

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

Katedra sociální a klinické farmacie

Richard Prokeš

Spotřeby a úhrady statinů v České republice

(diplomová práce)

Školní rok: 2005/2006

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Lenka Práznovcová, Ph.D.

Poděkování patří

PharmDr. Lence Práznovcové, Ph.D. za odborné vedení a pomoc při práci na diplomové práci a Prof. RNDr. Viliamu Foltánovi, CSc. za poskytnutí důležitých dat pro tuto diplomovou práci.

Úvod do diplomové práce	4
OBEČNÁ ČÁST	5
Úvod	6
Ateroskleróza	9
Etiopatogeneze	9
Rozdělení aterosklerózy	10
Rizikové faktory aterosklerózy	11
Cholesterol	14
Lipoproteinové částice	14
Dyslipidémie	16
Vztah plazmatických koncentrací celkového cholesterolu a vzniku ICHS	20
Vztah plazmatických koncentrací LDL cholesterolu a vzniku ICHS	21
Vztah plazmatických koncentrací VLDL cholesterolu a vzniku ICHS	22
Vztah plazmatických koncentrací celkového cholesterolu a vzniku ICHS	22
Vztah plazmatických koncentrací HDL cholesterolu a vzniku ICHS	23
Vztah plazmatických koncentrací celkového cholesterolu a vzniku ICHS	24
Vztah plazmatických koncentrací lipoproteinu A a vzniku ICHS	25
Vliv prodloužené postprandiální lipémie na vznik ICHS	25
Vliv apolipoproteinu A1 a B100 na vznik ICHS	25
Terapie dyslipidemií	26
Statiny	28
Mechanismus účinku	28
Přehled jednotlivých statinů	29
Účinky statinů na snížení plazmatických koncentrací cholesterolu	31
Účinky statinů na prevenci rozvoje aterosklerózy a ICHS	32
Další účinky statinů	35
Toxicita statinů	36
Interakce statinů	38
Indikace terapie statiny	40
Systém SCORE (odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění)	44
EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	
Spotřeby a úhrady statinů v České republice	47
Metodika získávání dat	47
Výsledky	48
Spotřeby hypolipidemik v ČR	48
Náklady na hypolipidemika v ČR	50
Průměrné ceny DDD	51
Úhrady statinů v ČR	54
Diskuse	56
ZÁVĚR	60

Úvod do diplomové práce

V obecné části jsem si kladl za cíl shrnout aktuální poznatky o základních souvislostech mezi aterosklerózou a léčbou hypolipidemiky s důrazem na užívání statinů. Jak celosvětově, tak konkrétně v České republice v posledním desetiletí dochází díky novým klinickým studiím, ve kterých byl prokázán vliv na delší přežívání pacientů léčených statiny, ke změnám v indikačním omezení těchto léků. Od roku 2001 mohou praktičtí lékaři předepisovat simvastatin a lovastatin. V polovině roku 2005 dostali praktičtí lékaři „volnou ruku“ v předepisování atorvastatinu (10 a 20 mg), simvastatinu (10, 20 a 40 mg), fluvastatinu (20 a 40 mg), lovastatinu (20, 40 a 80 mg) a pravastatinu (20 a 40 mg), co se týče indikace u nemocných s hypercholesterolémií, manifestní aterosklerózou či diabetem nebo v případě, že celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí nemocného dle systému SCORE je větší než 5 %. Změny textu indikačních omezení stanovených lékovou vyhláškou vedly ke snížení restriktce statinů tak, aby byly tyto léky dostupné pro stále širší okruh pacientů. Proto lze předpokládat, že jejich spotřeba v ČR průběžně roste a že rostou i náklady veřejného zdravotního pojištění na tyto léky (tuto hypotézu jsem ověřoval v experimentální části diplomové práce).

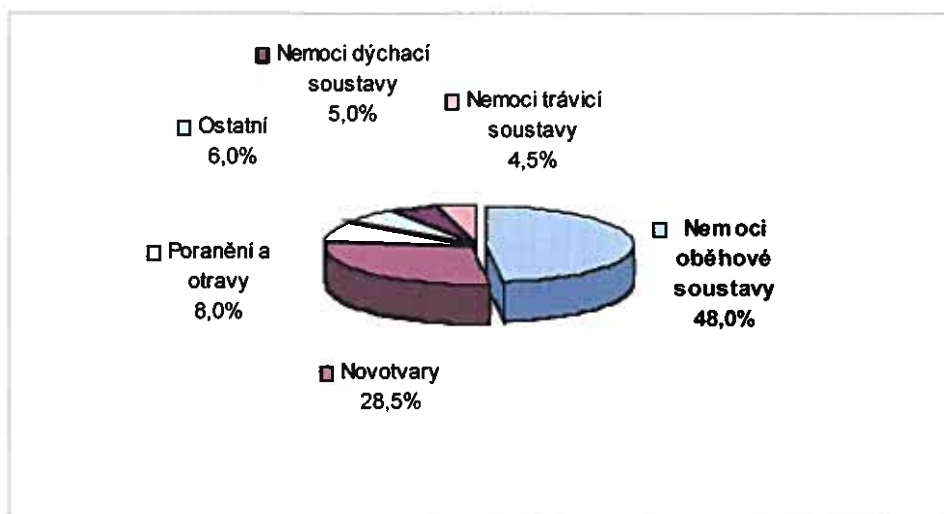
Protože však jsou u lékařů zároveň uplatněny finanční limity na preskripci léků, je pravděpodobné, že statiny nejsou předepisovány všem pacientům, kteří by z léčby statiny měli užitek.

Cílem experimentální části bylo vyhodnotit data o spotřebách, cenách DDD a úhradách statinů s ohledy na omezení legislativou České republiky. Cílem bylo potvrdit, či vyvrátit zvýšení spotřeby statinů na základě preskripčních změn v indikačních omezení. Pro srovnání jsem vyhodnotil i některá data ze Slovenské republiky.

