bolesti. Hodnocen byl také subjektivní a objektivní zdravotní stav (v druhém případě se jednalo o zhodnocení zdravotnickým personálem). Následně byl posuzován nutriční stav pacienta, výška, hmotnost, úbytek váhy za posledních 30 dní, zda byl pacient v posledních třech dnech dehydratovaný, denní příjem tekutin a způsob příjmu potravy. Sledoval se také BMI (body mass index) vypočtený z tělesné váhy a výšky, stav chrupu ústní dutiny, přítomnost orálních potíží, problémy s polykáním, stav kůže, přítomnost či nepřítomnost dekubitů, řezné a tržné rány, kladívkové prsty apod.

Sekce „užívané léky“ se zaměřovala na lékové alergie, počet všech užívaných léčiv a počet všech přírodních léčiv, zda lékař v posledních 14 dnech změnil pacientovi medikaci a jestli pacient v současnosti nebo v minulosti užíval konopí, a pokud ano, zda bylo užito pro léčebné účely. Přehled, účinná látka, dávkování, síla, léková forma, pravidelnost užití, a ATC kód (z angl. „Anatomical Therapeutic Chemical Classification System“) všech léčiv užívaných pacientem byl zaznamenáván do části dotazníku s názvem „Medications“. Rovněž se získávaly informace o léčebných procedurách, jež pacient podstupoval, jimiž byly např. očkování proti chřipce a proti pneumokokové infekci, chemoterapie, dialýza, kyslíková terapie, transfúze, umělá plicní ventilace aj. Získávala se i data o využívání možností účasti pacienta na fyzické, respirační, pracovní a rekreační terapii, logopedii nebo psychoterapii. Dále bylo v dotazníku zaznamenáno, jak často byl pacient během posledních 14 dnů vyšetřen lékařem a zdravotní sestrou, zda v poledních 14 dnech proběhla změna léčby, zdali je nutné, aby byly u pacienta

využívány omezovací prostředky a pomůcky, jestli v posledních 90 dnech byl nucen navštívit pohotovost nebo podstoupil chirurgický zákrok. Hodnotila se i svéprávnost pacienta, potenciál k propuštění a předpokládaná doba setrvání pacienta v LDN. Poslední dvě sekce dotazníku se týkaly údajů o laboratorních vyšetřeních pacienta.

Jak již bylo zmíněno dříve, součástí komplexního dotazníku byla sekce, která se detailněji zabývala onemocněními a diagnózami. U každého onemocnění bylo nutné správně posoudit jeho fázi, případně i typ či četnost výskytu obtíží. Kromě onemocnění byly v dotazníku hodnoceny i zdravotní potíže vyskytující se v posledních 7 dnech, např. pocení, podrážděnost, bolest hlavy, svalů a kloubů, euforie, sedace a další. Rovněž se zde shromažďovaly dostupné laboratorní hodnoty. U všech pacientů měl být analyzován kreatinin a clearance kreatininu. U pacientů s DM se získávaly hodnoty hladiny glukózy nalačno, glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a postprandiální glukózy (PPG). U uživatelů warfarinu se analyzovala hodnota INR.

Pacienti byli v rámci projektu rozděleni na pacienty, kteří spadají do skupin nemocných v primární, sekundární nebo terciální prevenci KVO onemocnění (28,95). Rozdělení nemocných podle typu prevence je detailně vysvětleno v tabulce č. 4. Dále byli nemocní rozděleni dle stupně KVS rizika (119) na pacienty s nízkým, středně vysokým, vysokým a velmi vysokým KVS rizikem. Toto rozdělení je podrobně znázorněno v tabulce č. 5. Pokud pacient spadal do více skupin, byl zařazen do skupiny s vyšším rizikem.

Tabulka č. 4 Rozdělení pacientů podle typu prevence

Uživatelé statinů podle typu prevence aterosklerózy	
Pacient v primární prevenci	Pacient s jedním významným rizikovým faktorem (pozn. v naší databázi se jednalo o věk nad 65 let. Tento rizikový faktor splnili všichni pacienti zařazení do studie. Všichni senioři, kteří nesplnili podmínku pro zařazení do skupin sekundární či terciální prevence, splňovali podmínku pro zařazení do této skupiny primární prevence)
Pacient v sekundární prevenci	Pacient ve věku 65 let a více s přítomným minimálně jedním rizikovým faktorem (kouření, alkohol, hypertenze, dyslipidémie, chronická renální insuficience, DM 1. typu, DM 2. typu, BMI>30)
Pacient v terciální prevenci	Pacient s již přítomným alespoň jedním aterosklerotickým KVO (léčeným či neléčeným), mezi které patří ICHS, IM, ateroskleróza, srdeční selhání, ICHDK, CMP

Vysvětlivky: KVO=kardiovaskulární onemocnění; RF=rizikový faktor; DM=diabetes mellitus; BMI=Body Mass Index; ICHS=ischemická choroba srdeční; IM=infarkt myokardu; CHSS=chronické srdeční selhání; ICHDK=ischemická choroba dolních končetin; CMP=cévní mozková příhoda

Tabulka č. 5 Rozdělení pacientů podle stupně kardiovaskulárního rizika

Stupně kardiovaskulárního rizika	
Nízké riziko	Pacienti nemají žádný RF (alkohol, hypertenzi, dyslipidémii, DM 1. a 2. typu, chronickou renální insuficienci, BMI>30) ani KVO
Středně vysoké riziko	Věk 65 a více let a alespoň 1 rizikový faktor (BMI>30, hypertenze, kouření, alkohol)
Vysoké riziko	Pacienti s diabetem mellitem a minimálně 2 rizikovými faktory (kouření, BMI>30, alkohol, hypertenze)
	Pacienti s chronickým renálním selháním (stupeň 2 nebo 3)
	Pacienti s dyslipidémií a alespoň 1 RF (BMI>30, hypertenze, kouření, alkohol)
Velmi vysoké riziko	Pacienti s přítomným DM a současně alespoň 1 komplikací (diabetická neuropatie, diabetická retinopatie, diabetická nefropatie)
	Pacienti s ischemickou cévní mozkovou příhodou
	Pacienti s chronickým selháním ledvin (4. nebo 5. stádium)
	Pacienti s DM 1. typu nebo DM 2. typu a s alespoň 3 velkými rizikovými faktory (kouření, nadměrný alkohol, BMI>30, dyslipidémie a hypertenze)
	Pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin
	Pacienti s ischemickou chorobou srdeční
	Pacienti po infarktu myokardu
	Pacienti s aterosklerózou
	Pacienti s cévní mozkovou příhodou

Vysvětlivky: RF=rizikový faktor; KVO=kardiovaskulární onemocnění; BMI=Body Mass Index; DM=diabetes mellitus

Numerické proměnné byly v této diplomové práci popsány průměrem a směrodatnou odchylkou (SD) a kategoriální proměnné absolutními a relativními (procentuálními) četnostmi. Průměrný věk pacientů se mezi zeměmi porovnal analýzou variance. Rozdělení kategoriálních proměnných se analyzovalo chí-kvadrát testem, nebo Fisherovým testem (pokud alespoň jedna očekávaná četnost byla menší než 5). Statistická analýza byla provedena pomocí R-software, verze 4.3.2. Výsledky analýz jsou prezentovány ve formě tabulek a grafů. Procenta byla vypočtena z nechybějících pozorování. Pokud údaje pro danou zemi chyběly, nebo pokud chybějících hodnot bylo více než 40 %, jsou tyto údaje v tabulce označeny zkratkou NA (not available).

V případě této diplomové práce se jedná o pilotní analýzu dat a data budou ještě dále čištěna a případně doplňována. Výsledky analýzy budou základem pro další testování hypotéz pro případné publikace výsledků.

Limity a silné stránky studie

Mezi hlavní limity studie patří skutečnost, že ne všechna data byla dostupná. Zejména laboratorní hodnoty nebylo možno nezřídka vyplnit, protože o nich zařízení nevedla žádné informace a také nebyly vždy dostupné informace o stupni renálního selhávání u pacientů. Údaje o užívané medikaci byly zadávány zejména ze zdravotní dokumentace a ve spolupráci se sestrami, jelikož si pacienti-senioři užívané léky zpravidla nepamatovali. Stejně tak veškeré objektivní informace o léčích a diagnózách byly získávány zpravidla ze zdravotnické dokumentace. Dalším limitem studie bylo, že soubor vyšetřených pacientů nebyl reprezentativní pro celou národní populaci seniorů v LDNs, jelikož sběr dat probíhal pouze ve třech LDNs. Přesto vyšetření v různých regionálně odlišných zařízeních (v každém státě minimálně ve třech) zvýšila výpovědní hodnotu studie.

K silným stránkám hodnocení patří skutečnost, že bylo založeno na standardizovaném a validizovaném geriatrickém vyšetření pacientů, vyvinutém mezinárodní společností interRAI. K silným stránkám taktéž patří multicentrický sběr, zacvičení výzkumného personálu ve sběru dat a příprava národních verzí dotazníků (zpětným překladem), které byly před užitím na národním úrovni na menším souboru (30 pacientů) validovány. K silným stránkám studie patří také skutečnost, že se ve všech zemích podařilo dosáhnout vyšetření souboru minimálně 200 nemocných, který byl požadován pro zajištění statistické síly a validity studie. Výzkumná šetření v zařízeních LDN jsou velmi složitá, a proto úspěchem této studie je i vyšetření souboru více než 800 pacientů v dlouhodobé ošetrovatelské péči ve 4 zemích.

5.2. Výsledky

Celkem se projektu START/MED/093 zúčastnilo 876 pacientů ze 4 evropských zemí, a to z České republiky, Chorvatska, Bulharska a Slovenska. V České republice a na Slovensku soubor obsahoval 225 pacientů, v Chorvatsku 226 pacientů a v Bulharsku 200 pacientů. Všichni senioři účastníci se studie pocházeli z minimálně třech zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče ze 3 různých regionů dané země.

5.2.1 Sociodemografické charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru

Tabulka č. 6 znázorňuje sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru. Pacienti byli podle věku rozděleni do tří kategorií, a to do kategorie 65-74 let, 75-84 let a 85 let a více. Nejvíce zastoupenou věkovou skupinou byla v celkovém souboru věková kategorie 75-84 let. V této kategorii se nacházelo 43,4 % pacientů. Druhou nejčastěji zastoupenou věkovou kategorií byla skupina pacientů ve věku 85 let a více, kterou zastupovalo 33,1 % pacientů. Nejméně častou byla kategorie 65-74 let (23,5 % pacientů).

Průměrný věk v celém souboru pacientů byl 80,5 let +/- 7,7 SD (směrodatná odchylka). Průměrný věk vyšetřených nemocných byl nejnižší v Bulharsku, 77,4 let +/-8,1 let (SD) a nejvyšší v Chorvatsku (82,5 let +/- 6,2 (SD)). Z tabulky č. 6. také vyplývá, že v souboru pacientů byly ve všech státech častěji zastoupeny ženy než muži. Žen bylo v celkovém souboru 71,4 % a mužů 28,6 %; ve všech sledovaných zemích ženy tvořily přibližně 2/3 hodnocených pacientů. Další sledovanou sociodemografickou charakteristikou byl rodinný stav. V ČR, Chorvatsku a na Slovensku bylo nejvíce pacientů ovdovělých (62,5 %), v bulharských datech nebyly tyto informace známé.

Tabulka č. 6 Sociodemografické charakteristiky seniorů ve sledovaném souboru

	Celkový soubor n=876		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		P- hodnota
Věk											
průměr (SD)	80,5 (7,7)		80,1 (7,9)		82,5 (6,2)		81,9 (7,7)		77,4 (8,1)		<0,001
Věková struktura											
65-74	206	(23,5 %)	57	(25,3 %)	23	(10,2 %)	40	(17,8 %)	86	(43,0 %)	<0,001
75-84	380	(43,4 %)	103	(45,8 %)	112	(49,6 %)	93	(41,3 %)	72	(36,0 %)	
85+	290	(33,1 %)	65	(28,9 %)	91	(40,3 %)	92	(40,9 %)	42	(21,0 %)	
Pohlaví											
ženy	625	(71,4 %)	150	(66,7 %)	173	(76,5 %)	159	(71,0 %)	143	(71,5 %)	0,143
muži	250	(28,6 %)	75	(33,3 %)	53	(23,5 %)	65	(29,0 %)	57	(28,5 %)	
Rodinný stav											
svobodný/á	53	(7,9 %)	8	(3,6 %)	19	(8,4 %)	26	(11,6 %)	NA	NA	<0,001
ženatý/vdaná	117	(17,3 %)	70	(31,1 %)	27	(11,9 %)	20	(8,9 %)	NA	NA	
partnerství	8	(1,2 %)	8	(3,6 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	NA	NA	
ovdovělý/á	422	(62,5 %)	105	(46,7 %)	163	(72,1 %)	154	(68,8 %)	NA	NA	
odloučený/á	10	(1,5 %)	7	(3,1 %)	3	(1,3 %)	0	(0,0 %)	NA	NA	
rozvedený/á	65	(9,6 %)	27	(12,0 %)	14	(6,2 %)	24	(10,7 %)	NA	NA	

Vysvětlivky: NA=not available

5.2.2. Klinické charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru

V tabulce č. 7a jsou znázorněna hlavní kardiovaskulární onemocnění (KVO), která byla zjištěna u pacientů v naší studii START. Mezi nejčastější KVO patřila arteriální hypertenze, s výskytem u 77,5 % seniorů, následována ischemickou chorobou srdeční (27,4 %) a dyslipidemií (26,7 %). Ke státům s nejvyšším zastoupením arteriální hypertenze patřilo ve sledovaném souboru Chorvatsko (81,9 %), dále Česká republika (78,2 %) a Slovensko (76,9 %). Zemí s nejnižším výskytem arteriální hypertenze bylo Bulharsko (72,5 % pacientů). Ischemickou chorobou srdeční trpělo 37,8 % pacientů ze Slovenska, 28,0 % pacientů z ČR, 25,0 % pacientů z Bulharska a 18,6 % pacientů z Chorvatska. Procentuální zastoupení pacientů s diagnózou dyslipidémie bylo vyrovnané mezi soubory v České republice (36,9 %) a Chorvatsku (36,3 %) a významně nižší v souborech pacientů hodnocených na Slovensku (24,0 %) a v Bulharsku (7,5 %).

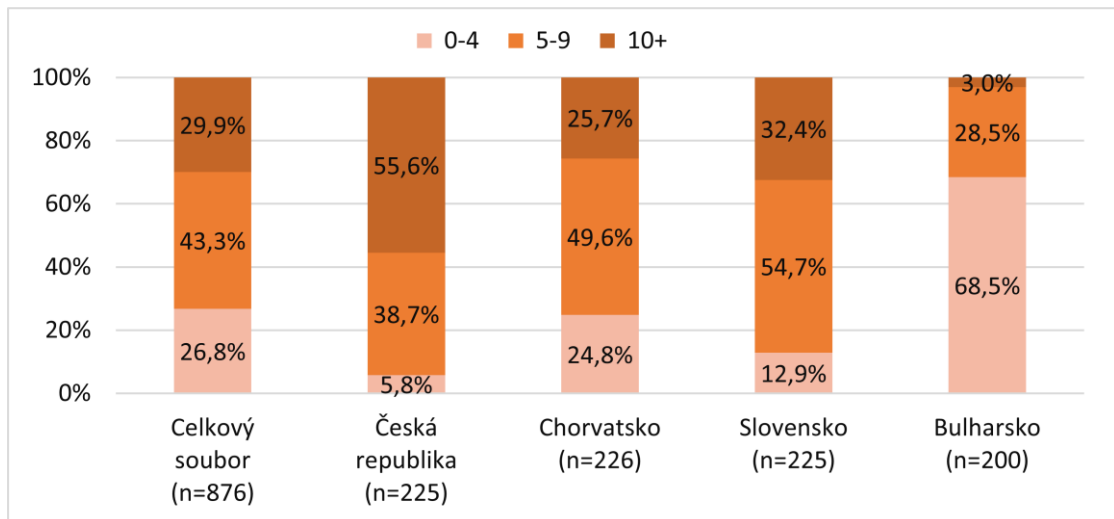
V této tabulce je také uvedena prevalence a výskyt polyfarmakoterapie a hyperpolyfarmakoterapie. Analýzy ukázaly, že 73,2 % pacientů užívalo 5 a více léků, 10 a více léků užívalo 29,9 % nemocných. V grafu č. 1 jsou pacienti rozděleni do skupin užívajících méně než 4 léky, 5-9 léků a 10 a více léků. Z analýz je zřejmé, že nejvíce pacientů (43,3 %) užívalo 5-9 léků. Mezi jednotlivými státy byly však v množství užívaných léků významné rozdíly. V České republice nejvíce pacientů užívalo 10 a více léků, a to 55,6 %. 38,7 % seniorů užívalo 5-9 léků. V Chorvatsku 49,6 % sledovaných pacientů užívalo 5-9 léků, s velkým odstupem následovalo 25,7 % pacientů léčených 10 a více léky. Na Slovensku, stejně jako v Chorvatsku, nejvíce pacientů užívalo 5-9 léčiv (54,7%) a více než 30 % pacientů bylo léčeno 10 a více léky. Pouze v Bulharsku byla nejpočetnější skupina pacientů užívající méně než 5 léků. Do této skupiny patřilo 68,5 % ze všech pacientů a pouze 3,0 % ze sledovaného souboru užívala 10 a více léků.

4 a více onemocnění postihovalo v celkovém souboru 69 % nemocných a 6 a více onemocnění bylo přítomno u 29,9 % seniorů. V počtu pacientů s 6 a více onemocněními dominovala Česká republika (72,4 %), naopak v Bulharsku byli nemocní s tímto počtem onemocnění zastoupeni nejméně (17,5 %).