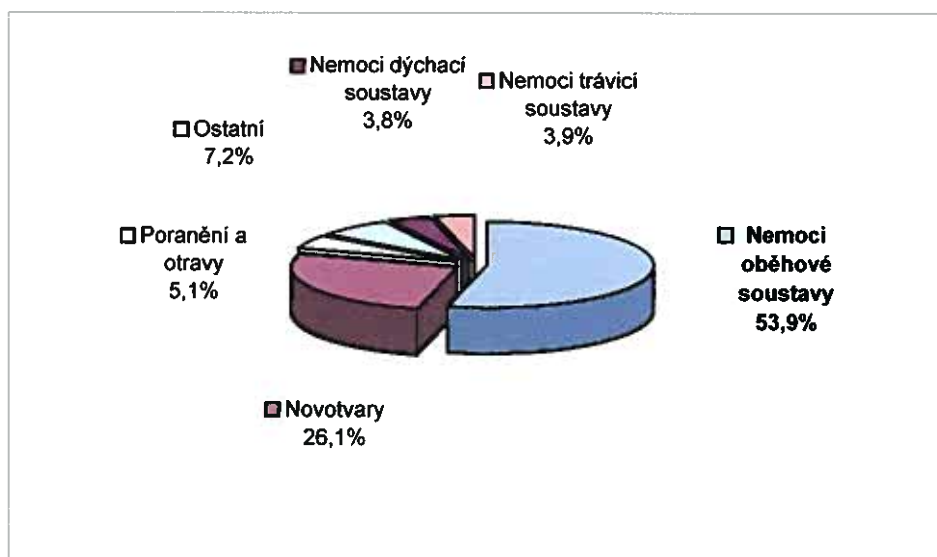
Obecná část

Úvod

Nemoci oběhové soustavy jsou v České republice nejčastější příčinou úmrtí¹



Graf 01 Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti v ČR 2004 – muži



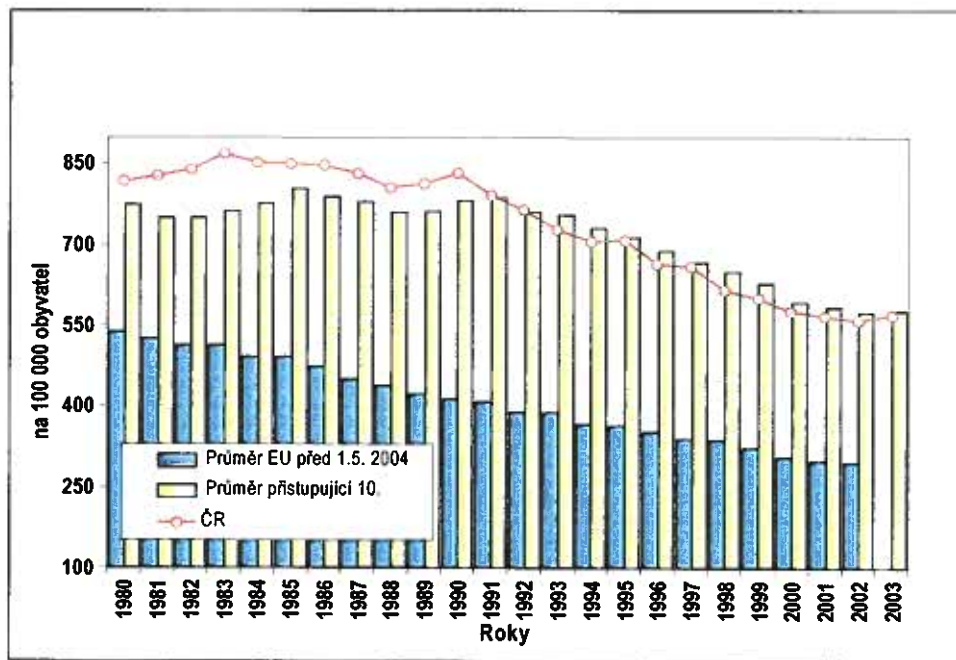
Graf 02 Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti v ČR 2004 – ženy

I když úmrtnost na nemoci oběhové soustavy u nás rok od roku klesá, stále je významně vyšší než ve vyspělých státech EU. Lze odhadnout, že kromě jiných faktorů (např. léčba hypertenze, zlepšování léčby akutního infarktu myokardu) i účinná léčba

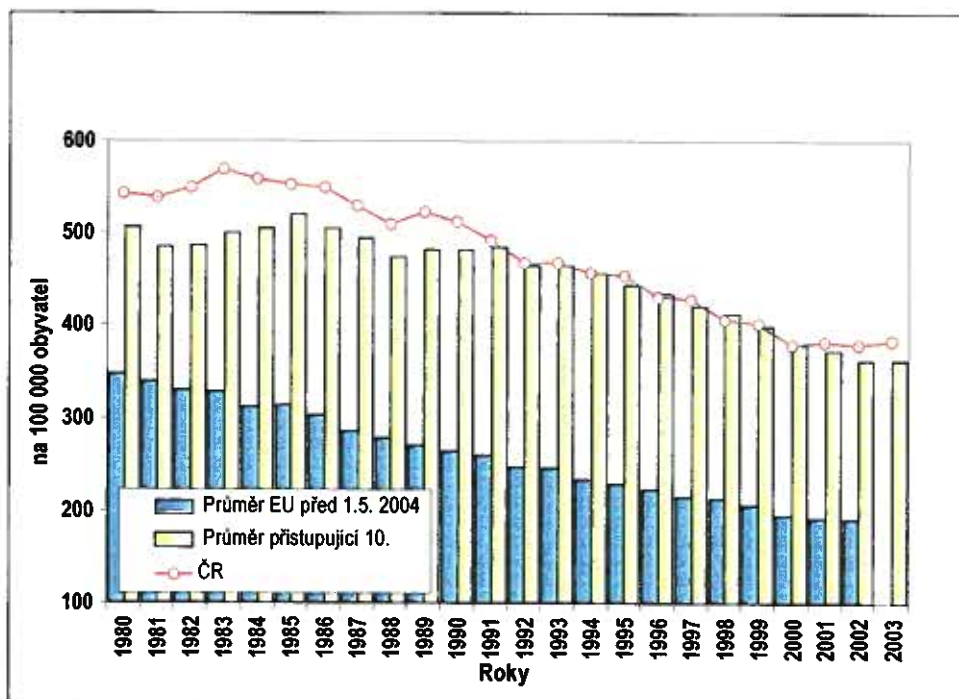
¹ UZIS, Zdravotnická ročenka České republiky 2004

hypercholesterolemie přispěje k dalšímu poklesu úmrtnosti na nemoci oběhové soustavy v naší republice.

Hlavní příčinou úmrtí na nemoci oběhové soustavy je ischemická choroba srdeční (dále ICHS)



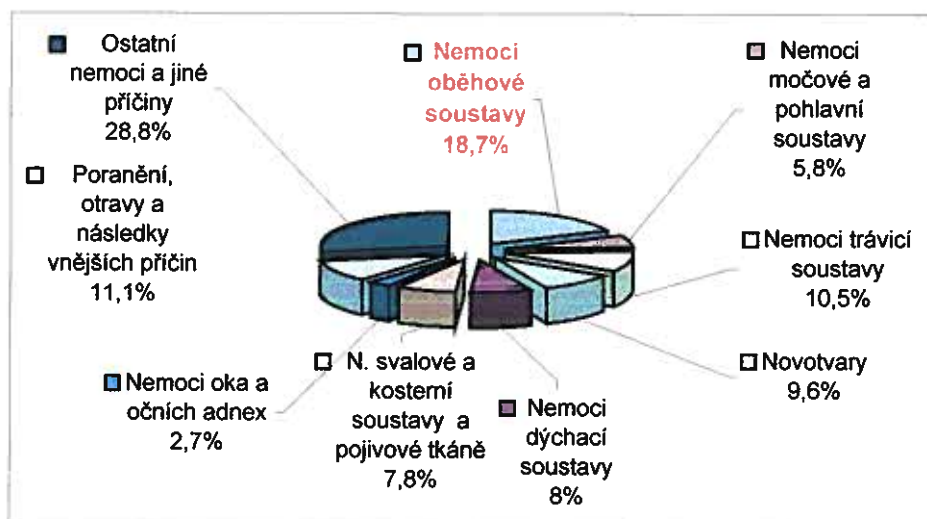
Graf 03 Standardizovaná úmrtnost na nemoci oběhové soustavy 1980-2003 - muži



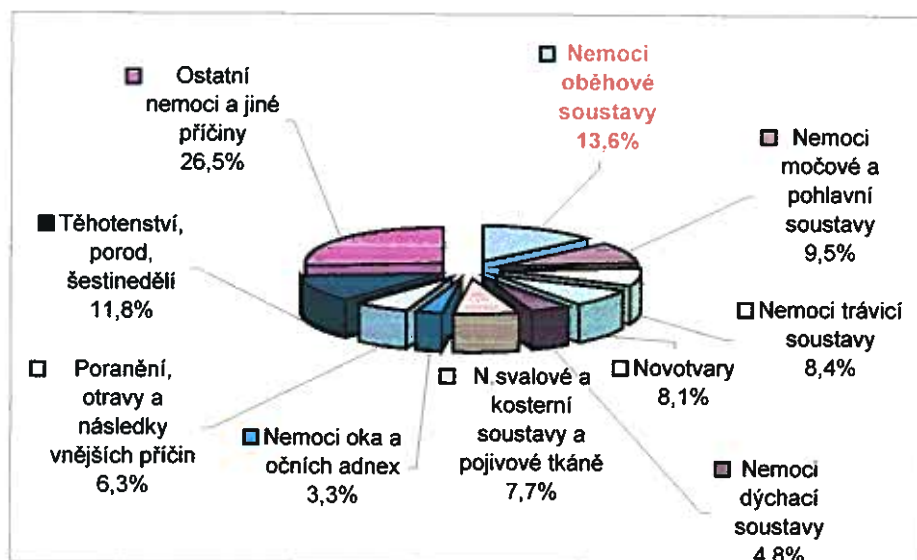
Graf 04 Standardizovaná úmrtnost na nemoci oběhové soustavy 1980-2003 - ženy

V roce 2004 bylo dispenzarizováno pod stálým lékařským dohledem u praktických lékařů pro dospělé celkem 846 000 pacientů s ischemickou chorobou srdeční (z toho 90 000 s akutním infarktem myokardu) a 281 000 pacientů s cévním onemocněním mozku. První místo obsadili pacienti s hypertenzí (1,47 milionů). Je známo, že jedním z rizikových faktorů aterosklerózy je právě hypertenze.

Nemoci oběhové soustavy byly v roce 2004 nejčastějším důvodem hospitalizace. (371 tis.pacientů bylo hospitalizovaných) ²



Graf 05 Struktura hospitalizovaných v ČR v roce 2004 - muži



Graf 06 Struktura hospitalizovaných v ČR v roce 2004 - ženy

² UZIS, Zdravotnická ročenka ČR 2004

Ateroskleróza

Ateroskleróza je primární příčinou ICHS, cévní mozkové příhody (dále CMP) a ischemické choroby dolních končetin (dále ICHDK). Je to degenerativní onemocnění cévních stěn, při kterém dochází k různorodým kombinacím změn v arteriální intimě, které vedou k akumulaci lipidů a dalších komponent krve a fibrózní tkáně, provázených změnami v medii cévní stěny.

Etiopatogeneze

Celý proces aterosklerózy můžeme rozdělit do několika fází. První fáze je charakterizovaná endoteliální dysfunkcí. Endotel není jen mechanickou, selektivně propustnou bariérou mezi krví a tkáněmi, ale je do jisté míry i endokrinním orgánem, který produkuje množství vasoaktivních substancí, jako jsou prostanoidy, oxid dusnatý (dále NO) a endoteliny. Při poruše endotelu dochází i k poruše vylučování těchto aktivních látek a poruše reakce cévy na tyto látky.

Mezi **prostanoidy**, které endotel produkuje, patří prostacyklin (=PgI₂), který působí relaxaci hladkých svalů stěny cévní. Tato relaxace je zprostředkována prostřednictvím prostanoidního receptoru IP. Dalším prostanoidem je prostaglandin H₂, který působí vasokonstrikci prostřednictvím prostanoidního receptoru TP.

Endoteliny patří mezi nejsilnější vasokonstriktory, které jsou dokonce silnější než angiotensin II. V současnosti jsou známy 3 druhy endotelinů, z toho v endotelu je přítomen jen jeden z nich, a to ET-1.

Etiologie aterosklerózy je multifaktoriální. Základem je „jednotná hypotéza“^{3,4}, která zahrnuje „lipidovou hypotézu“ a Rossovu teorii chronického poškození endotelu. Podle jednotné hypotézy dochází k mechanickému poškození endotelu, například vlivem arteriální hypertenze, a jednak k poškození funkce endotelu. Endotel mohou poškodit toxiny, například nikotin, dále imunologické procesy, homocystein, viry, bakterie, a

³ Steinberg, D, Witztum, J.L: Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts, JAMA 1990;264: 3047-3052

⁴ Comai, K et al: Atherosclerosis: An Overview, Drug. Development Res. 1985;6:567-578

v neposlední řadě přímé působení LDL. Poškozený endotel ztrácí funkci antiagregační, dochází tedy na jeho povrchu k agregaci destiček, které zde produkují PDGF (platelet-derived growth factor). Ten stimuluje proliferaci buněk hladkých svalů v cévní stěně v okolí vznikajícího agregovaného plátu (subintimální a intimální oblasti). LDL jsou v tomto prostředí oxidovány, čímž se zesiluje jejich proaterogenní působení. Oxidované LDL působí chemotakticky na monocyty, podporují jejich migraci do intimy a jejich transformaci a retenci v subintimálním prostoru ve formě makrofágů. PDGF je pak produkován makrofágy, svalovými buňkami i samotným endotelem a vznikne začarovaný kruh. Poškozeným endotelem lépe pronikají lipidy a lipoproteiny, které masivně infiltrují cévní stěnu a urychlují vznik pěnových buněk. To má za následek další urychlení procesu aterosklerózy. **Chyba!**

Rozdělení aterosklerózy

„Z patologického hlediska rozlišujeme tři formy aterosklerózy“⁵

- **tukové proužky**
- **fibrózní pláty**
- **komplikované léze**

Tukové proužky jsou nejčastější formou aterosklerózy. Nachází se v intimě cév, neprochází do lumina (tzn. významně neovlivňují průtok krve cévou). Základní jednotkou tukových proužků jsou pěnové buňky. Tyto buňky vznikají z makrofágů akumulujících tukové elementy, a to hlavně estery cholesterolu. Pěnové buňky mohou též vznikat ze svalových buněk, které migrují z medie do intimy a které rovněž akumulují tuky, z nichž především estery cholesterolu. Dále se v tukových proužcích nachází T-lymfocyty.

Tukový proužek není stabilní a může se změnit v aterosklerotickou lézi, může však při příznivém průběhu onemocnění dojít i k jejich regresi.

Fibrózní pláty jsou větší než tukové proužky, jsou tužší a ostřeji ohraničené. Mohou pronikat do lumina cév a způsobovat tak částečnou, výjimečně i úplnou obstrukci. Fibrózní pláty obsahují velké množství proliferujících buněk hladkých svalů a makrofágů,

⁵ Richard Česka: Diagnostika a léčba hyperlipoproteinemií, Triton 2002

z nichž některé jsou transformovány do podoby pěnových buněk. Dále se zde nachází lymfocyty. Hlubší vrstvy plátu mohou nekrotizovat, čímž jsou vytvářena nekrotická ložiska, která mohou dále kalcifikovat.

Komplikovaná léze vzniká z fibrózních plátů masivní kalcifikací, kterou současně provází degenerativní změny: ulcerace, popřípadě i ruptura povrchu plátu. V místě ulcerace nebo ruptury jsou tímto procesem odkryty struktury cévy, které jsou za normálních podmínek ukryty pod endotelem, který brání adhezenci trombocytů na stěnu cévní. V případě, že jsou tyto struktury odkryté, dochází na jejich povrchu k adhezenci a poté i k agregaci trombocytů. Tím je nastartován proces tvorby trombu, který bývá bezprostřední příčinou náhlého cévního uzávěru – infarktu.

Z anatomického hlediska dělíme aterosklerotické pláty na pláty rostoucí dovnitř, přičemž zevní hranice intimy, medie a vnější elastické membrány zůstávají neměnné, a dále na pláty rostoucí ven, které nemusí vůbec lumen cévy zúžit.

Z klinického hlediska je velice důležité pláty dělit na stabilní a nestabilní. Stabilní plát má pevnou fibrózní čepičku tvořenou z velké části svalovými buňkami. Obsahuje málo tuku. Naopak nestabilní plát obsahuje velké procento lipidů (více než 50% objemu plátu), fibrózní kryt tvoří pouze malé množství svalových buněk, je zde přítomno vysoké procento zánětlivých elementů. Takový plát má značnou tendenci k ruptuře a následně trombóze. Stabilita, respektive nestabilita plátu je dynamickým stavem, který závisí na různých faktorech včetně léčby hypolipidemiky.