Tabulka č. 7a Klinické charakteristiky – výskyt polyfarmakoterapie, polymorbidity a zastoupení vybraných kardiovaskulárních onemocnění

	Celkový soubor n=876		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		p- hodnota
Polyfarmakoterapie											
5+ léků	641	(73,2 %)	212	(94,3 %)	170	(75,3 %)	196	(87,1 %)	63	(31,5 %)	<0,001
10+ léků	262	(29,9 %)	125	(55,6 %)	58	(25,7 %)	73	(32,4 %)	6	(3,0 %)	<0,001
Polymorbidita											
4+ onemocnění	596	(69,0 %)	204	(90,6 %)	176	(81,1 %)	157	(70,7 %)	59	(29,5 %)	<0,001
6+ onemocnění	413	(47,8 %)	163	(72,4 %)	116	(53,5 %)	99	(44,6 %)	35	(17,5 %)	<0,001
Kardiovaskulární onemocnění											
Hypertenze	679	(77,5 %)	176	(78,2 %)	185	(81,9 %)	173	(76,9 %)	145	(72,5 %)	0,142
Ischemická choroba srdeční	240	(27,4 %)	63	(28,0 %)	42	(18,6 %)	85	(37,8 %)	50	(25,0 %)	<0,001
Srdeční selhání	128	(14,6 %)	47	(20,9 %)	17	(7,5 %)	26	(11,6 %)	38	(19,0 %)	<0,001
Ateroskleróza v osobní anamnéze	83	(9,5 %)	22	(9,8 %)	27	(11,9 %)	18	(8,0 %)	16	(8,0 %)	0,438
Prodělaná cévní mozková příhoda	140	(16,0 %)	31	(13,8 %)	38	(16,8 %)	30	(13,3 %)	41	(20,5 %)	0,161
Ischemická choroba dolních končetin	47	(5,4 %)	30	(13,3 %)	8	(3,5 %)	7	(3,1 %)	2	(1,0 %)	<0,001
AV-blokáda	39	(4,5 %)	23	(10,2 %)	8	(3,5 %)	7	(3,1 %)	1	(0,5 %)	<0,001
Hluboká žilní trombóza	29	(3,3 %)	4	(1,8 %)	12	(5,3 %)	7	(3,1 %)	6	(3,0 %)	0,207
Prodělaný infarkt myokardu	75	(8,6 %)	23	(10,2 %)	22	(9,7 %)	19	(8,4 %)	11	(5,5 %)	0,309
Tranzitorní ischemická ataka	8	(0,9 %)	4	(1,8 %)	2	(0,9 %)	0	(0,0 %)	2	(1,0 %)	0,257
Jiný typ arytmie	153	(17,5 %)	35	(15,6 %)	64	(28,3 %)	43	(19,3 %)	11	(5,5 %)	<0,001

Poznámka: Procenta vypočtena z nechybějících údajů (počet chybějících údajů ≤ 4 %)



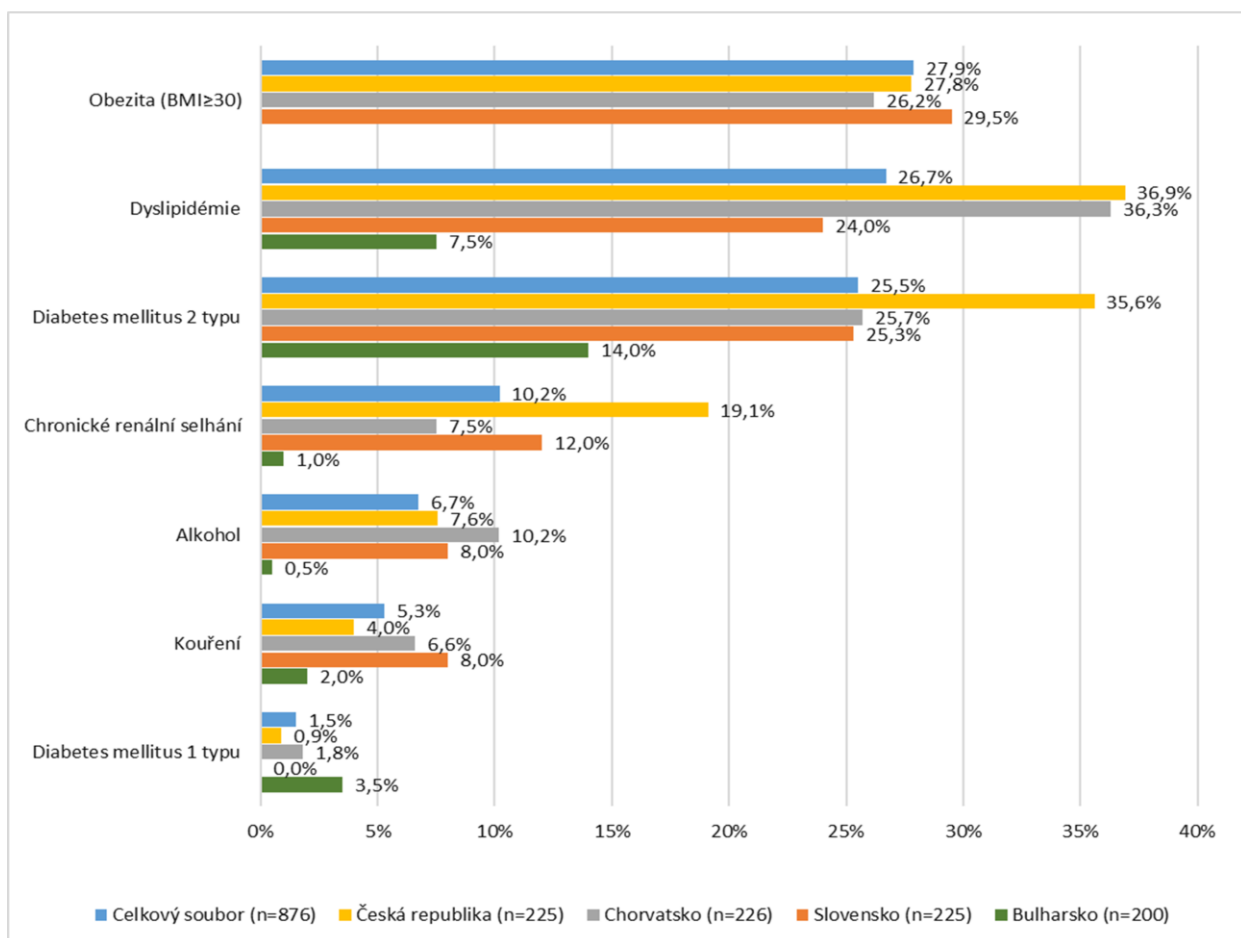
Graf č. 1 Prevalence počtu užívaných léků

Kromě vybraných KVS onemocnění jsme hodnotili i prevalenci rizikových faktorů KVS onemocnění. Mezi hodnocené rizikové faktory (kromě KVS onemocnění) patřily kouření, alkohol, obezita, diabetes mellitus 1. a 2. stupně, dyslipidémie a chronické renální selhání. V celkového souboru kouřilo 5,3 % pacientů a alkohol užívalo v různé míře 6,7 % pacientů. Nejméně kuřáků bylo v bulharských zařízeních s ošetrovatelskou službou (2 %) a nejvíce na Slovensku (8 %). Alkohol v jakékoliv míře byl nejvíce užíván pacienty v Chorvatsku (10,2 %) a nejméně v Bulharsku (0,5 %). Údaj o obezitě jsme zjistili pomocí BMI (body mass indexu) vypočítaného z tělesné váhy a výšky pacientů, přičemž obezita je definovaná jako BMI vyšší než 30. Obezitou trpělo v našem souboru 27,9 % pacientů. V ČR se jednalo o 27,8 % pacientů, v chorvatském souboru o 26,2 % a ve slovenském o 29,5 % nemocných. Údaje o BMI nebyly v Bulharsku známy. Dyslipidémie byla přítomna u 26,7 % seniorů z celého souboru, přičemž nejvyšší výskyt byl v ČR, a to u 36,9 % nemocných, dále v Chorvatsku (36,3 %), na Slovensku (24 %) a nejméně v Bulharsku (7,5 %). U 27 % pacientů v celkovém souboru se vyskytoval diabetes mellitus buď 1. typu nebo 2. typu. Diabetiků 1. typu bylo celkově ve všech zemích 1,5 %. Diabetem 2. typu trpělo 25,5 % všech nemocných ve sledovaném souboru. Chronické renální selhání bylo přítomno u 10,2 % všech pacientů, nejvyšší zastoupení pacientů s renálním selháváním bylo zjištěno v českých zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění jsou podrobně uvedeny v tabulce č. 7b a graficky znázorněny v grafu č. 2.

Tabulka č. 7b Klinické charakteristiky – výskyt rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění

	Celkový soubor n=876	Česká republika n=225	Chorvatsko n=226	Slovensko n=225	Bulharsko n=200	p- hodnota
Další onemocnění související s KVS rizikem						
Dyslipidémie	234 (26,7 %)	83 (36,9 %)	82 (36,3 %)	54 (24,0 %)	15 (7,5 %)	<0,001
Diabetes mellitus 2. typu	223 (25,5 %)	80 (35,6 %)	58 (25,7 %)	57 (25,3 %)	28 (14,0 %)	<0,001
Chronické renální selhání	89 (10,2 %)	43 (19,1 %)	17 (7,5 %)	27 (12,0 %)	2 (1,0 %)	<0,001
Diabetes mellitus 1. typu	13 (1,5 %)	2 (0,9 %)	4 (1,8 %)	0 (0,0 %)	7 (3,5 %)	0,017
Faktory životního stylu související s KVS rizikem						
Obezita (BMI≥30)	167 (27,9 %)	60 (27,8 %)	45 (26,2 %)	62 (29,5 %)	NA NA	0,766
Alkohol	59 (6,7 %)	17 (7,6 %)	23 (10,2 %)	18 (8,0 %)	1 (0,5 %)	0,001
Kouření	46 (5,3 %)	9 (4,0 %)	15 (6,6 %)	18 (8,0 %)	4 (2,0 %)	0,026

Procenta vypočtena z nechybějících údajů (počet chybějících údajů: BMI 4 % ČR, 24 % Chorvatsko, 7 % SK); NA=not available



Graf č. 2 Výskyt rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění

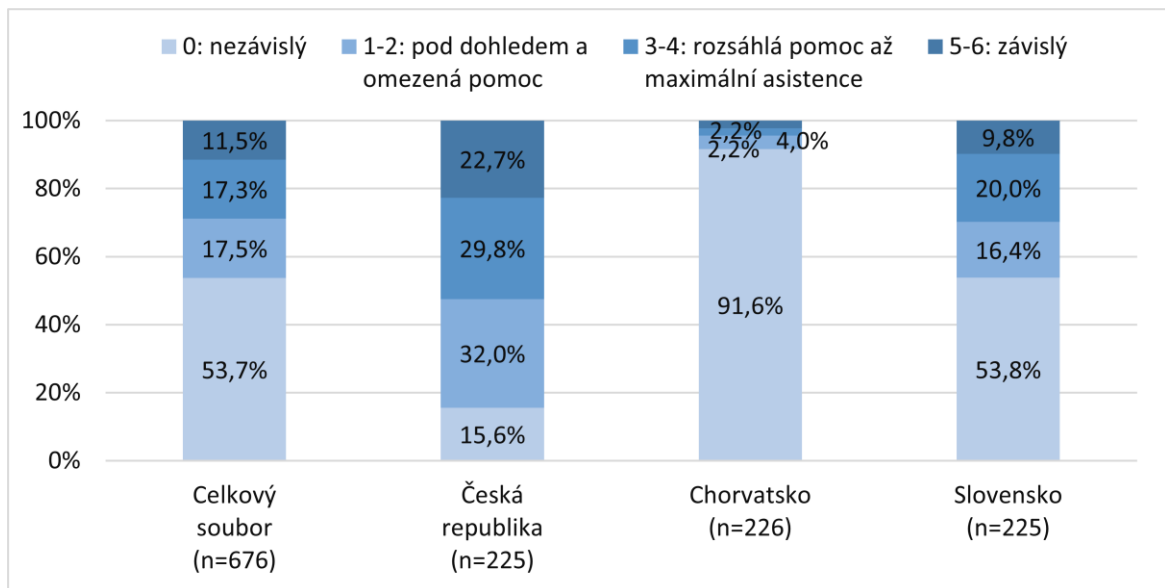
5.2.3. Funkční charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru

V rámci analýz jsme také vyhodnocovali funkční stav seniorů a stupeň jejich závislosti, tzv. ADL neboli „aktivitách denního života“ (viz Metodika práce). U této škály se jedná o závislost na pomoci personálu léčeben pro dlouhodobě nemocné při osobní hygieně pacienta, užití toalety, přijímání potravy a při pohybu uvnitř nebo venku. V tabulce č. 8 jsou uvedeny jednotlivé stupně závislosti s pomocí škál ADL. V grafu č. 3 jsou pacienti rozděleni podle skupin při aktivitách ADL (viz Metodika práce). Z celkového počtu hodnocených seniorů byli nejčastěji zastoupeni nezávislí senioři (53,7 %), 17,5 % pacientů potřebovalo dohled nebo drobnou dopomoc a 17,3 % pacientů vyžadovalo rozsáhlou pomoc. 11,5 % pacientů bylo zcela závislých na pomoci zdravotnického a pomocného personálu. Data o stupni závislosti nebyla dostupná v souboru bulharských pacientů, z toho důvodu nejsou v tabulce č. 8 a grafu č. 3 uvedena. V ČR bylo popsáno nejvíce pacientů (32,0 %), kteří vyžadovali dohled personálu nebo drobnou dopomoc. V chorvatském souboru bylo 91,6 % pacientů zcela nezávislých a u slovenských geriatrických pacientů taktéž převažovali nezávislí pacienti (53,8 %).

Tabulka č. 8 *Stupeň závislosti pacientů v aktivitách denního života (ADL) ve sledovaném souboru*

	Celkový soubor n=676		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		p-hodnota
ADL											
0	363	(53,7 %)	35	(15,6 %)	207	(91,6 %)	121	(53,8 %)	NA	NA	<0,001
1	53	(7,8 %)	28	(12,4 %)	5	(2,2 %)	20	(8,9 %)	NA	NA	
2	65	(9,6 %)	44	(19,6 %)	4	(1,8 %)	17	(7,6 %)	NA	NA	
3	56	(8,3 %)	29	(12,9 %)	2	(0,9 %)	25	(11,1 %)	NA	NA	
4	61	(9,0 %)	38	(16,9 %)	3	(1,3 %)	20	(8,9 %)	NA	NA	
5	74	(10,9 %)	50	(22,2 %)	5	(2,2 %)	19	(8,4 %)	NA	NA	
6	4	(0,6 %)	1	(0,4 %)	0	(0,0 %)	3	(1,3 %)	NA	NA	

Vysvětlivky: 0= nezávislý pacienti; 1= pacienti pod dohledem; 2= omezená pomoci; 3= rozsáhlá pomoc; 4= maximální asistence; 5=závislý; 6= zcela závislý; NA=not available



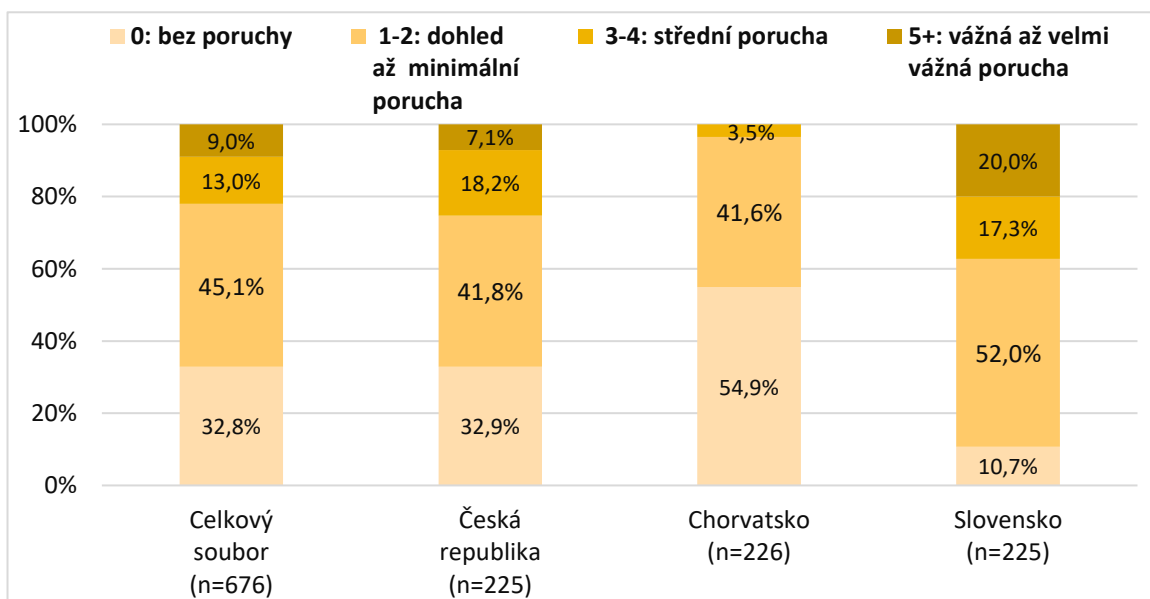
Graf č. 3 Stupeň závislosti pacientů při aktivitách ADL

V tabulce č. 9a jsou uvedeny počty pacientů dle klasifikace kognitivních schopností, hodnocených s pomocí škály CPS (z angl. „Cognitive Performace Scale“) (viz Metodika práce). Data opět nebyla dostupná pro bulharský soubor nemocných, z tohoto důvodu nejsou v tabulce uvedena. V grafu č. 4 je zobrazeno rozdělení seniorů podle škál CPS. 45,1 % pacientů z celkového souboru spadalo do kategorie „nutný dohled až minimálně narušené kognitivní funkce“ (CPS 1-2), dalšími hodnocenými kategoriemi byly „neporušené kognitivní funkce“ (CPS 0) zastoupeny u 32,8 % nemocných, „středně porušené kognitivní funkce“ (CPS 3-4) u 13,0 % pacientů a „vážně až velmi těžce narušené kognitivní funkce“ (CPS 5-8) u 9 %.