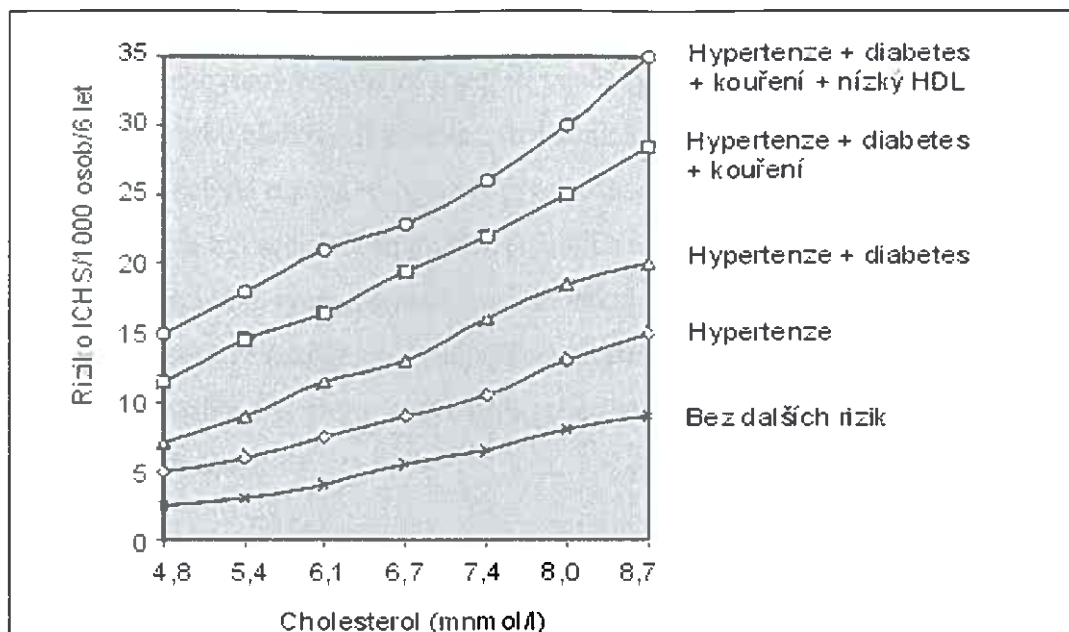
Rizikové faktory aterosklerózy

Na rozvoj aterosklerózy mají velký vliv různé rizikové faktory. Můžeme je rozdělit na klasické (viz níže) a na nově objevované (homocystein, CRP), o kterých se zatím pouze domníváme, že se na procesu vzniku aterosklerózy podílí. Klasické rizikové faktory jsou uvedeny v tabulce č. 01

Neovlivnitelné rizikové faktory	Osobní anamnéza ICHS nebo jiné manifestace aterosklerózy
	Genetické faktory (rodinná anamnéza ICHS nebo jiné manifestace aterosklerózy u příbuzného I. stupně, muže do 55 let a ženy do 65 let)
	Mužské pohlaví
	Věk na 45 let u mužů a nad 55 let u žen
Ovlivnitelné rizikové faktory	Hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie
	Kouření cigaret
	Arteriální hypertenze
	Diabetes mellitus, porucha glycidové tolerance, inzulínorezistence a hyperinzulinismus
	Obezita centrálního typu
	Nedostatek tělesné aktivity
	Další faktory trombogeneze, např. zvýšená hladina fibrinogenu

Tabulka 01 Rizikové faktory aterosklerózy klasického typu

Jak již bylo řečeno, klasické rizikové faktory působí dysfunkci cévního endotelu, tzn. že navodí zvýšenou propustnost pro aterogenní lipidy, monocyty, zvýší oxidační zátěž v subendoteliálním prostoru, iniciují ukládání lipidů v cévní stěně a následný komplexní proces ústící v aterosklerotický plát.



Graf 07 Závislost některých rizikových faktorů s hypercholesterolémií na riziku ICHS u 50letého muže⁶

Samostatnými lipidovými rizikovými faktory pro vznik aterosklerózy je zvýšená koncentrace celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů, lipoproteinu (A), apolipoproteinu B100 a snížená koncentrace HDL cholesterolu a apolipoproteinu A I. Riziko ICHS zvyšuje také prodloužená postprandiální lipémie a zvýšený podíl tzv. malých LDL3 při normální koncentraci LDL cholesterolu.

Cholesterol je vždy základní součástí aterosklerotického ložiska v cévní stěně. Jeho celková koncentrace v krvi je součtem jeho obsahu ve všech krevních lipoproteinech bez ohledu na jejich schopnost ovlivňovat rozvoj aterosklerózy (proto je důležité pro posouzení rizika ICHS znát, kolik cholesterolu je nesen v jednotlivých lipoproteinech).

Triglyceridy samy o sobě nezasahují do procesu aterosklerózy, jsou pouze zásobní formou energie. Jsou nesený především v chylomikronech, VLDL, IDL a zbytcích chylomiker (tedy v lipoproteinech, jejichž obsah cholesterolu nelze přímo změřit). Zvýšená koncentrace triglyceridů nás informuje o tom, že v krvi je zvýšené množství těchto částic, které nesou i cholesterol (hypertriglyceridémie tedy není přímým rizikovým faktorem).

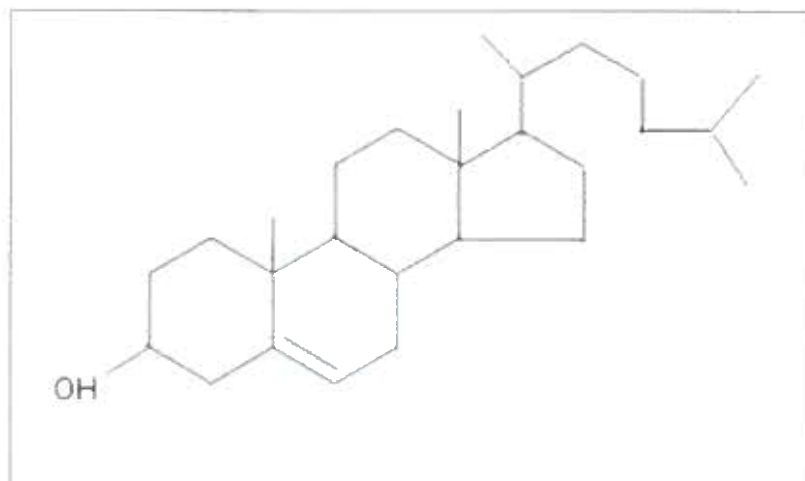
⁶ Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D. et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 16, 1993, p. 434-444.

Cholesterol

Cholesterol je nezbytnou esenciální součástí buněčných membrán, zároveň základním kamenem pro tvorbu žlučových kyselin, steroidních hormonů a vitamínu D. Bez cholesterolu by nebyla možná resorpce triglyceridů, ani v tucích rozpustných vitamínů ze střeva (proto musí být secernován do žluče), jejich transport a utilizace.

Tělo si cholesterol buď syntetizuje ze dvou molekul acetyl Co-A (endogenní cholesterol) nebo přijímá v potravě (exogenní). Nejvýznamnějšími syntetizéry jsou hepatocyty.

V plazmě je nerozpustný, proto musí být pro transport v krvi a lymfě vázán ve formě lipoproteinových částic.



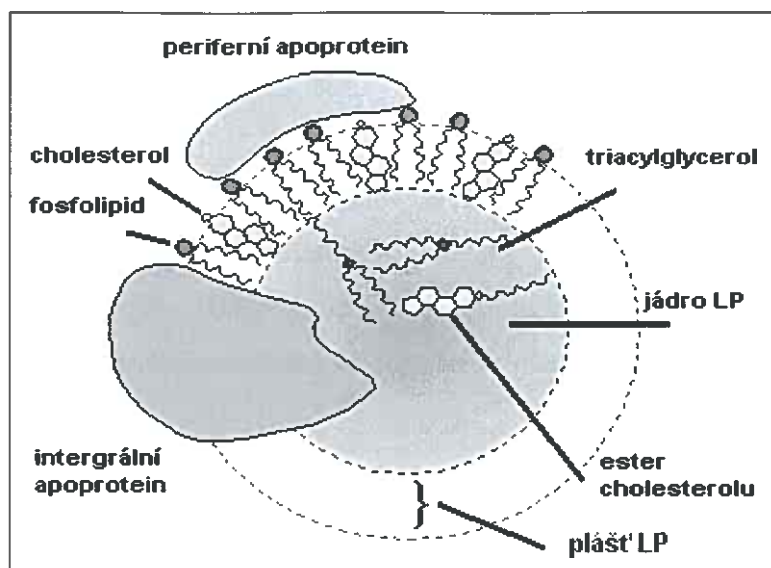
Obrázek 01 Chemická struktura cholesterolu

Lipoproteinové částice

Lipoproteinové částice se skládají z polárního pláště (složen z fosfolipidů a neesterifikovaného cholesterolu), apolipoproteinu (neboli apoprotein, bílkovinná součást lipoproteinu) a nepolárního jádra (tvořené triglyceridy a cholesterolem, esterifikovaným s mastnými kyselinami, především linolové a linolenové).

Apoproteiny zprostředkovávají vazbu lipoproteinové částice na receptor. Jsou tedy zodpovědné za doručení částice do příslušných tkání. Fungují také jako kofaktory

některých enzymů účinných v lipoproteinovém metabolismu. Jsou významnými markery rizika předčasné manifestace ICHS.⁷



Obrázek 02 *Struktura lipoproteínu*

Chylomikrony jsou lipoproteiny o nejmenší hustotě, odvozené z diety. Valná většina je tvořena lipidy (převážně triglyceridy 88%, zbytek cholesterol). Transportují triglyceridy a cholesterol z potravy ze střeva lymfatickým systémem do cévního systému. V závislosti na aktivitě lipoproteinové lipázy (uvolňované z endotelu) jsou štěpeny na remnant (je vychycen játry, lyzomálními enzymy jater je využíván).

VLDL (very low density lipoprotein) má druhou nejnižší hustotu. Je tvořen v játrech a má za úkol transportovat triglyceridy, které jsou v tomto orgáně také tvořeny. Transportuje cholesterol, buď syntetizovaný, nebo odvozený z diety. VLDL je také na periférii metabolizován lipoproteinovou lipázou, konečnou částicí degradace je IDL (intermediate density lipoprotein), ten pak přechází na LDL.

LDL (low density lipoprotein) obsahuje nejvíce cholesterolu. Má receptory nejen v játrech, ale také extrahepatálně (na arteriích – pak se tam ukládá při vysoké koncentraci a tvoří aterosklerotické pláty, ty jsou reversibilní při dietě nebo farmakoterapii). LDL lipoproteiny se dále dělí dle hustoty na LDL1, LDL2 a LDL3 (s největší hustotou, nejnebezpečnější). V buňkách je lyzomálně metabolizován a uvolní se cholesterol.

⁷ Češka R et al: Apolipoprotein B, rizikový faktor ICHS, možnosti stanovení pomocí domácího antiséra, Sborník lék., 1989;91:334-338

HDL (high density lipoprotein) je kardioprotektivní cholesterol. Je syntetizován v játrech a v enterocytech tenkého střeva, pak se dostává do cévního systému, kde dozrává, nebo je tvořen oddělením povrchových struktur chylomikrů při jejich degradaci.⁸ Transportuje cholesterol z periferie do jater pro další děje.

Dyslipidémie

Stav označovaný jako dyslipidémie (dále DLP), znamená vysokou koncentraci aterogenních lipidů (hlavně LDL cholesterolu a triglyceridů), a/nebo naopak nízké hodnoty kardioprotektivního HDL cholesterolu. Je jednou z nejrozšířenějších příčin aterogeneze a zejména destabilizace aterosklerotického plátu (viz výše kapitola „Rizikové faktory aterosklerózy“).

	Koncentrace lipidů v mmol/l
Celkový cholesterol	<5
LDL-cholesterol	<3
HDL-cholesterol	>1
Triglyceridy	<2

Tabulka 02 Normální hodnoty lipidového spektra⁹

Dělení dyslipidémie

a) rozdělení podle příčiny

1. Primární (vrozené, geneticky podmíněné) DLP, které lze dále dělit na jednotlivé podtypy podle konkrétního genetického defektu.

Nejzávažnější vrozenou DLP je familiární hypercholesterolemie (má vysoké riziko předčasné ICHS, především fatálního infarktu myokardu), defekt apolipoproteinu B100 a familiární dysbetalipoproteinémie. Nižší, ale stále ještě významné riziko ICHS představují familiární kombinovaná hyperlipidémie (z hlediska frekvence v populaci je nejčastější) a polygenní hypercholesterolemie.

⁸ Tall, A. R., Blum, C. B., Forester, G. P. et al.: Changes in the distribution and composition of plasma high density lipoproteins after ingestion of fat. J. Biol. Chem. 257, 1982, p. 198–207.

⁹ Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Summary of Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention, 1998.

DLP	Odhadovaný počet nemocných v ČR v roce 2001
Familiární kombinovaná hyperlipidémie	100 000 až 200 000
Polygenní hypercholesterolemie	100 000
Polygenní familiární hypertriglyceridémie	25 000 až 30 000
Familiární hypercholesterolemie	20 000
Familiární defekt apolipoproteinu B100	17 000
Familiární dysbetalipoproteinémie	2 000
Familiární hyperlipidémie typu V	2 000
Celkem v ČR velmi přibližně	260 000 až 370 000

Tabulka 03 *Přibližný výskyt dyslipidemií*

2. Sekundární DLP, vyvolané jiným akutním či chronickým onemocněním či stavem nebo zevními příčinami.

Hlavní příčiny sekundárních dyslipidemií
Endokrinní onemocnění
Diabetes mellitus
Onemocnění ledvin
Obezita a poruchy příjmu potravy
Onemocnění jater
Alkohol
Pohlavní hormony
Akutní a chronická infekční onemocnění
Vlivy zevního prostředí
Léky

Tabulka 04 *Příčiny sekundárních dyslipidemií*

Efekt **glukokortikoidů** na krevní lipidy závisí na jejich koncentracích. Při nízkých koncentracích glukokortikoidů klesají koncentrace cholesterolu i triglyceridů v plazmě, při vyšších koncentracích glukokortikoidů dochází k jejich významnému vzestupu.^{10,11}

„**Cyklosporin A** indukuje většinou výrazné zvýšení cholesterolu“¹² (LDL cholesterolu).

Thiazidová diuretika mohou navodit vzestup triglyceridů i LDL cholesterolu.¹³ Malé dávky diuretik však krevní lipidy významným způsobem neovlivní.

Neselektivní **beta-blokátory** a beta-blokátory s ISA mohou zvýšit plazmatické koncentrace triglyceridů a snížit plazmatické koncentrace HDL cholesterolu¹⁴. Proto je při léčbě hypertenze výhodnější použít beta-blokátory kardioselektivní, jejichž vliv na krevní lipidy je minimální. Je však třeba zdůraznit, že jak diuretika, tak i beta-blokátory patří mezi základní antihypertenziva, která prostřednictvím snížení krevního tlaku prokazatelně snižují riziko ICHS, riziko koronárních příhod i riziko vzniku CMP. Z tohoto hlediska je jejich vliv na lipidové spektrum většinou spíše podružný. U nemocných se sdruženým metabolickým syndromem (hypertenze, DLP, obezita, diabetes II.typu) je ale výhodnější použít antihypertenziva metabolicky inertní ze skupiny inhibitorů ACE a dlouhodobě působících blokátorů kalciových kanálů.

Antihypertenziva z řady beta -1 blokátorů mohou snižovat LDL cholesterol a triglyceridy a zvýšit HDL cholesterol.

Chronické podávání **metylxantinů** (theofylin) vede ke zvýšení koncentrace triglyceridů.

Retinoidy způsobují těžší hypertriglyceridémii.

¹⁰ Nyak, R. Y., Feldman, E. B., Carter, A. C.: Adipokinetic effect of intravenous cortisol in human subjects. Proc. Soc. Experiment. Biol. Med. 111, 1962, p. 682–686.

¹¹ Skanse, B., Von Studwitz, W., Skoog, N.: The effect of corticotropin and cortisone on serum lipids and lipoproteins. Acta Endocrinologica 3, 1959, p. 442–450.

¹² Vathsala, A., Weinberg, R., Schoenberg, L. et al.: Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone treated renal transplant recipients. Transplantation 48, 1989, p. 37–43.

¹³ Grimm, R., Leon, A., Hunninghake, D. et al.: Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients. A double-blind controlled trial. Ann. Int. Med., 94, 1981, p. 7–11.

¹⁴ Black, H.: Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. Am. Heart. J. 121, 1992, p. 707–715.

Biguanidy (metformin) naopak snižují koncentraci triglyceridů¹⁵

U amiodaronu bylo popisováno zvýšení LDL cholesterolu.

Antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) mohou zvyšovat plazmatické koncentrace HDL cholesterolu.

Dlouhodobé podávání **cimetidinu** indukuje zvýšení HDL cholesterolu.