Tabulka č. 9a Kognitivní funkce hodnocených pacientů

	Celkový soubor n=676		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		p-hodnota
CPS											
0	222	(32,8 %)	74	(32,9 %)	124	(54,9 %)	24	(10,7 %)	NA	NA	<0,001
1	162	(24,0 %)	52	(23,1 %)	39	(17,3 %)	71	(31,6 %)	NA	NA	
2	143	(21,2 %)	42	(18,7 %)	55	(24,3 %)	46	(20,4 %)	NA	NA	
3	53	(7,8 %)	25	(11,1 %)	6	(2,7 %)	22	(9,8 %)	NA	NA	
4	35	(5,2 %)	16	(7,1 %)	2	(0,9 %)	17	(7,6 %)	NA	NA	
5	28	(4,1 %)	10	(4,4 %)	0	(0,0 %)	18	(8,0 %)	NA	NA	
6	21	(3,1 %)	5	(2,2 %)	0	(0,0 %)	16	(7,1 %)	NA	NA	
7	7	(1,0 %)	1	(0,4 %)	0	(0,0 %)	6	(2,7 %)	NA	NA	
8	5	(0,7 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	5	(2,2 %)	NA	NA	

Vysvětlivky: 0= pacienti bez poruchy kognitivních funkcí; 1-2= pacienti, u nichž byl nutný dohled až minimální kognitivní porucha; 3-4= pacienti se střední poruchou kognitivních funkcí; 5= pacienti se závažnou poruchou kognitivní funkce, NA= not available



Graf č. 4 Kognitivní funkce pacientů ve sledovaném souboru

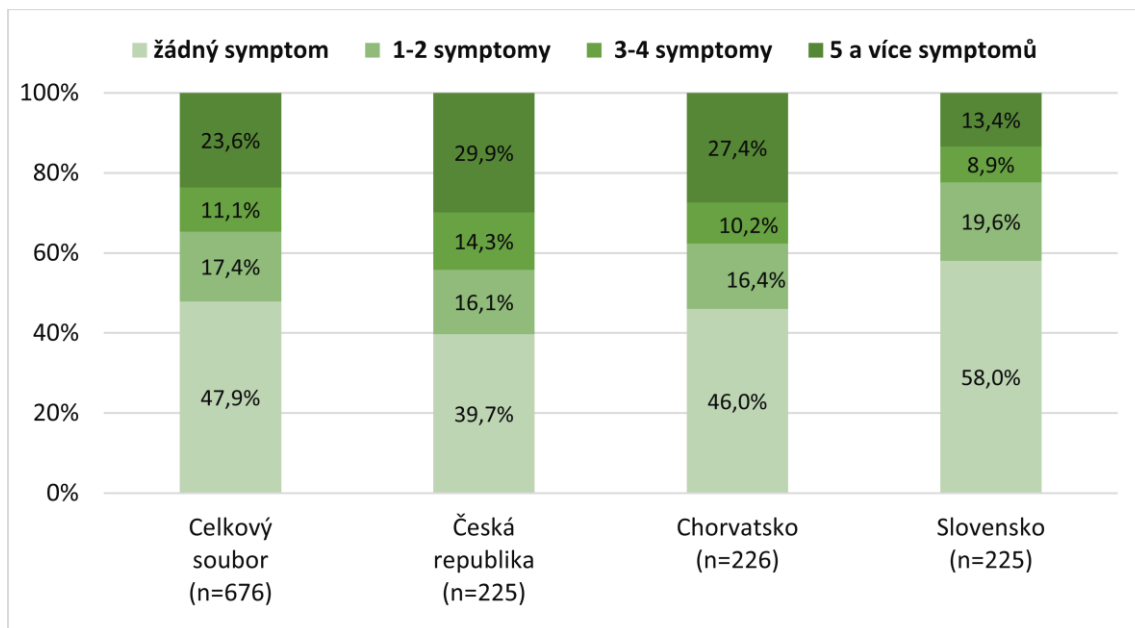
Dále jsme se zaměřovali na hodnocení nálady a stupně deprese, pokud byla u pacientů přítomna, a to dle škály DRS (z angl. „Depression Rating Scale“, viz Metodika práce). V bulharském souboru nebyla data o depresi pacientů známá. U 47,9 % seniorů se nevyskytoval žádný z problémů souvisejících se změnami nálady, 17,4 % pacientů v celkovém souboru vykazovalo klinicky nevýznamné změny, 11,1 % trpělo mírnou (již klinicky významnou) depresí a u 23,6 % byla popsána minimálně středně těžká forma klinicky významné deprese. V tomto stupni deprese bylo nalezeno nejvyšší procento pacientů v České republice (29,9 %). Výsledky hodnocení nálady a stupně deprese jsou podrobně popsány v tabulce č. 9b a grafu č. 5.

Tabulka č. 9b Výsledky hodnocení nálady a stupně deprese u pacientů ve sledovaném souboru

	Celkový soubor n=676		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		p-hodnota
DRS											
0	323	(47,9 %)	89	(39,7 %)	104	(46,0 %)	130	(58,0 %)	NA	NA	<0,001
1	70	(10,4 %)	21	(9,4 %)	18	(8,0 %)	31	(13,8 %)	NA	NA	
2	47	(7,0 %)	15	(6,7 %)	19	(8,4 %)	13	(5,8 %)	NA	NA	
3	36	(5,3 %)	18	(8,0 %)	10	(4,4 %)	8	(3,6 %)	NA	NA	
4	39	(5,8 %)	14	(6,2 %)	13	(5,8 %)	12	(5,4 %)	NA	NA	
5	31	(4,6 %)	15	(6,7 %)	9	(4,0 %)	7	(3,1 %)	NA	NA	
6	25	(3,7 %)	16	(7,1 %)	6	(2,7 %)	3	(1,3 %)	NA	NA	
7	26	(3,9 %)	10	(4,5 %)	15	(6,6 %)	1	(0,4 %)	NA	NA	
8	14	(2,1 %)	4	(1,8 %)	7	(3,1 %)	3	(1,3 %)	NA	NA	
9	5	(0,7 %)	4	(1,8 %)	1	(0,4 %)	0	(0,0 %)	NA	NA	
10	12	(1,8 %)	5	(2,2 %)	3	(1,3 %)	4	(1,8 %)	NA	NA	
11	7	(1,0 %)	5	(2,2 %)	0	(0,0 %)	2	(0,9 %)	NA	NA	
12	5	(0,7 %)	1	(0,4 %)	1	(0,4 %)	3	(1,3 %)	NA	NA	
13	3	(0,4 %)	2	(0,9 %)	1	(0,4 %)	0	(0,0 %)	NA	NA	
14	31	(4,5 %)	5	(2,2 %)	19	(8,4 %)	7	(3,0 %)	NA	NA	

Vysvětlivky: 0= žádný přítomný symptom deprese; 1-2= přítomné 1 až 2 symptomy deprese; 3-4= přítomné 3 až 4 symptomy deprese; 5-14= 5 a více přítomných symptomů deprese, NA=not available

Procenta vypočtena z nechybějících údajů (počet chybějících údajů <1 %)



Graf č. 5 Výsledky hodnocení nálady a stupně deprese u pacientů ve sledovaném souboru

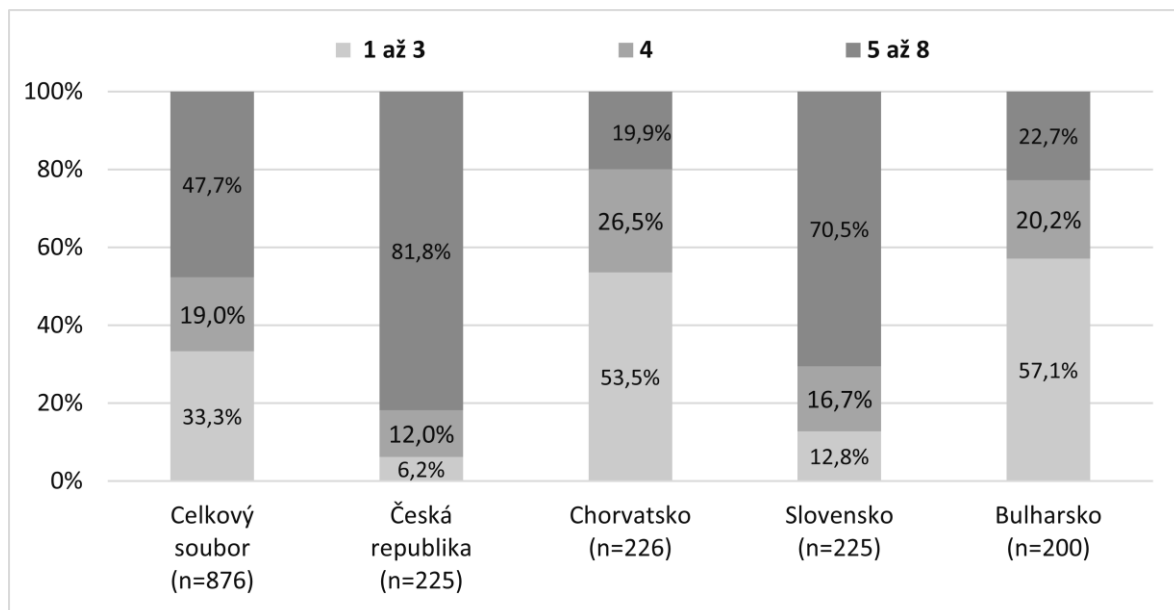
Součástí analýz bylo také zhodnocení stupně seniorské křehkosti (viz tabulka č. 9c a graf č. 6). K hodnocení byla použita škála CFS (z angl. „Clinical Frailty Scale“, viz Metodika práce). Celkově byli nejvíce zastoupeni pacienti ze třetí skupiny CFS (5. až 8. stupeň křehkosti), a to s prevalencí 47,7 %. Co se týče České republiky a Slovenska, největší zastoupení měl právě zmíněný 5.- 8. stupeň geriatrické křehkosti s prevalencí 81,8 % a 70,5 %. Odlišný výsledek měla analýza dat z Chorvatska a Bulharska. V těchto státech byl nejvíce zastoupený stupeň křehkosti 1. až 3., přičemž v Chorvatsku do této skupiny spadalo 53,5 % geriatrických pacientů a v Bulharsku 57,1 %. U 71 (8,1 %) pacientů nebyl stupeň křehkosti znám. Celkově bylo analyzováno 805 pacientů se známým stupněm seniorské křehkosti.

Tabulka č. 9c Stanovení stupně seniorské křehkosti podle škály CFS

	Celkový soubor n=876		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		p-hodnota
CFS											
1	41	(5,1 %)	2	(0,9 %)	26	(11,5 %)	1	(0,6 %)	12	(6,1 %)	<0,001
2	68	(8,4 %)	6	(2,7 %)	43	(19,0 %)	1	(0,6 %)	18	(9,1 %)	
3	159	(19,8 %)	6	(2,7 %)	52	(23,0 %)	18	(11,5 %)	83	(41,9 %)	
4	153	(19,0 %)	27	(12,0 %)	60	(26,5 %)	26	(16,7 %)	40	(20,2 %)	
5	143	(17,8 %)	64	(28,4 %)	26	(11,5 %)	38	(24,4 %)	15	(7,6 %)	
6	164	(20,4 %)	93	(41,3 %)	14	(6,2 %)	34	(21,8 %)	23	(11,6 %)	
7	70	(8,7 %)	26	(11,6 %)	5	(2,2 %)	32	(20,5 %)	7	(3,5 %)	
8	7	(0,9 %)	1	(0,4 %)	0	(0,0 %)	6	(3,8 %)	0	(0,0 %)	

Vysvětlivky: Vysvětlivky: 1= velmi zdatní; 2=dobří; 3=zvládají dobře; 4=zranitelní; 5=mírně křehcí; 6=středně křehcí; 7=vážně křehcí; 8=velmi vážně křehcí

Procenta vypočtena z nechybějících údajů (počet chybějících údajů 1 % Bulharsko, 31 % Slovensko); celkem bylo analyzováno 805 pacientů se známým stupněm seniorské křehkosti



Vysvětlivky: Vysvětlivky: 1= velmi zdatní; 2=dobří; 3=zvládají dobře; 4=zranitelní; 5=mírně křehcí; 6=středně křehcí; 7=vážně křehcí; 8=velmi vážně křehcí

Graf č. 6 Stanovení stupně seniorské křehkosti podle škály CFS

5.2.4. Prevalence užití různých statinů

Analýzy potvrdily, že z celkového souboru 876 pacientů účastnících se projektu START/MED/093 užívalo monokomponentní statinovou terapii nebo fixní kombinaci statinu s jinou léčivou látkou v jedné tabletě 203 pacientů, tj. 23,2 %. Přehled užívaných statinů u pacientů v rámci jednotlivých států je uveden v tabulce č. 10 a v grafu č. 7. Mezi předepisovanými monokomponentními statiny byly nejčastěji identifikovány: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin a fluvastatin. Atorvastatin byl statinem s největším procentuálním zastoupením v souboru sledovaných geriatrických pacientů, byl indikován u 13,8 % pacientů. Druhým nejčastěji předepisovaným hypolipidemikem byl rosuvastatin (užívalo jej 6,1 % pacientů) a poté následoval simvastatin (1,8 %) a fluvastatin (předepsán pouze 1 pacientovi, což odpovídalo prevalenci 0,1 %).

Fixní kombinace statinů s jinou účinnou látkou je chápána jako modernější léčba, která zajišťuje lepší adherenci pacientů. Nicméně analýzy ukázaly, že statiny ve fixní kombinaci užívalo z celkového souboru pouze 12 pacientů (1,4 %). Mezi těmito fixními kombinacemi byly v našem souboru předepsány fixní kombinace rosuvastatin a ezetimib, atorvastatin a amlodipin, atorvastatin plus amlodipin a perindopril, rosuvastatin plus perindopril a indapamid a nakonec kombinace rosuvastatin a amlodipin. Nejčastěji byla předepisována fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem.

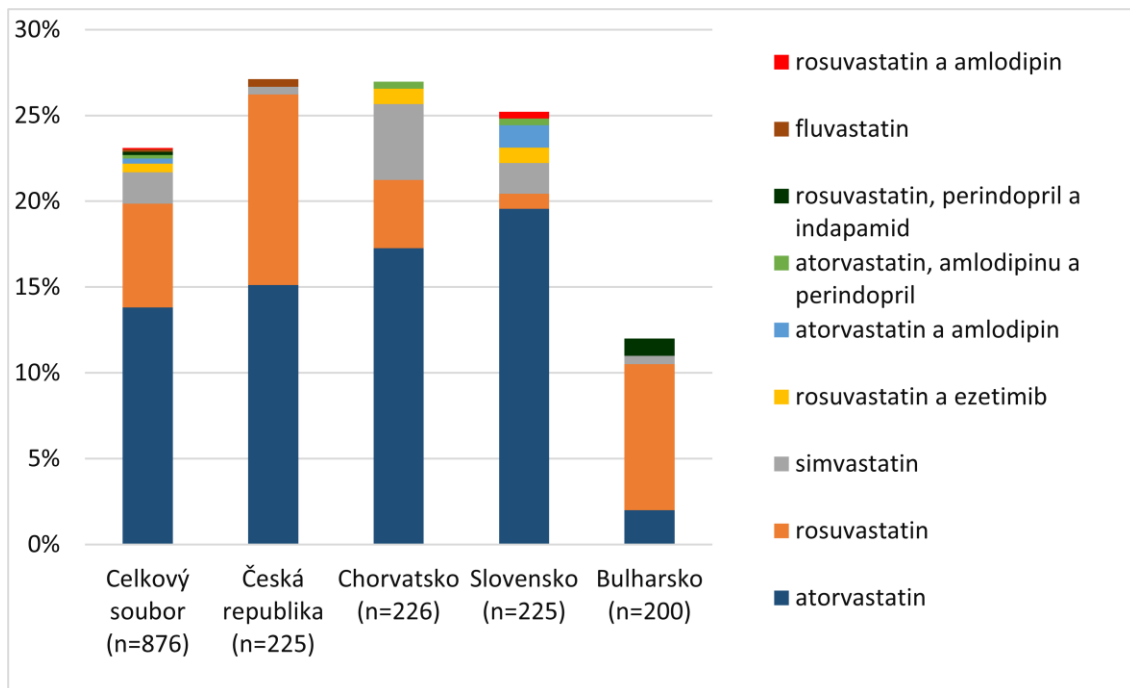
Pokud budeme hodnotit výsledky prevalence užití statinů v rámci jednotlivých států, tak nejvyšší počet uživatelů statinů byl potvrzen v České republice (61 pacientů, prevalence 27,1 %), dále v Chorvatsku (rovněž 61 pacientů užívalo monokomponentní statin, či fixní kombinaci, prevalence 27,0 %). Na Slovensku byly inhibitory HMG-CoA reductázy, či fixní kombinace indikovány 25,3 % a nejméně uživatelů této léčby bylo nalezeno v Bulharsku (12,0 %). Atorvastatin, rosuvastatin a simvastatin se vyskytoval u pacientů LDN ve všech hodnocených státech. Fluvastatin byl předepsán pouze u jednoho pacienta, a to v České republice. Co se týče výskytu fixních kombinací, ČR byla jedinou zemí, v níž nebyl u žádného pacienta použit léčivý přípravek s obsahem fixních kombinací hypolipidemik.

V České republice, Chorvatsku a na Slovensku se jako statin s největší prevalencí vyskytoval atorvastatin. Pouze v Bulharsku byl nejčastěji užíván rosuvastatin (u 8,5 % pacientů) a v Bulharsku atorvastatin užívala pouze 2 % pacientů. Druhým nejčastěji indikovaným statinem v ČR byl rosuvastatin (11,1 %), následovaný simvastatinem (0,4

%) a fluvastatinem (0,4 %). V Chorvatsku a na Slovensku byl druhým nejčastěji užívaným inhibítorem HMG-CoA reduktázy simvastatin (u 4,4 % a 1,8 % seniorů).