Tamoxifen indukuje snížení HDL cholesterolu.

b) rozdělení podle laboratorního nálezu

1) Terapeutická klasifikace je jednoduchá a je doporučena v současné době pro péči o nemocné s DLP. Je doporučena Evropskou společností pro aterosklerózu z roku 1992, a převzala ji jak společná evropská doporučení odborných společností pro prevenci ICHS¹⁶, tak i doporučení česká¹⁷. Jde do jisté míry o zjednodušenou klasifikaci DLP, která vychází z pouhého stanovení koncentrace celkového cholesterolu a triglyceridů. Podle výsledků je možné nemocného zařadit do některé ze tří skupin:

- Izolovaná hypercholesterolémie
- Izolovaná hypertriglyceridémie
- Kombinovaná hyperlipoproteinémie

2) Fredricksonova klasifikace (klasifikace WHO)¹⁸ dělí dyslipidémie na 6 typů: I, IIa, IIb, III, IV, V. Je do jisté míry přesnější než klasifikace terapeutická (je založena na výsledcích elektroforézy krevních lipoproteinů, stanovení koncentrace celkového cholesterolu a triglyceridů a na zhodnocení přítomnosti chylomiker ve vzorku séra po 12 hodinách stání při 4 °C). Nevýhodou je, že většinou nerozlišuje mezi primárními a sekundárními DLP a že vyžaduje provedení elektroforézy krevních lipidů. Pro běžné použití je komplikovaná a je již prakticky opuštěna.

¹⁵ Bailey, C.: Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 15, 1992, p. 755–772.

¹⁶ Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Summary of Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention, 1998.

¹⁷ Cífková, R. et al.: Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. *Vnitřní lékařství* 46, 2000, Suppl. 14, s. 14–20.

¹⁸ Beaumont, J. L. et al.: Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Bull. WHO* 43, 1970, p. 891–908.

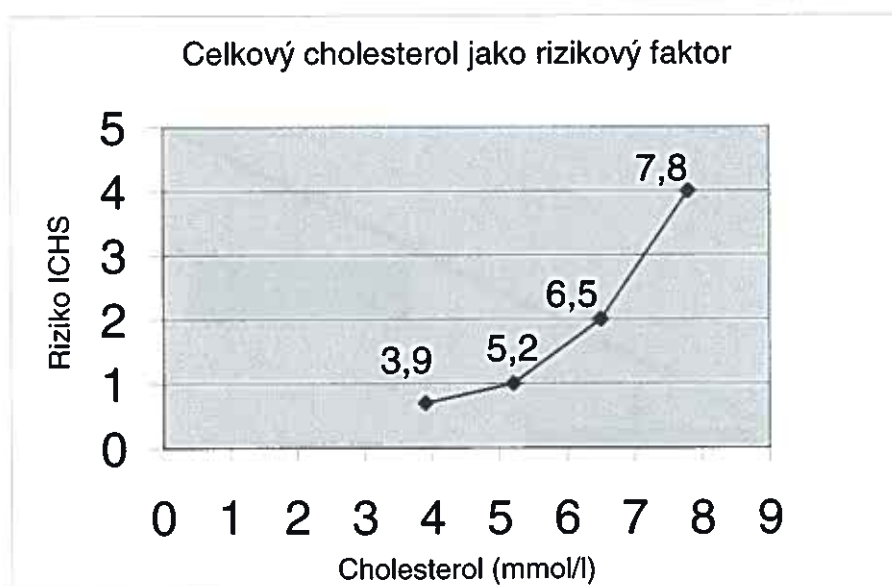
Vztah plazmatických koncentrací celkového cholesterolu a vzniku ICHS

Jednou z nejznámějších studií zabývajících se vlivem cholesterolu na rozvoj ICHS byla Framinghamská (od r. 1948). Čítala 5209 mužů a žen ve věku 30 až 62 let. Měla za cíl zjistit, které rizikové faktory přispívají k manifestaci ICHS. Jako jedna z prvních prokázala, že hypercholesterolemie je významným rizikovým faktorem rozvoje ICHS a infarktu myokardu a prokázala jasný kauzální vztah mezi cholesterolem a ICHS.

Studie sedmi zemí prokázala, že zvýšená koncentrace cholesterolu je nejvýznamnějším rizikovým faktorem ICHS a že v zemích s vysokou hladinou cholesterolu je i vysoká mortalita na ICHS. Naopak u osob s nízkou hladinou cholesterolu ztrácejí další rizikové faktory (kouření, hypertenze) částečně na svém významu.

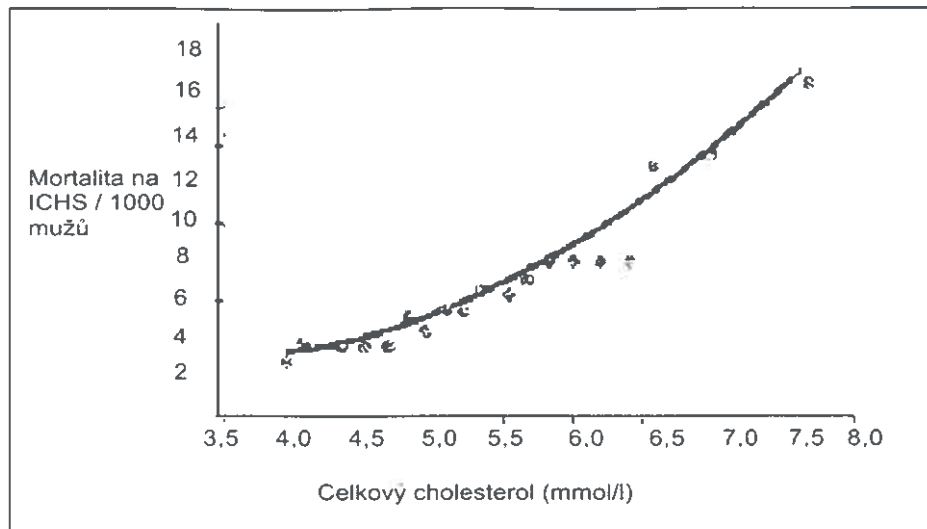
The multiple risk factor intervention trial (MRFIT) studie sledovala během 6 let 356 222 mužů (35–57 let) bez ICHS rozdělených do skupin dle hladin cholesterolu.

Studie prokázala exponenciální závislost mezi koncentrací cholesterolu a rizikem ICHS. Riziko se zvyšovalo již od koncentrace cholesterolu 3,9 mmol/l a zvýšení cholesterolu o 1,3 mmol/l vždy riziko zdvojnásobilo.



Graf 08 Celkový cholesterol jako rizikový faktor¹⁹

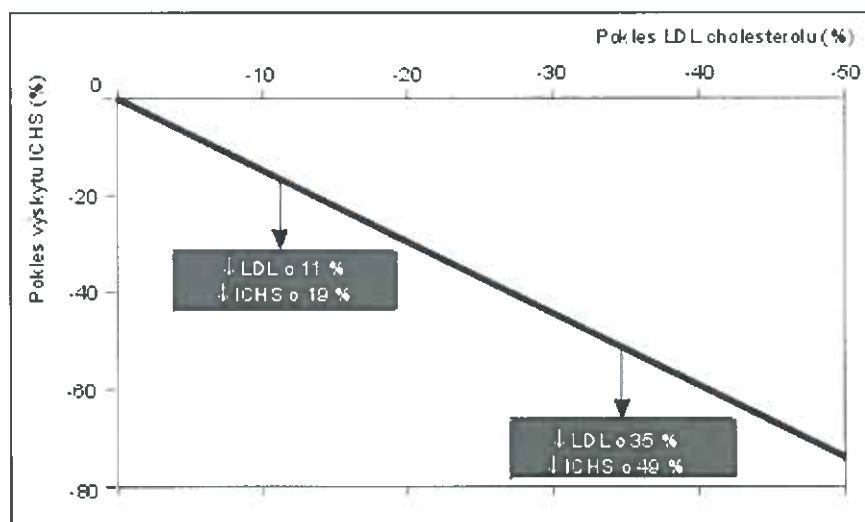
^{19,22} Stamler, J., Wentworth D., Neaton, J. D. et al.: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 259, 1986, p. 2823–2828.



Graf 09 Závislost mortality na hladině celkového cholesterolu²⁰

Vztah plazmatických koncentrací LDL cholesterolu a vzniku ICHS

LDL částice jsou vysoce aterogenní²¹. Závislost mezi poklesem LDL cholesterolu a poklesem rizika ICHS prokázala např. intervenční studie LRC-CPPT²².



Graf 10 Vztah rizika ICHS na plazmatických koncentracích LDL cholesterolu, výsledky studie LRC-CPPT

²¹ Stampfer, M. J., Krauss, R. M., Ma, J. et al.: A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. JAMA 276, 1996, p. 882–888.

²² The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 251, 1984, p. 351–364.

Velká meta-analýza mezinárodních studií později ukázala, že 10% změna v koncentraci cholesterolu je sdružena až s 38% rozdílem v koronární mortalitě.

Z daných studií vyplývá, že zvýšená koncentrace LDL cholesterolu a celkového cholesterolu je hlavním a nejdůležitějším rizikovým faktorem ICHS a že jakýkoliv jeho pokles má zásadní vliv na morbiditu a mortalitu na ICHS.

Vztah plazmatických koncentrací VLDL cholesterolu a vzniku ICHS

Ve srovnání s LDL jsou VLDL méně aterogenní, nicméně jejich zvýšená koncentrace znamená zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění.²³ Zvýšení koncentrace VLDL se projevuje zpočátku vzestupem koncentrace triglyceridů, při těžší DLP se zvyšuje i koncentrace celkového cholesterolu.

Vztah plazmatických koncentrací celkového cholesterolu a vzniku ICHS

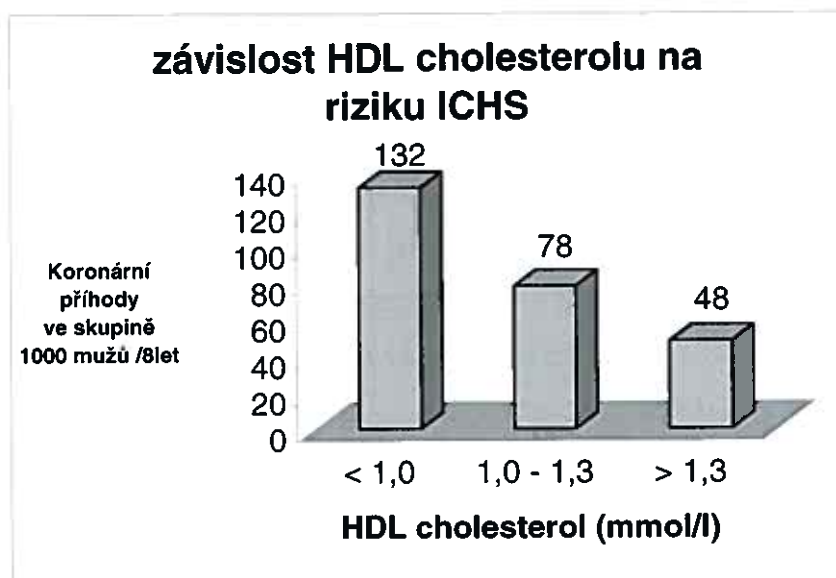
IDL částice mají velkou afinitu k endoteliálním buňkám, fibroblastům a makrofágům. Protože mají velmi krátký biologický poločas, nezasahují za fyziologických okolností významněji do procesu aterosklerózy, i když jsou aterogenní²⁴. Pokud je však jejich biologický poločas prodloužen a koncentrace v krvi zvýšená, jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění. Příčinami zvýšení IDL jsou nejčastěji vrozená hyperlipoproteinémie typu III, hypotyreoza a zvýšená syntéza a/nebo zpomalený katabolismus VLDL.

²³ Newman, W. P., Freedman, D. S., Voors, A. W. et al.: Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 314, 1986, p. 138–144.

²⁴ Gianturco, S. H., Bradley, W. A.: A cellular basis for the atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Atherosclerosis Rev.*, 22, 1991, p. 9–14.

Vztah plazmatických koncentrací HDL cholesterolu a vzniku ICHS

Snížení HDL cholesterolu pod 1 mmol/l je samostatným rizikovým faktorem předčasné ICHS a rizikem kardiovaskulární příhody. Přesvědčivé výsledky přinesly studie Framingham²⁵, HHS²⁶ a PROCAM²⁷. Zvýšení HDL cholesterolu nad 1,6 mmol/l je výhodné, eliminuje do určité míry vlivy jiných rizikových faktorů (včetně zvýšeného LDL cholesterolu).



Graf 11 Vztah plazmatických koncentrací HDL cholesterolu a počtem koronárních příhod, výsledky studie PROCAM²⁸

Zajímavé výsledky přinesla studie účinku simvastatinu a atorvastatinu v maximálních dávkách na HDL cholesterol u pacientů s hypercholesterolémií.²⁹ Skupině 917 pacientů

²⁵ Abbot, R. D., Wilson, P. W., Kannel, W. B. et al.: High density lipoprotein, total cholesterol screening and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 8, 1988, p. 207–211.

²⁶ Manninen, V., Huttunen, J. K., Heinonen, O. P. et al.: Relationship between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am. J. Cardiol.* 63, 1989, p. 42H–47H.

²⁷ Assmann, G., Schulte, H., von Eckardstein, A.: Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am. J. Cardiol.* 77, 1996, p. 1179–1184.

²⁹ Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, Davidson MH, Yuan Z, DeLucca P, Ramsey KE, Hustad CM, Palmisano J: Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J.* 2003, 146(5): 862-9

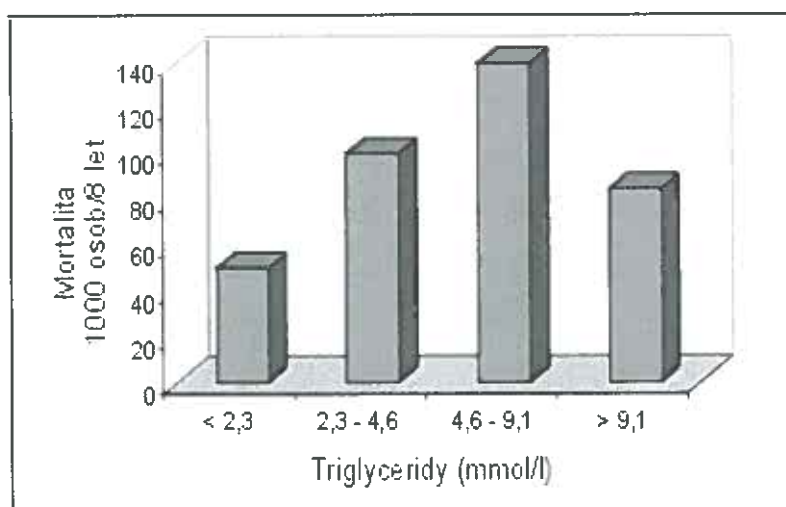
s hypercholesterolémií byl podáván po dobu šesti měsíců simvastatin 80 mg, nebo atorvastatin 80 mg. Měřily se hladiny HDL cholesterolu a apolipoproteinu A1.

U pacientů s hypercholesterolémií zvyšuje simvastatin (80 mg) HDL cholesterol a apolipoprotein A1 významně více, než atorvastatin 80 mg, a to nezávisle na původní hladině HDL cholesterolu či přítomnosti metabolického syndromu.

Vztah plazmatických koncentrací celkového cholesterolu a vzniku ICHS

Zvýšená koncentrace triglyceridů je nepřímý rizikový faktor ICHS (zvýšená koncentrace triglyceridů nás informují o tom, že v krvi je zvýšené množství těchto částic, které nesou i cholesterol).

Vztah mezi triglyceridy a ICHS u mužů prokázala Münsterská studie PROCAM³⁰ ve které bylo sledováno 4849 mužů ve věku 40–65 let po dobu 8 let. Tato studie jednoznačně prokázala, že zvýšená koncentrace triglyceridů je i pro muže nezávislým rizikovým faktorem předčasné ICHS. Hypertriglyceridémie zvyšuje riziko ICHS bez ohledu na koncentraci LDL i HDL cholesterolu. Podle dalších studií bylo zjištěno, že zvýšená koncentrace triglyceridů znamená větší kardiovaskulární riziko pro ženy než pro muže.³¹



Graf 12 Riziko mortality v závislosti na hladině triglyceridů. Výsledky studie PROCAM.

³⁰ Prospective Cardiovascular Münster Study

³¹ Simons, L. A.: Triglyceride levels and the risk of coronary artery disease: A view from Australia. Am. J. Cardiol. 70, 1992, p. 14H–18H.