Tabulka č. 10 Prevalence užití monokomponentních statinů a fixních kombinací statinů s jinou účinnou látkou v jedné tabletě ve sledovaném souboru

	Celkový soubor n=876		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		p- hodnota
Typ monokomponentního statinu											
atorvastatin	121	(13,8 %)	34	(15,1 %)	39	(17,3 %)	44	(19,6 %)	4	(2,0 %)	<0,001
rosuvastatin	53	(6,1 %)	25	(11,1 %)	9	(4,0 %)	2	(0,9 %)	17	(8,5 %)	<0,001
simvastatin	16	(1,8 %)	1	(0,4 %)	10	(4,4 %)	4	(1,8 %)	1	(0,5 %)	0,007
fluvastatin	1	(0,1 %)	1	(0,4 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	0,742
Celkový počet pacientů užívajících statiny	191	(21,8 %)	61	(27,1 %)	58	(25,7 %)	50	(22,2 %)	22	(11,0 %)	<0,001
Předeepsané fixní kombinace statinů											
rosuvastatin a ezetimib	4	(0,5 %)	0	(0,0 %)	2	(0,9 %)	2	(0,9 %)	0	(0,0 %)	0,343
atorvastatin a amlodipin	3	(0,3 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	3	(1,3 %)	0	(0,0 %)	0,045
atorvastatin, amlodipinu a perindopril	2	(0,2 %)	0	(0,0 %)	1	(0,4 %)	1	(0,4 %)	0	(0,0 %)	1,000
rosuvastatin, perindopril a indapamid	2	(0,2 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	2	(1,0 %)	0,052
rosuvastatin a amlodipin	1	(0,1 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	1	(0,4 %)	0	(0,0 %)	0,742
Celkový počet pacientů užívajících fixní kombinaci statinů	12	(1,4 %)	0	(0,0 %)	3	(1,3 %)	7	(3,1 %)	2	(1,0 %)	0,032
Celkový počet pacientů užívajících buď statin, nebo fixní kombinaci statinu s jinou léčivou látkou	203	(23,2 %)	61	(27,1 %)	61	(27,0 %)	57	(25,3 %)	24	(12,0 %)	<0,001



Graf č. 7 Prevalence užití monokomponentních statinů a fixních kombinací statinu s jinou účinnou látkou ve sledovaném souboru

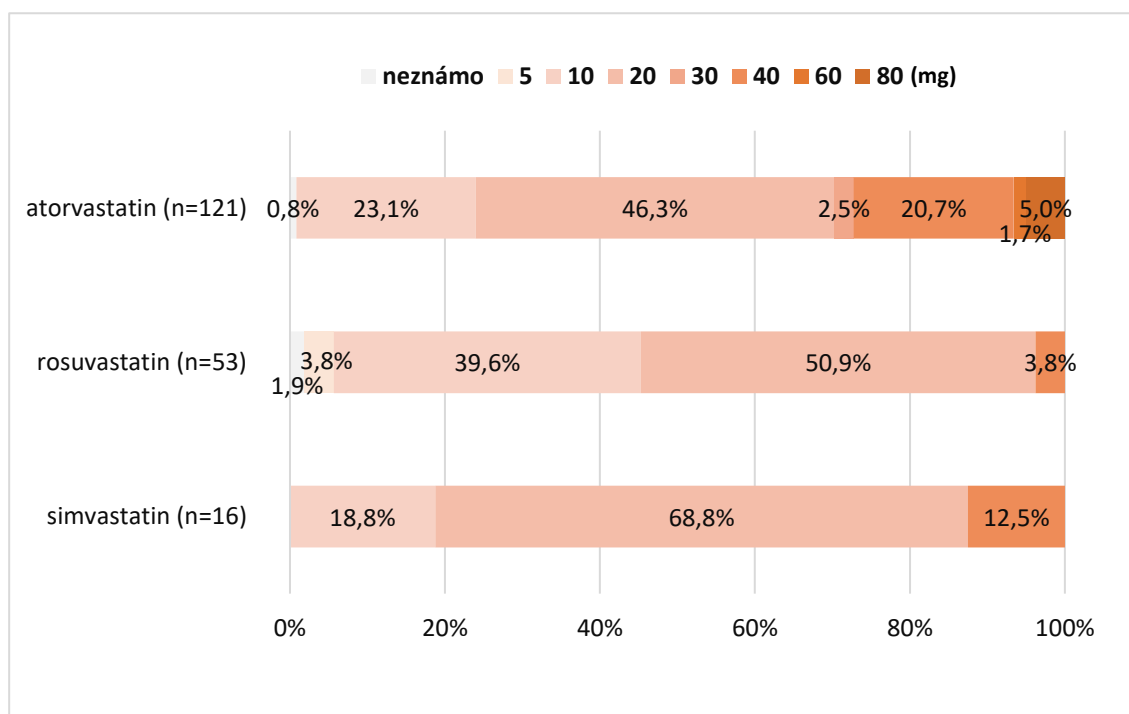
5.2.5. Předepisované denní dávky statinů

Nejužívanějším statinem v celkovém souboru byl atorvastatin, který užívalo 20,7 % pacientů v dávce 40 mg 1x denně, 46,3 % pacientů v denní dávce 20 mg a 23,1 % seniorů v dávce 10 mg za den. Ostatní počty pacientů užívajících jiné dávky atorvastatinu jsou uvedeny v tabulce č. 11. U jednoho pacienta léčeného atorvastatinem nebyla denní dávka známa. Rosuvastatin byl také velmi často předepisovaným statinem. Byl podáván u 50,9 % pacientů v denní dávce 20 mg, 39,6 % pacientů užívalo rosuvastatin v dávce 10 mg na den a 5 mg nebo 40 mg denně bylo shodně podáváno u 3,8 % geriatrických pacientů. U jednoho pacienta nebyla denní dávka známa. Z celkového počtu 16 pacientů užívajících simvastatin užívalo 11 pacientů (68,8 %) 20 mg/den tohoto hypolipidemika, 18 % pacientů se léčilo denní dávkou 10 mg a zbylých 12,5 % užívalo 40 mg simvastatinu 1x denně. Pacient s indikovaným fluvastatinem (pouze jeden pacient v celém souboru) užíval 80 mg fluvastatinu. Graficky jsou dávky užívaných statinů zobrazeny v grafu č. 8.

Tabulka č. 11 Zastoupení inhibitorů HMG-CoA reductázy v závislosti na užívané denní dávce

Denní dávka	atorvastatin n=121		rosuvastatin n=53		simvastatin n=16		fluvastatin n=1	
5mg	0	(0,0 %)	2	(3,8 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)
10mg	28	(23,1 %)	21	(39,6 %)	3	(18,8 %)	0	(0,0 %)
20mg	56	(46,3 %)	27	(50,9 %)	11	(68,8 %)	0	(0,0 %)
30mg	3	(2,5 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)
40mg	25	(20,7 %)	2	(3,8 %)	2	(12,5 %)	0	(0,0 %)
60mg	2	(1,7 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)
80mg	6	(5,0 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	1	(100,0 %)
neznámo	1	(0,8 %)	1	(1,9 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)
Maximální denní dávka (mg)	80		40		80		80	

Poznámka: fluvastatin užíval pouze jeden pacient, procenta tedy nejsou vypovídající.



Vysvětlivky: fluvastatin užíval pouze jeden pacient, proto v grafu neuveden

Graf č. 8 Předepisované denní dávky statinů

5.2.6. Podávání statinů v závislosti na denní době

Atorvastatin a rosuvastatin řadíme mezi statiny, které lze podávat kdykoliv během dne. Z hodnocení vyplynulo, že atorvastatin byl nejčastěji (38,8 % nemocným) předepisován jednou denně večer v dávce 20 mg. Rosuvastatin byl u 32,1 % pacientů také předepisován v dávce 20 mg večer. U jednoho pacienta užívajícího atorvastatin a u jednoho nemocného s rosuvastatinem nebyla známá denní dávka a časování užití.

Simvastatin a fluvastatin je vhodné užívat večer. 50 % seniorů léčených simvastatinem užívalo simvastatin v denní dávce 20 mg jednou denně večer. Ukázalo se, že jeden pacient léčený simvastatinem užíval 40 mg simvastatinu ráno a před spaním. Maximální denní dávka překročena nebyla, avšak takováto léčba nebyla racionální. Fluvastatin užíval pouze jeden pacient, a to jednou denně večer 80 mg. Jednotlivé dávkovací režimy u pacientu v LDNs jsou uvedeny v tabulce č. 12.

Tabulka č. 12 Podávání statinů v závislosti na denní době

Statin	Denní dávka (mg)	Ráno	Odpoledne	Večer	Před spaním	Počet pacientů (n=203)	%
atorvastatin (n=121)	NA	NA	NA	NA	NA	1	0,8%
	10 mg	0	0	0	1	6	5,0%
		0	0	0,5	0	1	0,8%
		0	0	1	0	19	15,9%
		1	0	0	0	2	1,7%
	20 mg	0	0	0	1	5	4,1%
		0	0	1	0	47	38,8%
		0	1	0	0	2	1,7%
	30 mg	1	0	0	0	2	1,7%
		0	0	0	1	1	0,8%
		0	0	1	0	1	0,8%
	40 mg	1	0	0	0	1	0,8%
		0	0	0	1	4	3,3%
		0	0	0,5	0	1	0,8%
		0	0	1	0	17	14,0%
		0,5	0	0	0	1	0,8%
	60 mg	1	0	0	0	1	0,8%
		2	0	0	0	1	0,8%
	80 mg	0	0	1	0	2	1,7%
0		0	0	1	1	0,8%	
rosuvastatin (n=53)	NA	NA	NA	NA	NA	1	1,9%
	5 mg	0	0	1	0	1	1,9%
		1	0	0	0	0	1
	10 mg	0	0	0	1	4	7,5%
		0	0	0	2	1	1,9%
		0	0	1	0	12	22,6%
	20 mg	1	0	0	0	4	7,5%
		0	0	0	1	5	9,4%
		0	0	1	0	17	32,1%
		0	1	0	0	1	1,9%
		1	0	0	0	2	3,8%
		1	0	0	1	1	1,9%
	40 mg	1	0	1	0	1	1,9%
0		0	1	0	2	3,8%	
simvastatin (n=16)	10 mg	0	0	1	0	3	18,8%
	20 mg	0	0	0	1	3	18,0%
		0	0	1	0	8	50,0%
	40 mg	0	0	0	1	1	6,2%
1		0	0	1	1	6,2%	
fluvastatin (n=1)	80 mg	0	0	1	0	1	100,0%

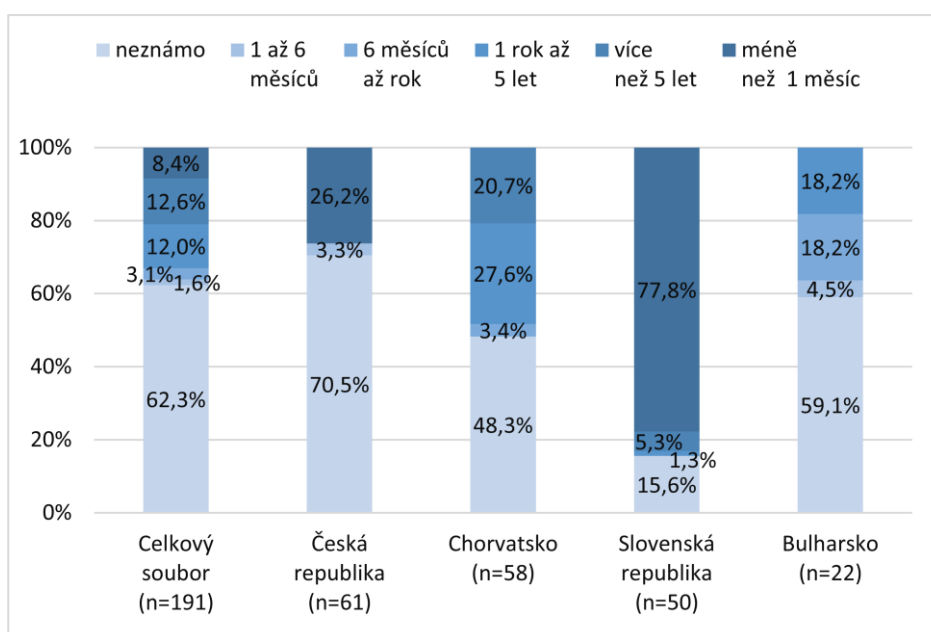
Vysvětlivky: NA=not available

5.2.7. Délka užití statinů

V tabulce č. 13 a grafu č. 9 je znázorněna délka užívání inhibitorů enzymu HMG-CoA reduktázy (statinů) ve hodnoceném souboru. Z analýz vyplývá, že délka užití statinu nebyla známá u 62,3 % (119 nemocných), 12,6 % seniorů užívalo statin déle než 5 let, 12 % geriatrických pacientů déle než jeden rok (ale méně než 5 let), 6 měsíců až jeden rok se těmito hypolipidemiky léčilo 3,1 % pacientů a 1,6 % seniorů užívalo statinovou léčbu 1 až 6 měsíců. Méně než 1 měsíc byly statiny indikovány u 8,4 % nemocným. U neznámých dat se s vysokou pravděpodobností jednalo o dlouhodobou statinovou léčbu, která byla pravděpodobně nasazena již dříve před umístěním pacienta do LDN. Vzhledem k chybějícím záznamům však nebylo možné toto prokázat.

Tabulka č. 13 Délka užití statinové léčby

Délka užití	Celkový soubor n=191		Česká republika n=61		Chorvatsko n=58		Slovensko n=50		Bulharsko n=22		p-hodnota
méně než 1 měsíc	16	(8,4 %)	16	(26,2 %)	0	(0,0 %)	0	(77,8 %)	0	(0,0 %)	<0,001
1 až 6 měsíců	3	(1,6 %)	2	(3,3 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	1	(4,5 %)	
6 měsíců až 1 rok	6	(3,1 %)	0	(0,0 %)	2	(3,4 %)	0	(0,0 %)	4	(18,2 %)	
1 rok až 5 let	23	(12,0 %)	0	(0,0 %)	16	(27,6 %)	3	(1,3 %)	4	(18,2 %)	
více než 5 let	24	(12,6 %)	0	(0,0 %)	12	(20,7 %)	12	(5,3 %)	0	(0,0 %)	
neznámá	119	(62,3 %)	43	(70,5 %)	28	(48,3 %)	35	(15,6 %)	13	(59,1 %)	



Graf č. 9 Délka užití statinové léčby

5.2.8. Lékové interakce

Z celkového počtu všech uživatelů statinů (191 seniorů) se lékové interakce vyskytly u 12,6 % pacientů, přičemž zemí s nejvyšším výskytem lékových interakcí bylo Chorvatsko. V Chorvatsku se u 20 % seniorů léčených statiny vyskytovaly lékové interakce, druhé v pořadí dle prevalence výskytu bylo Slovensko (12 %), dále Česká republika (8,2 %) a Bulharsko s 1,5 %. Nejčastější lékovou interakcí byla, u 2,6 % uživatelů statinů, interakce atorvastatinu s warfarinem. Nejedná se však o klinicky závažnou lékovou interakci, není tedy nutné ukončovat terapii. Tato komedikace však vyžaduje dobré nastavení dávek a monitorování bezpečnosti léčby v čase. Druhou nejčastější interakcí byla interakce atorvastatin a amiodaron a interakce atorvastatin a karbamazepin, obě s prevalencí výskytu u 1,6 % pacientů. Ani tyto interakce nebyly klinicky závažné a spíše vyžadovaly přísnější individualizaci lékového režimu a monitorování účinnosti a bezpečnosti léčby. Všechny identifikované lékové interakce jsou podrobně uvedeny v tabulce č. 14. Závažnější byly pouze 2 lékové interakce, a to interakce simvastatinu s amiodaronem a verapamilem. Současné podávání těchto léčiv s vyššími dávkami simvastatinu zvyšuje riziko výskytu myopatie až rhabdomyolýzy. Nevíme však, jak vysoká byla dávka podaného simvastatinu. Podle českého SPC by dávka simvastatinu podávaného současně s verapamilem nebo amiodaronem neměla překročit 20 mg za den.

Tabulka č. 14 Lékové interakce se statiny

Léková interakce	Celkový soubor n=191		Česká republika n=61		Chorvatsko n=58		Slovensko n=50		Bulharsko n=22	
	počet	procento	počet	procento	počet	procento	počet	procento	počet	procento
atorvastatin a warfarin	5	2,6 %	0	0,0 %	4	6,9 %	1	2,0 %	0	0,0 %
atorvastatin a amiodaron	3	1,6 %	0	0,0 %	2	3,4 %	1	2,0 %	0	0,0 %
atorvastatin warfarin a amiodaron	1	0,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	2,0 %	0	0,0 %
atorvastatin a verapamil	2	1,0 %	0	0,0 %	1	1,7 %	1	2,0 %	0	0,0 %
atorvastatin, verapamil a warfarin	1	0,5 %	0	0,0 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
atorvastatin a fenofibrát	2	1,0%	1	1,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
atorvastatin a vorikonazol	1	0,5 %	1	1,6 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
atorvastatin a karbamazepin	3	1,6 %	1	1,6 %	0	0,0 %	1	2,0 %	1	4,5 %
rosuvastatin a amiodaron	2	1,0 %	1	1,6 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	4,5 %
rosuvastatin a fenofibrát	1	0,5 %	1	1,6 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
rosuvastatin a karbamazepin	1	0,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	4,5 %
simvastatin a amiodaron	1	0,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	2,0 %	0	0,0 %
simvastatin a verapamil (včetně kombinací)	1	0,5 %	0	0,0 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Celkem	24	12,6 %	5	8,2 %	10	20 %	6	12,0 %	3	1,5%

5.2.9. Rozdělení pacientů podle stupně kardiovaskulárního rizika

Cílem této práce bylo též vyhodnotit, v jakém stupni kardiovaskulárního rizika se pacienti nejčastěji nacházeli a zda byli nebo nebyli léčeni statiny. Zařazení pacientů do různých stupňů KVS rizika je detailně popsáno v Metodice práce. Analýzy zjistily, že z celého souboru bylo nejvíce (57,1 %) geriatrických pacientů se známým KVS rizikem ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, dále ve středně vysokém riziku (24,9 %) a nejméně (5,5 %) bylo pacientů s nízkým KVS rizikem. Ve všech zúčastněných zemích bylo shodně nejvyšší zastoupení pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, jak uvádí tabulka č. 15a. U 77 pacientů (8,8 %) nebyl stupeň KVS rizika znám, v analýzách jsme s nimi tedy nepočítali.

Dále jsme hodnotili racionalitu předepisování statinové léčby u pacientů v různém stupni KVS rizika. V tabulce č. 15b jsou uvedeni pacienti, kteří užívali statiny v závislosti na KVS riziku a v tabulce č. 15c jsou uvedeni pacienti, kteří statiny, i přes racionalitu jejich podání, neměli indikované. Grafické znázornění uživatelů a ne uživatelů statinů

v závislosti na KVS riziku je uvedeno v grafu č. 10 a v grafu č. 11. Cílem bylo zjistit, kolik pacientů, kteří by měli statinovou léčbu užívat, nemělo ve skutečnosti statin indikovaný. Statiny mají být předepisovány u pacientů ve středně vysokém až velmi vysokém KVS riziku, čemuž podle analýz odpovídalo 755 (86,2 %) pacientů ze sledovaného souboru. 5 % pacientů mělo nízké kardiovaskulární riziko a u 8,8 % seniorů nebyl stupeň KVS rizika znám, z toho důvodu nejsou v tabulkách uváděni. Statiny však užívalo pouze 26,9 % geriatrických pacientů, kterým by měl být statin dle KVS rizika předepsán. 69,3 % ze všech pacientů ve velmi vysokém KVS riziku neužívalo statin ani v monokomponentní tabletě, ani ve fixní kombinaci s jinou účinnou látkou. Ze 100 seniorů s vysokým KVS rizikem neužívalo léčbu těmito hypolipidemiky 65 % a 94 % hodnocených nemocných se neléčilo ve středně vysokém KVS riziku.

Analýzy zjistily, že ze všech (203) užívaných statinů bylo 74,9 % statinů užíváno u pacientů ve velmi vysokém KVS riziku, 18,7 % u nemocných ve vysokém KVS riziku, 6,4 % u seniorů ve středně vysokém KVS riziku a žádný pacient s nízkým rizikem KVS onemocnění neužíval statin, což odpovídá racionalitě předepisování.

Tabulka č. 15a Zastoupení pacientů podle stupně kardiovaskulárního rizika

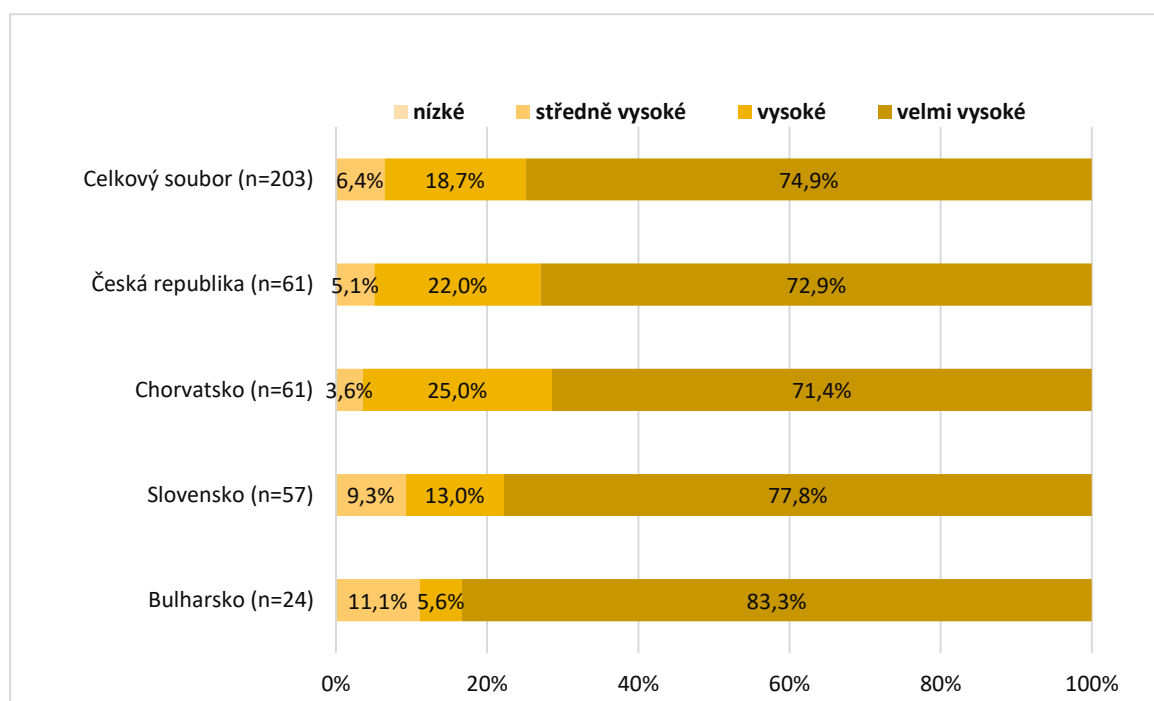
	Celkový soubor n=876		Česká republika n=255		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		p- hodnota
KVS riziko											
nízké	44	(5,5%)	12	(5,6%)	11	(5,3%)	14	(6,5%)	7	(4,4%)	<0,001
středně vysoké	199	(24,9%)	29	(13,4%)	57	(27,5%)	51	(23,6%)	62	(38,8%)	
vysoké	100	(12,5%)	41	(19,0%)	34	(16,4%)	23	(10,6%)	2	(1,3%)	
velmi vysoké	456	(57,1%)	134	(62,0%)	105	(50,7%)	128	(59,3%)	89	(55,6%)	

Poznámka: Procenta vypočtena z nechybějících údajů (počet chybějících údajů: 4 % ČR, 8 % Chorvatsko, 4 % SK, 20 % BG)

Tabulka č. 15b Pacienti užívající statinovou léčbu v závislosti na kardiovaskulárním riziku

	Celkový soubor n=203		Česká republika n=61		Chorvatsko n=61		Slovensko n=57		Bulharsko n=24		p- hodnota
KVS riziko											
nízké	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0,319
středně vysoké	12	(6,4%)	3	(5,1%)	2	(3,6%)	5	(9,3%)	2	(11,1%)	
vysoké	35	(18,7%)	13	(22,0%)	14	(25,0%)	7	(13,0%)	1	(5,6%)	
velmi vysoké	140	(74,9%)	43	(72,9%)	40	(71,4%)	42	(77,8%)	15	(83,3%)	

Poznámka: Procenta vypočtena z nechybějících údajů (počet chybějících údajů: 3 % ČR, 8 % Chorvatsko, 5% SK, 25% BG)

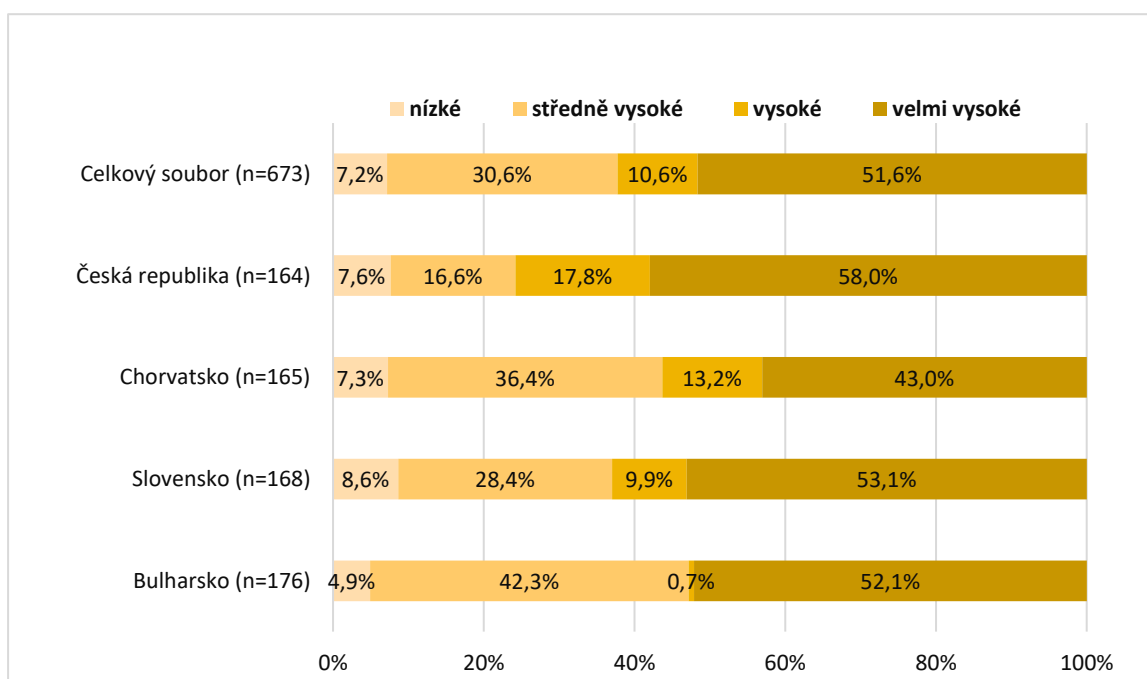


Graf č. 10 Pacienti užívající statinovou léčbu v závislosti na kardiovaskulárním riziku

Tabulka č. 15c Pacienti s KVS rizikem neužívající statinovou léčbu

	Celkový soubor n=673		Česká republika n=164		Chorvatsko n=165		Slovensko n=168		Bulharsko n=176		p- hodnota
KVS riziko											
nízké	44	(7,2%)	12	(7,6%)	11	(7,3%)	14	(8,6%)	7	(4,9%)	<0,001
středně vysoké	187	(30,6%)	26	(16,6%)	55	(36,4%)	46	(28,4%)	60	(42,3%)	
vysoké	65	(10,6%)	28	(17,8%)	20	(13,2%)	16	(9,9%)	1	(0,7%)	
velmi vysoké	316	(51,6%)	91	(58,0%)	65	(43,0%)	86	(53,1%)	74	(52,1%)	

Poznámka: Procenta vypočtena z nechybějících údajů (počet chybějících údajů: 4 % ČR, 8 % Chorvatsko, 4 % SK, 19% BG)



Graf č. 11 Pacienti neužívající statinovou léčbu v závislosti na kardiovaskulárním riziku

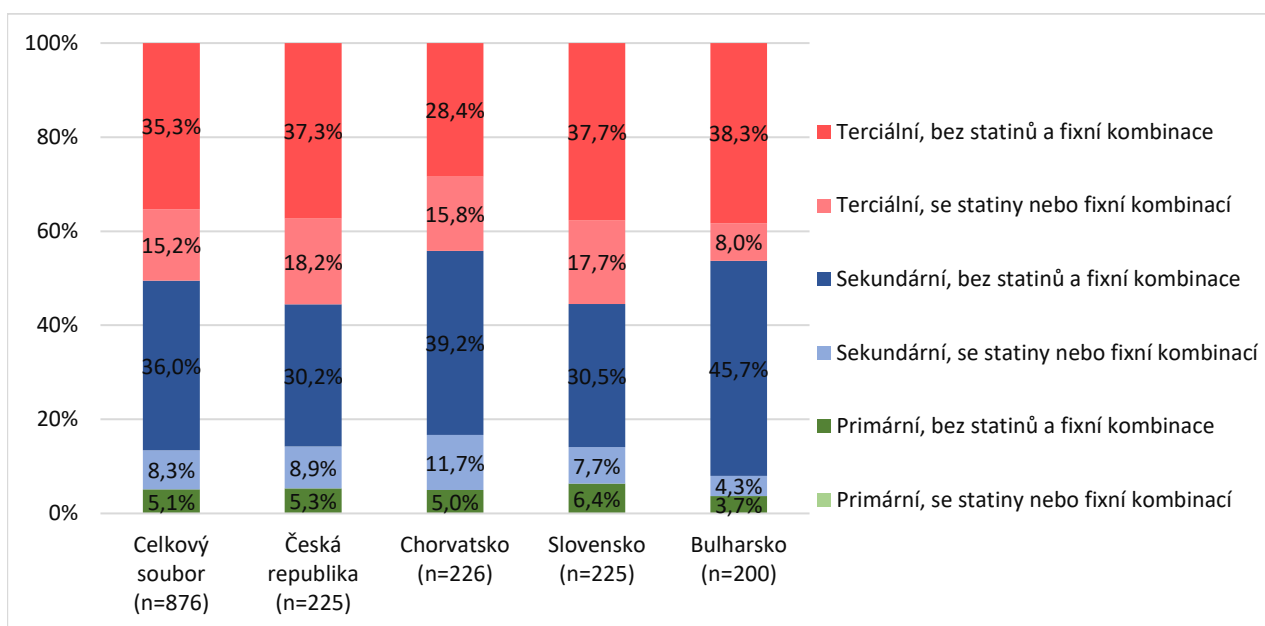
5.2.10. Indikace statinů v primární, sekundární a terciální prevenci

V diplomové práci jsme se také zaměřovali na vyhodnocení seniorů užívajících statinovou léčbu v primární, sekundární nebo terciální prevenci (viz Metodika práce). Toto rozdělení je zobrazeno v tabulce č. 16. Dle stupně prevence jsme byli schopni zařadit 855 (97,6 %) rezidentů LDNs. Pacienty, které nebylo možno podle typu prevence rozdělit, jsme z hodnocení vynechali. Z analýz vyplynulo, že 5,1 % seniorů by statiny mělo užívat v primární prevenci, 44,3 % v sekundární prevenci a 50,5 % v terciální prevenci. V rámci primární prevence žádný z hodnocených pacientů statin neužíval. V sekundární prevenci statiny užívalo 8,3 % nemocných a v terciální prevenci 15,2 % pacientů. U jednoho pacienta ze Slovenska a jednoho z Bulharska, kteří užívali statinovou léčbu, nebylo známo, zda bylo toto hypolipidemikum užíváno v rámci primární, sekundární či terciální prevence. Grafické znázornění rozdělení uživatelů a ne uživatelů kombinací je zobrazeno v grafu č. 12.

Tabulka č. 16 Indikace statinů v primární, sekundární a terciální prevenci

		Celkový soubor n=876		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200		p- hodnota
Prevence	Statiny (včetně fixních kombinací)											
Primární	ano	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0,001
	ne	44	(5,1%)	12	(5,3%)	11	(5,0%)	14	(6,4%)	7	(3,7%)	
Sekundární	ano	71	(8,3%)	20	(8,9%)	26	(11,7%)	17	(7,7%)	8	(4,3%)	
	ne	308	(36,0%)	68	(30,2%)	87	(39,2%)	67	(30,5%)	86	(45,7%)	
Terciální	ano	130	(15,2%)	41	(18,2%)	35	(15,8%)	39	(17,7%)	15	(8,0%)	
	ne	302	(35,3%)	84	(37,3%)	63	(28,4%)	83	(37,7%)	72	(38,3%)	

Poznámka: Procenta vypočtena z nechybějících údajů (počet chybějících údajů: 2 % Chorvatsko, 2 % SK, 6 % BG)



Graf č. 12 Zastoupení pacientů užívajících a neužívajících statinovou léčbu v primární, sekundární a terciální prevenci

5.3. Diskuse

Diplomová práce byla zaměřena zejména na základní zhodnocení racionality předepisování statinů u geriatrických pacientů pobývajících v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče v České republice, Chorvatsku, Bulharsku a na Slovensku. Cílem práce bylo vyhodnotit, jaké monokomponentní statiny a jaké fixní kombinace jsou v současné době nejčastěji předepisovány, v jakých dávkách, jak dlouho se pacienti s pomocí statinů léčili a jak často jsou statiny předepisovány v rámci primární, sekundární či terciální prevence, popř. nemocným v různých stupních kardiovaskulárního rizika. V práci jsme se také zaměřili na skupiny pacientů s výskytem lékových interakcí s inhibitory HMG-CoA reduktázy. Sledování výše uvedených charakteristik bylo součástí mezinárodního evropského projektu START/MED/093, který byl schválen Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a který byl realizován ve spolupráci výzkumných týmů 4 evropských zemí.

Data byla získána od 876 seniorů umístěných v zařízeních pro dlouhodobě nemocné ve 4 evropských zemích, v každé zemi byli pacienti vyšetřeni minimálně ve třech regionálně odlišných léčebnách. V České republice se jednalo o 225 vyšetřených seniorů, v Chorvatsku o 226 nemocných, v Bulharsku o 200 pacientů a na Slovensku se zúčastnilo studie 225 pacientů. Všichni respondenti byli ve věku 65 a více let a nejpočetnější věkovou skupinu (43,4 %) tvořili nemocní ve věku 75 až 84 let. Z celkového počtu pacientů tvořily ženy 71,4 %, 62,5 % pacientů bylo ovdovělých, 17,3 % stále ženatých nebo vdaných.

Podobně jako v našem souboru pacientů, i v dalších studiích hodnotících geriatrickou populaci, jsou častěji zastoupeny ženy, což je v geriatrických studiích obvyklé (119,120,121). Naopak ve studii Statin Therapy Results in the Real World Practice in the Czech Republic (STEP) (122) nebo ve studii CARE (z angl. „Cholesterol and Recurrent Events“) (123) měli větší zastoupení muži než ženy (59 % a 86 %). Obou studií se účastnili jak dospělí nemocní, tak senioři. Důvodem většího zastoupení mužské populace v těchto dvou studiích bylo, že více rizikovými pacienty pro výskyt KVO jsou právě muži.

V letech 2011-2016 byla v amerických domovech s pečovatelskou službou provedena studie (121), která sledovala (obdobně jako projekt START/MED/093) pacienty starší 65 let. Ze studie byli vyloučeni paliativní pacienti a pacienti v kómatu. Cílem studie bylo popsat poslední trendy v užívání statinů mezi rezidenty domovů

s ošetrovatelskou službou v celé zemi. V prosinci 2016 bylo ve studii analyzováno 462 085 pacientů a nejpočetnější věkovou skupinou (77,3 %) byli, obdobně jako v našem souboru, senioři ve věku 76 let a více. Častěji byly ve sledovaném souboru zastoupeny ženy (77,1 %).

Naši pacienti se charakteristikami s ohledem na kognitivní funkce a míru jejich postižení, věkové složení i zastoupení žen příliš nelišili od studií publikovaných v jiných zemích, ani od jiných českých studií prováděných na populaci seniorů dlouhodobé ošetrovatelské péče (30,121). Častost různých kardiovaskulárních onemocnění v našem souboru pacientů odpovídá předpokladům a nálezům v obdobných geriatrických studiích (30,121).

V našem hodnocení bylo z celkového souboru 23,1 % nemocných léčeno statiny, a to buď v monokomponentní tabletě, nebo ve fixní kombinaci. Prevalence užití statinů v populaci seniorů amerických domovů pro seniory byla 34,0 % (121).

Výsledky naší studie ukázaly, že nejvíce námi hodnocených nemocných léčených statiny užívalo atorvastatin (63,4 %), poté následovali pacienti léčení rosuvastatinem (27,7 %), dále simvastatinem (8,4 %) a fluvastatin užíval v našem mezinárodním souboru pouze jeden pacient (0,5 %). V české studii STEP, prováděné v roce 2010 se pacienti nejčastěji léčili také atorvastatinem (54 %), dále simvastatinem (21 %), rosuvastatinem (19 %), fluvastatinem (5 %) a u 0,6 % pacientů se vyskytoval i lovastatin. Je známo, že mezi nejbezpečnější a v současné době nejvíce předepisované statiny, zejména u geriatrických pacientů, patří atorvastatin a rosuvastatin (11). Simvastatin mohl být ve studii STEP předepisován pacientům častěji z toho důvodu, že se jí účastnili i pacienti mladší 65 let (průměrný věk hodnocených subjektů byl 64 let). Nejvýznamnějším důvodem byla spíše skutečnost, že v době konání této studie byl rosuvastatin na českém farmaceutickém trhu dostupný pouze krátkou dobu. Rosuvastatin je nejnovějším dostupným inhibitorem HMG-CoA reductázy a je na trhu od roku 2008 (125). Rosuvastatin řadíme mezi vysoce účinné statiny a jeho výhodou je to, že se prakticky nemetabolizuje (nebo zcela minimálně) přes cytochrom P450, zejména přes jeho izoformu 3A4. Z tohoto důvodu také nevstupuje s ostatními léky do klinicky významných metabolických lékových interakcí, což je velmi vhodné u seniorů trpících polymorbiditou a často užívající násobné lékové režimy. Tato vlastnost ovšem neplatí pro atorvastatin, simvastatin, ani lovastatin. CYP3A4 izoformou se klinicky významně metabolizuje velké množství léčiv, jako např. verapamil, amiodaron, klaritromycin a další. V případě kombinací těchto léčiv se statiny mohou vznikat klinicky významné interakce (65,67).

Ačkoliv je v lékových kombinacích u seniorů mnohem bezpečnější rosuvastatin, je stále nejvíce předepisovaným statinem atorvastatin. Pravděpodobně z důvodu dostupných evidencí či setrvačnosti preskripční práce. Ve studii STEP byl simvastatin předepisován méně u nemocných s vyšší mírou kardiovaskulárního rizika, naopak rosuvastatin byl u těchto rizikových pacientů preferován.

Nejčastěji užívanou denní dávkou inhibitorů enzymu HMG-CoA reduktázy u účastníků našeho projektu byla dávka 20 mg atorvastatinu (u 46,3 % léčených atorvastatinem). 50,9 % nemocných s předepsaným rosuvastatinem se léčilo 20 mg a 68,8 % seniorů léčených simvastatinem užívalo 20 mg. Výsledky studie STEP byly téměř totožné s výsledky této diplomové práce. Největší procentuální zastoupení měli pacienti léčení 20 mg atorvastatinu, simvastatinu i rosuvastatinu (54,7 %, 55,0 % a 63,1 %). Průřezová studie, zkoumající populaci seniorů podobnou naší, tedy rezidenty domovů pro seniory v USA (121), ukázala, že atorvastatin byl pacientům ve věku 65 až 75 let nejčastěji předepisován v dávce 20 mg a pacientům starším, ve věku 76 let a více, v dávce 10 mg. Druhým nejčastěji předepisovaným statinem byl simvastatin, a to v nejčastější dávce 20 mg denně u obou věkových skupin.

Další studií zkoumající dávky atorvastatinu a rosuvastatinu byla studie LODESTAR (126) probíhající v Jižní Koreji. Všem pacientům byla intenzita statinu postupně titrována, a to na základě dosažené hladiny LDL-cholesterolu. Průměrná denní dávka atorvastatinu a rosuvastatinu byla po třech letech léčby 36 mg a 17,1 mg. Průměrné hladiny LDL-cholesterolu byly nižší u pacientů s rosuvastatinem než ve skupině léčené atorvastatinem. Výsledky studie souvisí s předchozím zjištěním, že rosuvastatin je nejpotentnějším ze všech statinů při snižování hladiny LDL-cholesterolu.

Studie REVERSAL (127) (z angl. „Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering“) sledovala 2 skupiny pacientů léčených 80 mg atorvastatinu a 40 mg pravastatinu. Průměrná hladina LDL-cholesterolu u pacientů léčených atorvastatinem byla 2,05 mmol/l a u nemocných s pravastatinem 2,85 mmol/l. Doporučená hladina LDL-cholesterolu byla 2,59 mmol/l, které ve studii REVERSAL dosáhlo 97 % pacientů léčených atorvastatinem a 65 % léčených pravastatinem. Pacienti léčení atorvastatinem měli také nižší tendenci k progresi aterosklerózy než nemocní léčení pravastatinem.

Studie IDEAL (128) (z angl. „Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering“) měla za cíl prověřit, zda je výhodnější použít atorvastatin ve vysoké terapeutické dávce (80 mg/den), nebo užívat běžné dávky simvastatinu (20

mg/den) v sekundární prevenci po infarktu myokardu. Této studii se zúčastnilo 8888 pacientů ve věku 80 let a mladších. Doporučenými cílovými hodnotami LDL-cholesterolu byly hladiny nižší než 2,5 mmol/l u nemocných s kardiálním onemocněním a 1,8 mmol/l u pacientů ve vysokém stupni kardiovaskulárního rizika. U pacientů užívajících atorvastatin 80 mg denně byl pozorován snížený výskyt akutního infarktu myokardu, srdeční zástavy s nutnou následnou resuscitací a koronární smrti oproti uživatelům nižších dávek simvastatinu, toto snížení však bylo statisticky nevýznamné. U nemocných léčených atorvastatinem se však velmi významně snížilo i riziko cévní mozkové příhody a kardiovaskulárních příhod koronární revaskularizace, periferního cévního onemocnění či nefatálního infarktu myokardu. Celkovou úmrtnost a kardiovaskulární úmrtnost pacientů ovlivňoval atorvastatin a simvastatin shodně. Podobně jako ve studii REVERSAL měl atorvastatin schopnost snížit koncentraci LDL-c v krvi více než simvastatin (o 49 %). Průměrná hodnota LDL-c byla u nemocných léčených atorvastatinem 2,1 mmol/l a u pacientů se simvastatinem 2,7mmol/l. Důležitý je z geriatrického pohledu i bezpečnostní profil obou statinů. Z hlediska bezpečnosti je u geriatrických pacientů výhodnější atorvastatin než simvastatin. Atorvastatin spolu s rosuvastatinem řadíme mezi statiny s vysokou účinností a bezpečností. Simvastatin není doporučován u geriatrických pacientů zejména z důvodu jeho vysokého potenciálu k lékovým interakcím s ostatními léčivy (klaritromycin, verapamil, amlodipin atd.). Geriatrickí pacienti často trpí polymorbiditou a užívají větší množství léčiv, což vede k vyššímu potenciálu rizikových interakcí, proto jsou bezpečnější atorvastatin a rosuvastatin, které i v naší studii patřily k nejpředepisovanějším statinům. Atorvastatin lze užívat i u nemocných v pokročilé fázi renálního selhávání (50).

Co se týče fixních kombinací statinů s jinými hypolipidemiky (fibráty, ezetimibem či antihypertenzivy), užívalo v našem souboru fixní kombinacemi pouze 12 pacientů (1,37 %). V ČR nebyl žádný geriatrický pacient, který by užíval fixní kombinace statinů. V naší studii START/MED/093 užívalo 43,3 % pacientů 5-9 léků a 29,9 % 10 a více léků. Jednou z možných metod zvyšování adherence k léčbě je užití fixních kombinací. U rizikových nemocných však tyto kombinace naopak zhoršují možnosti titrace dávkování dle aktuální potřeby. Některé studie však prokázaly (např. klinická studie publikovaná R. Hatalou a kol.) (129), že fixní kombinace léčivých přípravků se statiny jsou mnohdy účinnější než dva léčivé přípravky podávané jako jednosložkové léky. Mezi fixní kombinace, které se v našem souboru pacientů vyskytovaly, patřily kombinace rosuvastatin a ezetimib (0,5 %), atorvastatin a amlodipin (0,3 %), atorvastatin, amlodipin a perindopril (0,2 %), rosuvastatin, perindopril a indapamid (0,2 %) a rosuvastatin a amlodipin (0,1 %). Obecně však byly předepisovány v malé míře (a v ČR vůbec). Studie

MRS-ROZE (z angl. „Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZEtimibe“) (130) měla za cíl porovnat účinnost fixní kombinace ezetimibu 10 mg a rosuvastatinu s rosuvastatinem. Fixní kombinace ezetimibu a rosuvastatinu významně snížily hladinu LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a také triglyceridů v porovnání s rosuvastatinem samotným. Výsledek této kombinované léčby byl výraznější u pacientů s diabetem mellitem a metabolickým syndromem než u pacientů s absencí těchto diagnóz. Naše studie neprováděla porovnávání účinnosti a vliv na hladiny lipidů, mj. i proto, že u mnoha pacientů v LDN laboratorní výsledky vůbec nebyly po dlouho dobu hodnoceny a nebyly dostupné. I tento výstup studie je podstatný, jelikož jak k hodnocení účinnosti, tak dlouhodobé bezpečnosti statinů je potřebné občasný monitoring laboratorních hodnot provádět.

Nejčastější délka léčby jakýmkoliv typem statinu byla v našem souboru seniorů více než 5 let (12,6 %). U 62,3 % všech nemocných nebyla délka léčby známá, ačkoliv u této skupiny nemocných lze předpokládat spíše dlouhodobou léčbu zahájenou ještě před přijetím do LDN. Průměrná doba terapie inhibitory HMG-CoA reductázy byla ve studii STEP $3,7 \pm 2,9$ roku s mediánem 3 roky. Podávání statinů je tedy častější v dlouhodobé léčbě, což prokázala i naše studie. Metaanalýza RCTs (131) publikovaná autory Yourman L.C. a kol v roce 2021 sledovala délku léčby statiny, která byla prospěšná k prevenci vzniku nepříznivých kardiovaskulárních událostí u pacientů ve věku 50 až 75 let. Tato metaanalýza potvrdila, že aby došlo k významné prevenci KVS události u 100 pacientů léčených statinem, je třeba průměrná doba léčby alespoň 2,5 let. Výsledky v jednotlivých studiích se významně lišily. Ve studii CARDS (z angl. „Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“) (132) z roku 2006 byla jako prospěšná shledána délka léčby 1,4 roky, ve studii ASPEN (z angl. „Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus“) (133) z roku 2006 doba podávání alespoň 3,5 let a ve studii HOPE-3 (z angl. „Heart Outcomes Prevention Evaluation-3“) (134) z roku 2016 byl prokázán přínos po statinové léčbě vedené alespoň 5,2 let. Ve studii MEGA (z angl. „Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese“) (135), také z roku 2006, byla účinná délka statinové léčby 6,5 let. Z těchto výzkumů vyplývá, že u pacientů v primární prevenci nežádoucích KVS událostí má prospěch dlouhodobá léčba statiny, ale doba podávání (zda 1,5 let nebo 6,5 let) zatím není jistá a je třeba dalších, spíše typicky geriatrických studií.

Dále jsme se zaměřovali na zhodnocení racionality užívání statinů u pacientů v různých stupních KVS rizika. Z výsledků našich analýz je zřejmé, že nejčastější

zastoupení (57,1 %) měli pacienti s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem a pouze 5,5 % pacientů v našem souboru mělo nízké kardiovaskulární riziko. Naše analýzy ukázaly, že pouze 30,7 % nemocných s velmi vysokým KVS rizikem užívalo statinovou léčbu. Ostatním pacientům s takto vysokým KVS rizikem nebyl statin indikován. Pacienti ve velmi vysokém KVS riziku by měli být, podle Evropské kardiologické společnosti, léčeni maximální tolerovanou dávkou inhibitoru HMG-CoA reduktázy, jíž je 80 mg atorvastatinu nebo 40 mg rosuvastatinu (95). Studie REVERSAL (127) potvrdila, že při léčbě 80 mg atorvastatinem došlo k zastavení rozvoje aterosklerotického KVO, zatímco 40 mg pravastatinu (statinu s nízkou intenzitou) ovlivnilo aterosklerotický rozvoj pouze minimálně. V našem souboru seniorů byly nejčastěji užívány statiny v denní dávce 20 mg. Pacienty s vysokým KVS rizikem léčíme statiny v nižší dávce pouze tehdy, hrozí-li riziko vzniku nežádoucích účinků (u pacientů s renálním selháváním, starších 80 let, s trojnásobně zvýšenými jaterními testy atd.) Léčba statiny není zpravidla zahájena u pacientů, u nichž je očekávaná délka přežití kratší než 6 měsíců (136). Jelikož paliativní nemocní nebyli v našem souboru sledováni, u všech nemocných ve vysokém KVS riziku měla být nasazena statinová léčba a vedena tak, aby byla bezpečná.

Racionální léčbou dyslipidémie se u českých pacientů s vysokým a velmi vysokým KVS rizikem zabývala observační studie L. Zlatohlávka a kol. z roku 2019 (137). 13,9 % nemocných bylo zařazeno do skupiny s vysokým rizikem a 86,1 % hodnocených spadalo do kategorie velmi vysokého KVS rizika. Výsledkem studie bylo, že u 56,1 % hodnocených pacientů došlo ke snížení plazmatické koncentrace po nasazení statinu pod doporučenou hladinu, což bylo méně než 1,8 mmol/l. 46,4 % nemocných ve vysokém KVS riziku snížilo pomocí statinové léčby LDL-cholesterol pod cílovou hladinu (méně než 2,6 mmol/l). V této studii, podobně jako v našem souboru pacientů, převažovali nemocní léčení statiny v nižších dávkách. Racionálním předepisováním statinů se také zabývala studie JUPITER (z angl. „Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“) (138), která prokázala, že u pacientů léčených rosuvastatinem dochází k velmi významnému snížení hladiny LDL-cholesterolu, a díky tomu dochází k snižování incidence infarktu myokardu, CMP, nestabilní anginy pectoris a úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Studie JUPITER hodnotila, zda je vhodné podávat statiny i pacientům s nízkým KVS rizikem, s LDL-cholesterolem nižším než 3,4 mmol/l a s pouze zvýšeným hs-CRP (z angl. „High-sensitivity C-reactive protein“) nad 2,0 mg/l. Výsledkem studie bylo, že léčba statiny u pacientů s nízkým KVS měla pozitivní vliv na prevenci vzniku KVS příhody, ale je velmi nereálné podávat statiny i nemocným bez KVS rizika, a také léčba osob, u nichž je pouze zvýšená koncentrace CRP, není oficiálně schválena. Studie

REVERSAL (127) prokázala, že u nemocných s hypercholesterolémií, kterým je indikován vysoce účinný atorvastatin v dávce 80 mg denně, dochází k významnému snížení koncentrací LDL-cholesterolu a také zmenšení aterosklerotických plátů. Studie CARDS (139) zkoumala účinek 10 mg atorvastatinu na snížení KVS rizika u pacientů s přítomným diabetem mellitem 2. typu (a alespoň jednou diabetickou komplikací) a bez předchozího výskytu KVS, neboli u pacienta ve velmi vysokém KVS riziku. Tato studie také prokázala, že při užívání atorvastatinu došlo k poklesu vzniku cévní mozkové příhody o 48 %, kardiovaskulárního onemocnění o 37 % a došlo k poklesu LDL-cholesterolu pod cílové hodnoty. Celková mortalita se snížila o 27 %. Další studií, která potvrdila pozitivní efekt statinů v primární a sekundární prevenci KVO u pacientů s DM, byla britská studie HPS (z angl. „Heart Protection Study“) (140). Výsledky této studie ukázaly, že u dospělých pacientů léčených simvastatinem v denní dávce 40 mg došlo k poklesu LDL-cholesterolu a snížení incidence KVO o 22 %. Prokázalo se také snížení nefatálních cévních mozkových příhod (ischemických i hemoragických).

Výsledky našeho projektu START ukázaly, že pouze 5,1 % z hodnocených pacientů spadalo do primární prevence KVS onemocnění. U žádného z pacientů v primární prevenci nebyl indikován statin. Meta-analýza randomizovaných kontrolovaných studií z roku 2009 (141) zkoumala benefity statinové léčby u pacientů s přítomnými rizikovými faktory KVO, ale bez kardiovaskulárního onemocnění (tedy v primární prevenci). Léčba statiny byla spojena se snížením rizika celkové mortality o 12 % v porovnání s placebem a o 19 % se snížil také výskyt cerebrovaskulárních událostí. V současné době se však obvykle statiny podávají pouze u pacientů s vysokým a velmi vysokým KVS rizikem, což dokazují i výsledky naší studie (17).

V našem souboru spadalo 44,3 % seniorů do oblasti sekundární prevence KVS onemocnění, statiny však mělo v sekundární prevenci indikováno pouze 8,3 % nemocných. Benefitem statinů v sekundární prevenci se u geriatrických pacientů zabývala studie LIPID (142), která potvrdila, že při léčbě pravastatinem dochází k poklesu nově manifestovaného infarktu myokardu u všech seniorů. Pozitivní přínos statinů v sekundární prevenci u geriatrických pacientů potvrdily již dříve zmíněné studie HPS a PROSPER.

Z celkového souboru seniorů hodnocených v rámci naší studie spadalo 50,5 % do skupiny pacientů v terciální prevenci. Skandinávská studie 4S („Scandinavian Simvastatin Survival Study“) prokázala, že terapie simvastatinem u nemocných po prodělaném infarktu myokardu významně snížila celkovou úmrtnost i mortalitu

spojenou s kardiovaskulárními událostmi. Simvastatin snížil riziko KVS příhod ve stejné míře (o 37 %) u geriatrických nemocných i u mladších pacientů. Studie AVERT (z angl. „Atorvastatin versus Revascularization Treatment“) (143) sledovala pacienty se stabilní formou ischemické choroby srdeční. Studie prokázala, že při poklesu plazmatických hladin LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l byl snížen vznik nefatálního infarktu myokardu a nutnost zavedení aortokoronárního bypassu a snížila se i progres anginy pectoris o 36 %. Všechny výše uvedené studie poukazují na vysoký benefit statinové léčby, pokud je vedena správně (účinně i bezpečně), a to i ve vyšším věku. Z tohoto důvodu výstupy naší studie spíše poukazují na stále významné podužívání statinové léčby a pravděpodobně i na častější vysazování při objevení komplikací (např. svalových bolestí nebo zvýšené hladině jaterních enzymů), i když by pacienti mohli profitovat z lépe individualizované léčby (nastavení bezpečnější dávky, bezpečnějších lékových kombinací nebo z volby bezpečnějšího statinu).

5.4. Závěr

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou morbidit a mortality ve stáří, a proto je nezbytné klást důraz na prevenci těchto onemocnění. Bylo prokázáno, že statiny jsou nepostradatelnými léčivy při snižování KVS nemocnosti a úmrtnosti, a to i u osob ve věku 65 let a více. Statiny jsou u geriatrických pacientů indikovány v primární, sekundární i terciální prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Statiny nejsou nemocným ve vysokém věku předepisovány, pokud je předpokládaná délka života kratší než 6 měsíců nebo pokud pacient trpí závažnými nežádoucími účinky vyvolanými statiny (myopatie, rhabdomyolýza, trojnásobně zvýšené jaterní testy nebo desetinásobně zvýšená koncentrace kreatinkinázy v plazmě), které nelze upravit lepší individualizací léčby. Výsledky mnoha studií prokázaly, že statiny patří mezi bezpečná léčiva a pokud je léčba správně nastavena, výskyt těchto nežádoucích účinků je vzácný. Pouze léčba statiny však k prevenci KVO samozřejmě nestačí. Vždy je nutné zaměřit se i na ovlivnitelné rizikové faktory (zanechat kouření, snížit příjem alkoholu, soli, sacharidů, nasycených mastných kyselin, snížit tělesnou hmotnost, zvýšit příjem ovoce, zeleniny, vlákniny a nenasycených mastných kyselin a zvýšit fyzickou aktivitu).

Naše studie poukázala na skutečnost, že ačkoliv v zařízeních s ošetrovatelskou službou byli nejčastěji hospitalizováni pacienti s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, většině těchto pacientů nebyly statiny vůbec podávány. Dále bylo zjištěno, že pacienti v primární, sekundární a terciální prevenci kardiovaskulárního onemocnění byli léčeni nízkými dávkami statinů nebo jim statiny nebyly vůbec indikovány. V primární prevenci nebyl statin předepsán žádnému z hodnocených seniorů. Pokud byli pacienti léčeni statiny, pouze velmi malé procento z nich užívalo nevhodnou kombinaci statinu s jiným interagujícím léčivem a ve většině případů se nejednalo o závažnou interakci. S výjimkou jednoho seniora, který užíval simvastatin ráno a večer v dávce 40 mg, bylo podávání statinů u nemocných také správně načasováno. Výsledky diplomové práce dále ukázaly, že nejčastěji byl nemocným předepisován atorvastatin a rosuvastatin, tedy statiny vhodné ve stáří. U několika pacientů byl však stále zvolen i méně vhodný simvastatin, u kterého je nutné více hlídat bezpečné nastavení lékového režimu. Nejčastější chybou tedy bylo spíše nepodání statinu v indikovaných případech a pravděpodobně vysazení statinů tam, kde se objevila rizika, ale kde léčba měla pokračovat při bezpečnějším nastavení lékového režimu. Role klinických farmaceutů v tomto segmentu péče a v této oblasti se tedy jeví také jako podstatná.

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

(1) Holmerová I, Baumanová M, Vaňková H, Wija P. Geriatrický pacient, geriatrická farmakoterapie a kvalita života. *Prakt. Lékáren* [online]. 2013;9(3):114-116 [cit. 30.11.2023] Dostupné z: <https://farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2013/03/03.pdf>.

(2) Počet seniorů v příštích desetiletích v Česku výrazně vzroste. *Statistika&MY* [online]. [cit. 30.11.2023] Dostupné z: <https://www.statistikaamy.cz/2023/11/30/pocet-senioru-v-pristich-desetiletich-v-cesku-vyrazne-vzroste/>.

(3) Horodinschi RN, Stanescu AMA, Bratu OG, Pantea Stoian A, Radavoi DG, Diaconu CC. Treatment with Statins in Elderly Patients. *Medicina (Kaunas)* [online]. 2019; 55(11): 721 [cit. 30.11.2023]. Available at: doi: 10.3390/medicina55110721.

(4) Weber P, Meluzínová H, Prudius D, Bielaková K. Polyfarmakoterapie nahlížená nejen prizmatem multimorbidity, ale jako další geriatrický syndrom. *Vnitr lek* [online]. 2016; 62(3): 135-139 [cit. 01.12.2023]. Dostupné z: https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/artkey/vnl-201690-0026_polypharmacy-viewed-not-only-through-the-prism-of-multi-morbidity-but-also-as-an-independent-geriatric-syndrom.php.

(5) Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* [online]. 2012; 60(10): E1-E25 [cit. 1.12.2023]. Available at: doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.

(6) Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. *Nat. Reviews Disease Primers* [online]. 2022; 8(1): 48 [cit. 3.12.2023]. Available at: doi: 10.1038/s41572-022-00376-4.

(7) Vyroubal P. Poruchy metabolismu cholesterolu a terapie statiny ve stáří. *Geriatric a Gerontologie* [online]. 2013; 2(2): 74-78 [cit. 03.12.2023]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/geriatric-gerontologie/2013-2/poruchy-metabolismu-cholesterolu-a-terapie-statiny-ve-stari-40930>.

(8) Cífková R. Kardiovaskulární riziko v různých terapeutických oblastech. *Kap kardiol* [online]. 2023; (1): 2-3 [cit. 03.12.2023]. Dostupné z:

<https://www.tribune.cz/archiv/kardiovaskularni-riziko-v-ruznych-terapeutickych-oblastech/>.

(9) Ateroskleróza: dlouho nebolí, o to je však zrádnější. *Pro Lékaře* [online]. 2019 [cit. 03.12.2019]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/clanky-pro-pacienty/ateroskleroza-dlouho-neboli-o-to-je-vsak-zradnejsi-111717>.

(10) Práznovcová L. Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob u populace v České republice. *Česká a slovenská farmacie* [online]. 2009; 58(1): 28-34 [cit. 05.12.2023]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2009-1-1/farmakoterapie-kardiovaskularnich-chorob-u-populace-v-ceske-republice-4676>.

(11) Vráblík M. Jaké nové léky můžeme očekávat v léčbě dyslipidémie? *Interní med* [online]. 2011; 13(9): 337-339 [cit. 05.12.2023]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2011/09/05.pdf>.

(12) Adámková V. Kombinovaná hypolipidemická léčba v praxi. *Med. praxi* [online]. 2013; 10(8–9): 273–276 [cit. 06.12.2023]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/08/02.pdf>.

(13) Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs* [online]. 2021; 81(3): 389–395 [cit. 06.12.2023]. Available at: doi: 10.1007/s40265-021-01473-6.

(14) German CA, Liao JK. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Arch Toxicol* [online]. 2023; 97(6): 1529-1545 [cit. 07.12.2023]. Available at: doi: 10.1007/s00204-023-03492-6.

(15) Westphalen D, Berry J. What is the best time to take statins and why. *Medical News Today* [online]. 2019 [cit. 07.12.2023]. Available at: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/325047>.

(16) Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [online]. 2021; 12(2): 237-251 [cit. 09.12.2023]. Available at: doi: 10.1002/jcsm.12654.

- (17) Widimský J. Statiny v sekundární prevenci ICHS. *Remedia* [online]. 2004; 14(2): 166-176 [cit. 09.12.2023]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Kardiologie/Statiny-v-sekundarni-prevenci-ICHS/8-18-c7.magarticle>.
- (18) Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* [online]. 2017; 120 (1): 229–243 [cit. 09.12.2023]. Available at: doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
- (19) Meier CR, Schleinger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* [online]. 2000; 283(24): 3205–3210 [cit. 09.12.2023]. Available at: doi: 10.1001/jama.283.24.3205.
- (20) Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures in elderly patients. *JAMA* [online]. 2000; 283(24): 3211–3216 [cit. 09.12.2023]. Available at: doi: 10.1001/jama.283.24.3211.
- (21) Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and the risk of fracture among older women. *Lancet* [online]. 2000; 355(9222): 2185–2188 [cit. 09.12.2023]. Available at: doi: 10.1016/S0140-6736(00)02400-4. PMID: 10881890.
- (22) Vlček J, Kopecký M, Nachtigal P, Tilšer I, Górecká K. Extralipidové účinky statinu – nový pohled na farmakodynamiku inhibitoru HMG-CoA reduktázy. *Remedia* [online]. 2009 [cit. 12.12.2023]. Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/extralipidove-ucinky-statinu-novy-pohled-na-farmakodynamiku-inhibitoru-hmg-coa-reduktazy-781/>.
- (23) Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* [online]. 2001; 103(3): 357–362 [cit. 12.12.2023]. Available at: doi: 10.1161/01.cir.103.3.357.
- (24) Štětkářová I, Dvořák A. Neuroprotektivní účinky statinů. *Neurol. praxi* [online]. 2021; 22(1): 45-49 [cit. 12.12.2023]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2021/01/08.pdf>.

- (25) Strandberg TE. Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients. *Curr Atheroscler Rep* [online]. 2019; 21(8):2 8 [cit. 15.12.2023]. Available at: doi: 10.1007/s11883-019-0793-7.
- (26) Vráblík M. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi: Co by měl vědět pacient? *Kap kardiol* [online]. 2022; 14: 2-3 [cit. 15.12.2023]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/prevence-kardiovaskularnich-onemocneni-v-klinicke-praxi-co-by-mel-vedet-pacient/>.
- (27) SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. [online]. 2021; 42(25): 2439-2454 [cit. 4.3.2024]. Available at: doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
- (28) Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [online]. 2021;42 (34): 3227–3337 [cit. 15.12.2023]. Available at: doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- (29) Strandberg TE. Benefits and limitations of statin use in primary cardiovascular prevention: recent advances. *Pol Arch Intern Med* [online]. 2022; 132(5): 16258 [cit. 15.12.2023]. Available at: doi:10.20452/pamw.16258.
- (30) Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* [online]. 2016; 388(10059): 2532-2561 [cit. 16.12.2023]. Available at: doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- (31) Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* [online]. 2019; 393(10170): 407-415 [cit. 18.12.2023]. Available at: doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
- (32) Singh S, Zieman S, Go AS, et al. Statins for Primary Prevention in Older Adults-Moving Toward Evidence-Based Decision-Making. *J Am Geriatr Soc* [online]. 2018; 66(11): 2188-2196 [cit. 18.12.2023]. Available at: doi: 10.1111/jgs.15449.

- (33) Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [online]. 2015; 175(5): 691-700 [cit. 18.12.2023]. Available at: doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0289.
- (34) Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* [online]. 2023; 23(5): 477-495 [cit. 18.12.2023]. Available at: doi: 10.1007/s40256-023-00594-5.
- (35) Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Del Giovane C, Kwag KH, Squizzato A, Moja L. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* [online]. 2019; 17(1): 67 [cit. 18.12.2023]. Available at: doi: 10.1186/s12916-019-1298-5.
- (36) Zullo AR, Ofori-Asenso R, Wood M, et al. Effects of Statins for Secondary Prevention on Functioning and Other Outcomes Among Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc* [online]. 2020; 21(4): 500-507.e8 [cit. 20.12.2023]. Available at: doi: 10.1016/j.jamda.2020.01.102.
- (37) Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl* [online]. 2004; 5(3): 81-87 [cit. 20.12.2023]. Available at: doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027.
- (38) Škorňa M, Neumann J, Peška S, Mikulík R. Management tranzitorní ischemické ataky a minor stroke. *Cesk Slov Neurol N* [online]. 2016; 79/112(2): 178-187 [cit. 20.12.2023]. Dostupné z: doi: <https://doi.org/10.14735/amcsnn2016178>.
- (39) Mohammad S, Nguyen H, Nguyen M, et al. Pleiotropic effects of statins: untapped potential for statin pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol* [online]. 2019; 17(3): 239-261 [cit. 21.12.2023]. Available at: doi: 10.2174/1570161116666180723120608.
- (40) Souhrn údajů o přípravku [online]. [cit. 21.12.2023]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC10595.pdf>.

- (41) Souhrn údajů o přípravku [online]. [cit. 21.12.2023]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC28735.pdf>.
- (42) Nízkocholesterolová dieta. *Moje ambulance* [online]. 2019 [cit. 25.02.2024]. dostupné z: <https://www.mojeambulance.cz/nizkocholesterolova-dieta/>.
- (43) Nízkocholesterolová dieta. *Skutečný lékař* [online]. [cit.25.02.2024]. Dostupné z: <https://www.skutecnylekar.cz/poradna/nizkocholesterolova-dieta/>.
- (44) Cholesterol and Nutrition. *Cleveland Clinic* [online]. 2022 [cit.25.2.2024]. Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/16867-cholesterol--nutrition-tlc>.
- (45) Slimáková M. Trans mastné kyseliny. *PharmDr. margit Slimáková* [online]. [cit. 28.04.2024]. Dostupné z: <https://www.margit.cz/encyklopedie/trans-mastne-kyseliny/>.
- (46) Ministerstvo zemědělství. Trans-mastné kyseliny. *Výživa a potraviny* [online]. 2024; 59(6): 144-146 [cit. 25.02.2024]. Dostupné z: <https://bezpecnostpotravin.cz/termin/trans-mastne-kyseliny/>.
- (47) Zlatohlávek L, Vráblík M, Češka R. Hypolipidemická terapie v rukou praktického lékaře. *Med. praxi* [online]. 2011; 8(7 a 8): 316-320 [cit. 25.02.2024]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2011/07/03.pdf>.
- (48) Léčba hypercholesterolemie u pacientů v sekundární prevenci KVO – současné možnosti a výzvy. *Pro Lékaře* [online]. 2016 [cit. 21.12.2023]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/lecba-hypercholesterolemie-u-pacientu-v-sekundarni-prevenci-kvo-soucasne-moznosti-a-vyzvy>
87/lecba_hypercholesterolemie_u_pacientu_v_sekundarni_prevenci_kvo_soucasne_moznosti_a_vyzvy-81.
- (49) Sovová E, Sovová M. Nová doporučení pro management a léčbu dyslipidemií. *Med. praxi* [online]. 2020; 17(3): 144-149 [cit. 25.12.2023]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2020/03/01.pdf>.
- (50) Piňha J, Topinková E, Blaha V, Jurašková B, Bureš I, Holmerová I, Vráblík M. Léčba statiny u osob vyššího věku. *Vnitřní lékařství* [online]. 2018; 64(11): 1021-1027 [cit. 25.12.2023]. Dostupné z: doi: 10.36290/vnl.2018.147.

(51) Není statin jako statin aneb praktický přehled rozdílů jednotlivých molekul. *Pro lékaře* [online]. 2023 [cit. 25.12.2023]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/kardiovaskularni-rizika/detail/neni-statin-jako-statin-aneb-prakticky-prehled-rozdilu-jednotlivych-molekul-112435>.

(52) Attardo S, Musumeci O, Velardo D, Toscano A. Statins Neuromuscular Adverse Effects. *Int J Mol Sci* [online]. 2022; 23(15): 8364 [cit. 29.12.2023]. Available at: doi:10.3390/ijms23158364.

(53) Soška V, Kyselák O. Lze zlepšit kompliance pacientů k dlouhodobé terapii statiny? *Vnitr Léč* [online]. 2017; 63(10): 663–666 [cit. 29.12.2023]. Dostupné z: doi: 10.36290/vnl.2017.129.

(54) Cibičková L, Karásek D. Kdy neléčit dyslipidémií? *Inter med* [online]. 2017; 19(5): 272-273 [cit. 29.12.2023]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2017/05/11.pdf>.

(55) Statiny – pilíř hypolipidemické terapie v prevenci kardiovaskulárních příhod. *Pro Lékaře* [online]. 2020 [cit. 29.12.2023]. 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>.

(56) Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol* [online]. 2016; 67(20): 2395-2410 [cit. 29.12.2023]. Available at: doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071.

(57) Goláň L. Chyby a úskalí terapie statiny. *Med pro Praxi* [online]. 2004; 1: 31-32 [cit. 29.12.2023]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/11/06.pdf>.

(58) Pohjola-Sintonen S, Julkunen H. Muscle-related adverse effects of statins. *Duodecim* [online]. 2014; 130(16): 1622-1627 [cit. 29.12.2023]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25269368/>.

(59) Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *J Atheroscler Thromb* [online]. 2019; 26(3): 207-215 [cit. 30.12.2023]. Available at: doi: 10.5551/jat.RV17030.

- (60) Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* [online]. 2010; 44(9): 1410-1421 [cit. 30.12.2023]. Available at: doi: 10.1345/aph.1P150.
- (61) Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* [online]. 2015; 36(17): 1012-1022 [cit. 30.12.2023]. Available at: doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
- (62) Cibičková L, Karásek D. Svalové symptomy při užívání statinů – literární přehled a naše zkušenosti. *Med pro Praxi* [online]. 2016; 18(2): 74–76 [cit. 02.01.2024]. Dostupné z: doi: 10.36290/int.2016.018.
- (63) Doležal T. Rabdomyolýza jako nežádoucí účinek statinů. *Remedia* [online]. 2009 [cit. 02.01.2024]. Dostupné z: <https://www.remmedia.cz/rubriky/klinicka-farmakologie-a-farmacie/rabdomyolyza-jako-nezadouci-ucinek-statinu-962/>.
- (64) Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol* [online]. 2013; 7(5): 472-483 [cit. 02.01.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.jacl.2013.03.001.
- (65) Ho CK, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. *Ther Adv Drug Saf* [online]. 2012; 3(1): 35-46 [cit. 03.01.2024]. Available at: doi: 10.1177/2042098611428486.
- (66) Veverková H. Statinová intolerance a její řešení v klinické praxi [online]. [cit. 03.01.2024]. Dostupné z: <https://www.kardio-cz.cz/data/clanek/699/dokumenty/22-intolerance-statinu.pdf>.
- (67) Causevic-Ramosevac A, Semiz S. Drug interactions with statins. *Acta Pharm* [online]. 2013; 63(3): 277-293 [cit. 03.01.2024]. Available at: doi: 10.2478/acph-2013-0022.
- (68) Lékové interakce statinů stručně a prakticky. *Pro lékaře* [online]. 2019 [cit. 03.01.2024]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/kardiovaskularni-rizika/detail/lekove-interakce-statinu-strucne-a-prakticky-112433>.

- (69) Malý J, Vlček J, Doseděl M. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. *Remedia* [online]. 2011 [cit. 03.01.2024]. Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/lekove-interakce-statinu-jejich-klinicka-zavaznost-a-management-4488/>.
- (70) Soška V. Statiny a jejich lékové interakce. *Medical Tribune* [online]. 2013; 9 (8): A6 [cit. 04.01.2024]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/statiny-a-jejich-lekove-interakce/>.
- (71) Prokeš M, Suchopár O, Suchopár J. Makrolidy a jejich lékové interakce. *Prakt. lékáren* [online]. 2016; 12(5): 163–169 [cit. 04.01.2024]. Dostupné z: doi: 10.36290/lek.2016.040.
- (72) Špác J, Vyskočilová M. Blokátory kalciového kanálu po 50 letech. *Klin Farmakol Farm* [online]. 2018; 32(1): 22–26 [cit. 04.01.2024]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2018/01/05.pdf>.
- (73) Engell AE, Svendsen ALO, Lind BS, et. al. Drug-drug interaction between warfarin and statins: A Danish cohort study. *Br J Clin Pharmacol* [online]. 2021; 87(2): 694-699 [cit. 04.01.2024]. Available at: doi: 10.1111/bcp.14428.
- (74) Lee JW, Morris JK, Wald NJ. Grapefruit Juice and Statins. *Am J Med* [online]. 2016; 129(1): 26-29 [cit. 05.01.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.036.
- (75) Grapefruit Juice and Some Drugs Don't Mix. *Food and Drug Administration* [online]. [cit. 04.01.2024]. Available at: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/grapefruit-juice-and-some-drugs-dont-mix>.
- (76) Suchopár J. a kol. *Lékové interakce, obecné aspekty lékových interakcí*. 1. vydání. Praha: DrugAgency. 2023; (1a): 832. ISBN: 978-80-908788-1-5.
- (77) Juřica J. Interakce léčiv se zaměřením na vybrané lékové skupiny v kardiologii. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2020; 22(3): 97–102 [cit. 04.01.2024]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2020-3-25/interakce-leciv-se-zamerenim-na-vybrane-lekove-skupiny-v-kardiologii-125136/download?hl=cs>.

- (78) Eggertsen R, Andreasson A, Andrén L. Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (Movina) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Scand J Prim Health Care* [online]. 2007; 25(3): 154-159 [cit. 04.01.2024]. Available at: doi: 10.1080/02813430701442768.
- (79). Jones MR, Urits I, Wolf J, et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol* [online]. 2020; 15(1): 38-48 [cit. 04.01.2024]. Available at: doi: 10.2174/1574884714666190121154813.
- (80) Kheloussi S. Considerations in the approach to appropriate statin selection. *US Pharm* [online]. 2018; 43(7): 22–26 [cit. 05.01.2024]. Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/considerations-in-the-approach-to-appropriate-statin-selection>.
- (81) Corrao G, Ibrahim B, Nicotra N, et al. Statins and the Risk of Diabetes: Evidence From a Large Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* [online]. 2014; 37(8): 2225–2232 [cit. 05.01.2024]. Available at: doi: 10.2337/dc13-2215.
- (82) Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* [online]. 2017; 5(1): e000438 [cit. 05.01.2024]. Available at: doi: 10.1136/bmjdr-2017-000438.
- (83) Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* [online]. 2013; 111(8): 1123-1130 [cit. 06.01.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
- (84) Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [online]. 2010; 87(1): 98-107 [cit. 06.01.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.008.
- (85) Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H, Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* [online]. 2015; 11(6): 718-26 [cit. 06.01.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.

(86) Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* [online]. 2007; 23(3): 194–201 [cit. 06.01.2024]. Available at: doi: 10.1159/000099037.

(87) Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* [online]. 2013; 13(4): 817–24 [cit. 06.01.2024]. Available at: doi: 10.1111/ggi.12044.

(88) Poly TN, Islam MM, Walther BA, Yang HC, Wu CC, Lin MC, Li YC. Association between Use of Statin and Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology* [online]. 2020; 54(3): 214–226 [cit. 07.01.2024]. Available at: doi: 10.1159/000503105.

(89) Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [online]. 2013; 22(4): 345–358 [cit. 07.01.2024]. Available at: doi: 10.1002/pds.3381.

(90) Rojas-Fernandez C, Hudani Z, Bittner V. Statins and cognitive side effects: what cardiologists need to know. *Cardiol Clin* [online]. 2015; 33(2): 245–256 [cit. 07.01.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.ccl.2015.02.008.

(91) Chu CS, Tseng PT, Stubbs B, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [online]. 2018; 8(1): 5804 [cit. 10.01.2024]. Available at: doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.

(92) Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother* [online]. 2011; 9(1): 11–23 [cit. 10.01.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.02.004.

(93) Skoupá J. Dlouhodobá adherence ke kardiovaskulární farmakoterapii v České republice na příkladu amlodipinu a atorvastatinu. *Kap kardiol* [online]. 2011; 3(2): 63–67 [cit. 10.01.2024]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/dlouhodobaa-adherence-ke-kardiovaskularni-farmakoterapii-v-ceske-republice-na-prikladu-amlodipinu-a-atorvastatinu/>.

- (94) Vohánka S. Zvýšená hladina kreatinkinázy. *Interní Med* [online]. 2012; 14(8 a 9): 322–326 [cit. 10.01.2024]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/09/07.pdf>.
- (95) Catapano AL, Graham I, Backer Gd, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* [online]. 2016; 37(39): 2999–3058 [cit. 10.01.2024]. Available at: doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- (96) CK (Kreatinkináza). *Vaše laboratoř* [online]. [cit. 11.01.2024]. Dostupné z: <https://www.vaselaboratore.cz/seznam-vysetreni/biochemie/item/ck-kreatinkinaza>.
- (97) Vráblík M, Šnejdrová M. Farmakoterapie dyslipidemií. *Med. Pro Praxi* [online]. 2010; 7(1): 6–8 [cit. 11.01.2024]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/01/02.pdf>.
- (98) Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff EG. Léčba dyslipidémie statiny při zvýšených koncentracích jaterních aminotransferáz: terapeutické dilema. *Medicína po promoci* [online]. 2010 [cit. 12.01.2024]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/lecba-dyslipidemie-statiny-pri-zvysenych-koncentracich-jaternich-aminotransferaz-terapeuticke-dilema/>.
- (99) Hlušička J, Arora M, Brůha R, Žák A., Statiny a játra. *Čas. Lék. čes* [online]. 2022; 161: 80-83 [cit. 12.01.2024]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2022-2-15/statin>.
- (100) Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* [online]. 2002; 105(20): 2341-2346 [cit. 17.02.2024]. Available at: doi: 10.1161/01.cir.0000017634.00171.24.
- (101) Piřha J. Komplikace a jejich řešení při léčbě dyslipidémie. *Kardiologie, Profi medicína* [online]. 2023 [cit. 17.02.2024]. Dostupné z: <https://profimedicina.cz/komplikace-a-jejich-reseni-pri-lecbe-dyslipidemie/>.
- (102) Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ* [online]. 2003; 327(7418): 788. Available at: doi: 10.1136/bmj.327.7418.788.

- (103) Izquierdo-Palomares JM, Fernandez-Tabera JM, Plana MN, et al. Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia. *Cochrane Database Syst Rev* [online]. 2016; 11(11): CD009462 [cit. 17.02.2024]. Available at: doi: 10.1002/14651858.CD009462.pub2.
- (104) Awad K, Serban MC, Penson P, et al. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* [online]. 2017; 11(4): 972-985.e9 [cit. 17.02.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.
- (105) Hulisz D. Which statin is right for my patient? *Medscape* [online]. 2007 [cit. 17.02.2024]. Available at: www.medscape.com/viewarticle/561128.
- (106) Lund TM, Torsvik H, Falch D, Christophersen B, Skårdal R, Gullestad L. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* [online]. 2002; 90(7): 784-786 [cit. 17.02.2024]. Available at: doi: 10.1016/s0002-9149(02)02614-0.
- (107) Prakticky využitelné rozdíly ve farmakologii statinů. *Pro lékaře* [online]. 2019 [cit. 18.02.2024]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/kardiovaskularni-rizika/detail/prakticky-vyuzitelne-rozdily-ve-farmakologii-statinu-112432>.
- (108) Činčura J. Jak vybírat statiny pro svého pacienta? *Medical Tribune* [online]. 2007 [cit. 18.02.2024]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/jak-vybirat-statiny-pro-sveho-pacienta/>.
- (109) Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Hydrophilic or Lipophilic Statins? *Front Cardiovasc Med* [online]. 2021; 8: 687585 [cit. 18.02.2024]. Available at: doi: 10.3389/fcvm.2021.687585.
- (110) Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res* [online]. 2017; 120(1): 229-243 [cit. 18.02.2024]. Available at: doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
- (111) Statiny a jejich specifika. *Pro lékaře* [online]. 2017 [cit. 19.02.2024]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/statiny-a-jejich-specifika-136/statiny_a_jejich_specifika-131.

- (112) Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)* [online]. 2018; 150(10): 398-402 [cit. 19.02.2024]. Available at: doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.030.
- (113) Hodný a zlý cholesterol – první prospívá, druhý škodí. *Srdce v kondici* [online]. 2018 [cit. 19.02.2024]. Dostupné z: <https://www.srdcevkondici.cz/novinky/hodny-a-zly-cholesterol-prvni-prospiva-druhy-skodi-68580>.
- (114) Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol* [online]. 2013; 20(4): 641-657 [cit. 25.04.2024]. Available at: doi: 10.1177/2047487313480435.
- (115) Morris JN, Fries BE, Mehr DR, Hawes C, Phillips C, Mor V, Lipsitz LA. MDS Cognitive Performance Scale. *J Gerontol* [online]. 1994; 49: M174-M182 [cit. 13.04.2024]. Available at: doi: 10.1093/geronj/49.4.m174.
- (116) Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* [online]. 1983; 31(12): 721-727 [cit. 13.04.2024]. Available at: doi: 10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x.
- (117) Burrows AB, Morris JN, Simon SE, Hirdes JP, Phillips C. Development of a minimum data set-based depression rating scale for use in nursing homes. *Age Ageing*. [online] 2000; 29: 165–172 [cit. 13.04.2024]. Available at: doi: 10.1093/ageing/29.2.165.
- (118) Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* [online]. 2005; 173: 489–495 [cit. 13.04.2024]. Available at: doi: 10.1503/cmaj.050051.
- (119) Pekařová M. Stárnutí populace a vybrané aspekty racionality lékové preskripce statinů ve stáří (II.) Projekt EuroAgeism H2020 (ESR7 projektu pod názvem „Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe“) [online]. 2021 [cit. 25.04.2024]. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/170850/120403528.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

- (120) Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ* [online]. 2018; 362: k3359 [cit. 25.04.2024]. Available at: doi: 10.1136/bmj.k3359.
- (121) Mack DS, Hume AL, Tjia J, Lapane KL. National Trends in Statin Use among the United States Nursing Home Population (2011-2016). *Drugs Aging* [online]. 2021; 38(5): 427-439 [cit. 25.04.2024]. Available at: doi: 10.1007/s40266-021-00844-8.
- (122) Hradec J, Bultas J, Kmínek A, Hlaváč V, Tylová R, Kadlecová P. Jak se léčí statiny v České republice? Výsledky průzkumu STEP. *Cor Vasa* [online]. 2011; 53: 527–534 [cit. 26.04.2024]. Dostupné z: doi: 10.33678/cor.2011.132.
- (123) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* [online]. 1996; 335(14): 1001-1009 [cit. 26.04.2024]. Available at: doi: 10.1056/NEJM199610033351401.
- (124) Vráblík M. Rosuvastatin. *Kap Kardiol* [online]. 2011; 3: 22-25 [cit. 26.04.2024]. Dostupné z: <https://www.kapitoly-online.cz/archiv/clanek/131>.
- (125) Vaverková H. Rosuvastatin. *Remedia* [online]. 2009. [cit. 26.04.2024] Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/aktuality/rosuvastatin-1225/>.
- (126) Lee YJ, Hong SJ, Kang WC, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial. *BMJ* [online]. 2023; 383: e075837 [cit. 27.04.2024]. Available at: doi: 10.1136/bmj-2023-075837.
- (127) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [online]. 2004; 291(9): 1071–1080 [cit. 27.04.2024]. Available at: doi:10.1001/jama.291.9.1071.
- (128) Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction The IDEAL Study:

A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [online]. 2005; 294: 2437–2445 [cit. 27.04.2024]. Available at: doi: 10.1001/jama.294.19.2437.

(129) Hatala R, Pella D, Hatalová K, Šidlo R. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investig* [online]. 2012; 32(9): 603-612 [cit. 27.04.2024]. Available at: doi: 10.1007/BF03261915.

(130) Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZEtimibe). *Cardiovasc Ther* [online]. 2016; 34(5): 371-382 [cit. 27.04.2024]. Available at: doi: 10.1111/1755-5922.12213.

(131) Yourman LC, Cenzer IS, Boscardin WJ, et al. Evaluation of Time to Benefit of Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Adults Aged 50 to 75 Years: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* [online]. 2021; 181(2): 179-185 [cit. 28.04.2024]. Available at: doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6084.

(132) Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65–75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* [online]. 2006; 29(11): 2378-2384 [cit. 28.04.2024]. Available at: doi: 10.2337/dc06-0872.

(133) Knopp RH, d’Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non–Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* [online]. 2006; 29(7): 1478-1485 [cit. 28.04.2024]. Available at: doi: 10.2337/dc05-2415.

(134) Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* [online]. 2016; 374(21): 2021-2031 [cit. 28.04.2024]. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1600176.

(135) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* [online]. 2006; 368(9542): 1155-1163 [cit. 28.04.2024]. Available at: doi: 10.1016/S0140-6736(06)69472-5.

(136) Vysoké dávky statinů. *Pro lékaře* [online]. 2017 [cit. 10.05.2024]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/vysoke-davky-statinu-126/vysoke_davky_statinu-122.

(137) Zlatohlávek L, Šnejdrová M, Bridges I, Šindelářová R. Observační studie léčby dyslipidemie v České republice. *AtheroRev* [online]. 2019; 4(3): 162-169 [cit. 10.05.2024]. Dostupné z: <https://www.atheroreview.eu/casopisy/athero-review/2019-3-14/observacni-studie-lecby-dyslipidemie-v-ceske-republice-115564/download?hl=cs>.

(138) Vítovec J. Studie JUPITER a Co nám říká? *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2009; 11(1): 27-29 [cit. 10.05.2024]. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2009-1/studie-jupiter-a-co-nam-rika-31322>.

(139) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [online]. 2004; 364: 685–696 [cit. 10.05.2024]. Available at: doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.

(140) Goldberg RB. Statin treatment in diabetic subjects: what the Heart Protection Study shows. *Clinical Diabetes* [online]. 2003; 21(4): 151–152 [cit. 10.05.2024]. Dostupné z: <https://doi.org/10.2337/diaclin.21.4.151>.

(141) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [online]. 2009; 338: b2376 [cit. 10.05.2024]. Available at: doi: 10.1136/bmj.b2376.

(142) The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* [online]. 1998; 339: 1349–1357 [cit. 10.05.2024]. Available at: doi:10.1056/NEJM199811053391902.

(143) Pitt B, Waters D, Brown WW, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization

Treatment Investigators. *N Engl J Med* [online]. 1999; 341: 70–76 [cit. 10.05.2024].
Available at: doi: 10.1056/NEJM199907083410202.

7. SEZNAM TABULEK

Tabulka č. 1 Výstupy ze studie sledující užití statinů u křehkých geriatrických pacientů žijících v domovech pro seniory (autoři: Zullo A.R. a kol.).....	26
Tabulka č. 2 Přehled doporučení, jak se zachovat při zvýšení hladiny kreatinkinázy při terapii statiny.....	43
Tabulka č. 3 Farmakoekvivalentní a maximální dávky statinů	47
Tabulka č. 4 Rozdělení pacientů podle typu prevence	52
Tabulka č. 5 Rozdělení pacientů podle stupně kardiovaskulárního rizika	53
Tabulka č. 6 Sociodemografické charakteristiky seniorů ve sledovaném souboru	56
Tabulka č. 7a Klinické charakteristiky – výskyt polyfarmakoterapie, polymorbidity a zastoupení vybraných kardiovaskulárních onemocnění	58
Tabulka č. 7b Klinické charakteristiky – výskyt rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění	60
Tabulka č. 8 Stupeň závislosti pacientů v aktivitách denních života (ADL) ve sledovaném souboru	61
Tabulka č. 9a Kognitivní funkce hodnocených pacientů	63
Tabulka č. 9b Výsledky hodnocení nálady a stupně deprese u pacientů ve sledovaném souboru	64
Tabulka č. 9c Stanovení stupně seniorské křehkosti podle škály CFS	66
Tabulka č. 10 Prevalence užití monokomponentních statinů a fixních kombinací statinů s jinou účinnou látkou v jedné tabletě ve sledovaném souboru	68
Tabulka č. 11 Zastoupení inhibitorů HMG-CoA reduktázy v závislosti na užívané denní dávce	70
Tabulka č. 12 Podávání statinů v závislosti na denní době	72
Tabulka č. 13 Délka užití statinové léčby	73
Tabulka č. 14 Lékové interakce se statiny	75
Tabulka č. 15a Zastoupení pacientů podle stupně kardiovaskulárního rizika	76
Tabulka č. 15b Pacienti užívající statinovou léčbu v závislosti na kardiovaskulárním riziku	77
Tabulka č. 15c Pacienti s KVS rizikem neužívající statinovou léčbu	78

Tabulka č. 16 Indikace statinů v primární, sekundární a terciální prevenci	80
--	----

8. SEZNAM GRAFŮ

Graf č. 1 Prevalence počtu užívaných léků	59
Graf č. 2 Výskyt rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.....	60
Graf č. 3 Stupeň závislosti pacientů při aktivitách ADL	62
Graf č. 4 Kognitivní funkce pacientů ve sledovaném souboru	63
Graf č. 5 Výsledky hodnocení nálady a stupně deprese u pacientů ve sledovaném souboru	65
Graf č. 6 Stanovení stupně seniorské křehkosti podle škály CFS	66
Graf č. 7 Prevalence užití monokomponentních statinů a fixních kombinací statinu s jinou účinnou látkou ve sledovaném souboru.....	69
Graf č. 8 Předepisované denní dávky statinů	70
Graf č. 9 Délka užití statinové léčby.....	73
Graf č. 10 Pacienti užívající statinovou léčbu v závislosti na kardiovaskulárním riziku ..	77
Graf č. 11 Pacienti neužívající statinovou léčbu v závislosti na kardiovaskulárním riziku	78
Graf č. 12 Zastoupení pacientů užívajících a neužívajících statinovou léčbu v primární, sekundární a terciální prevenci	80