Vztah plazmatických koncentrací lipoproteinů A a vzniku ICHS

Svoji strukturou je velmi podobný LDL částici. Na svém povrchu má kromě apolipoproteinu B100 navázán apolipoprotein A. S plazminogenem soutěží o vazbu na plazmin, vede k převaze trombogeneze nad trombolýzou. Zasahuje tak do procesu fibrinolýzy. Studie PROCAM prokázala, že zvýšená koncentrace tohoto lipoproteinu je pro muže samostatným rizikovým faktorem pro vznik předčasné ICHS. (kontroverzní výsledky různých studií vděčí nestandardizaci metod stanovení lipoproteinů-A)

Vliv prodloužené postprandiální lipémie na vznik ICHS

Produkty katabolismu chylomikér (remnantní částice) jsou vysoce aterogenní³² (narozdí od samotných chylomikér³³), cytotoxické a při jejich zvýšené koncentraci se zvyšuje i koagulační aktivita faktoru VII. U osob, u kterých je katabolismus chylomikér zpomalen, bývá nalézána tzv. „prodloužená postprandiální lipémie“. Ta je považována za významný rizikový faktor předčasné ICHS³⁴.

Vliv apolipoproteinů A1 a B100 na vznik ICHS

Zvýšená koncentrace apolipoproteinů B100 a snížená koncentrace apolipoproteinů A1 jsou považovány za samostatné rizikové faktory ICHS. Výsledky některých studií ukazují, že jejich stanovení může mít lepší předpovědní hodnotu než měření LDL a HDL cholesterolu (koncentrace apolipoproteinů B100 ale většinou velmi dobře koreluje s koncentrací LDL cholesterolu a koncentrace apolipoproteinů A1 prakticky vždy koreluje s koncentrací HDL cholesterolu).

³² Zilvermit, D. B.: Atherosclerosis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60, 1979, p. 473–485.

³³ Malekzadeh, S., Dressler, F. A., Hoeg, J. M. et al.: Left atrial endocardial lipid deposits and absent to minimal arterial lipid deposits in familial hyperchylomikronemia. *Am. J. Cardiol.* 67, 1991, p. 1431–1434.

³⁴ Simpson, H. S., Williamson, C. M., Olivecrona, T. et al.: Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 85, 1990, p. 193–202..

Terapie dyslipidemií

Primární dyslipidémie

1) Léčba polygenní hypercholesterolémie

U velké části nemocných v primární prevenci ICHS lze vystačit s léčbou nefarmakologickou (dieta, životospráva, úprava hmotnosti). Pokud je indikována farmakoterapie (především v sekundární prevenci ICHS), jsou indikovány statiny, při jejich intoleranci či kontraindikaci pryskyřice.

2) Léčba familiární hypercholesterolémie a familiárního defektu apolipoproteinu B100:

Dietní léčba má nedostatečný vliv na snížení LDL cholesterolu, snižuje ho maximálně o 5–10 %. Proto je v dospělosti indikována prakticky vždy farmakoterapie, která musí být celoživotní. Je často obtížná a velmi nákladná a měla by být vedena ve specializovaných centrech. Lékem volby jsou statiny, při jejich kontraindikaci pak pryskyřice, ideální je kombinace obou léků.

U vzácné homozygotní formy familiární hypercholesterolémie a familiárního defektu apolipoproteinu B100 je farmakoterapie prakticky neúčinná a jsou nutné jiné metody léčby: extrakorporální aferéza LDL, u familiární hypercholesterolémie jsou úspěchy s transplantací jater. Nedávno byl popsán částečný úspěch v léčbě homozytů familiární hypercholesterolémie vysokou dávkou 80 mg atorvastatinu s poklesem cholesterolu o 31 %.

3) Léčba polygenní familiární hypertriglyceridémie

Základem je léčba nefarmakologická: u obézních redukce váhy, fyzická aktivita, v dietě restrikce živočišných tuků, cukrů a alkoholu. Pokud je indikována farmakoterapie (především u nemocných s diabetem nebo v sekundární prevenci ICHS), jsou lékem volby fibráty.

4) Léčba familiární dysbetalipoproteinémie

Onemocnění reaguje většinou velmi dobře na nefarmakologickou léčbu. Pokud je nutná farmakoterapie, volíme lék podle konkrétního laboratorního nálezu (fibráty, statiny)

5) Familiární hyperlipoproteinémie typu V

Léčba je především nefarmakologická: restrikce kalorií, redukce váhy a zákaz alkoholu, kompenzace evt. diabetu. Bez dodržování těchto opatření není velká naděje na úspěšnou léčbu, hypolipidemika sama o sobě bez spolupráce nemocného nemají prakticky žádný efekt. Teoreticky jsou indikovány fibráty.

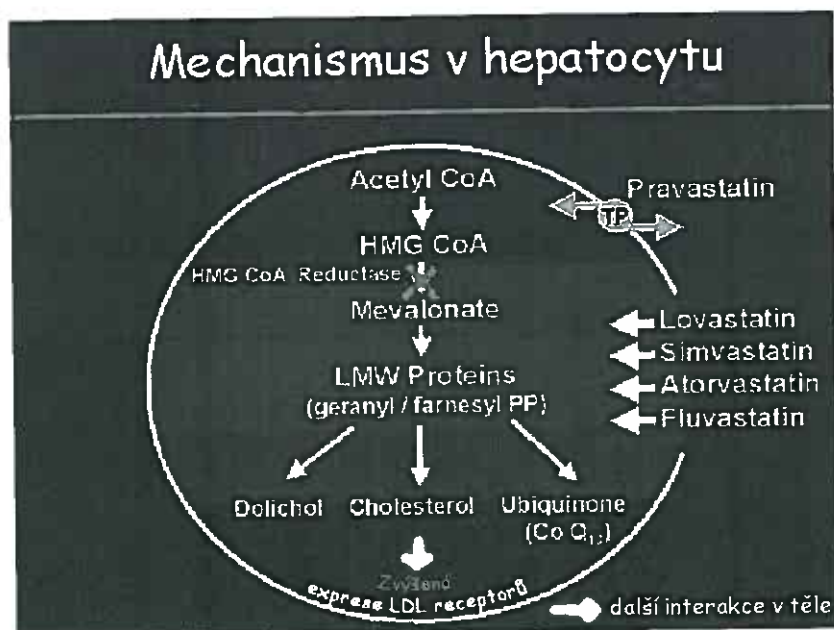
Sekundární dyslipidémie

Tam, kde to je možné, má být léčba vždy kauzální, tj. léčba základního onemocnění (hypotyreoza, dekompenzovaný diabetes mellitus). Pokud charakter základního onemocnění kauzální léčbu neumožňuje a z hlediska dlouhodobé prognózy pacienta je vysoké riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací, je indikována léčba sekundární DLP. Volba léku u sekundárních DLP se řídí v zásadě stejnými pravidly jako u primárních DLP, tedy volíme hypolipidemikum především podle typu DLP.

Statiny

Mechanismus účinku

Statiny inhibují syntézu cholesterolu „de novo“ reverzibilní inhibicí klíčového enzymu v syntéze cholesterolu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzym A-reduktázy. Cílovým orgánem statinů jsou játra. Inhibice syntézy cholesterolu v hepatocytu vede ke zvýšené expresi LDL receptorů a tím ke zvýšenému vychytávání LDL z krve. To způsobuje pokles LDL cholesterolu, v důsledku deplece cholesterolu v hepatocytu, pravděpodobně mírně klesá i syntéza VLDL a je zvýšená clearance částic bohatých triglyceridy cestou apo-B/E receptorů. Významně klesá koncentrace apolipoproteinu B100, mírně se zvyšuje apolipoprotein A I.³⁵



Obrázek 03 Mechanismus inhibice HMG-CoA reduktázy v hepatocytu

³⁵ MIRACL trial. (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, Schwartz GG; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Circulation. 2004 Sep 14;110(11):1406-12

Přehled jednotlivých statinů

První statin – mevastatin (Compactin) byl objeven před více než 30 lety v Sankyo laboratořích Akirem Endou jako produkt plísně *Penicilium citricum*. Do dnešní doby jsme se mohli na trhu s léčivý setkat s lovastatinem, simvastatinem, pravastatinem, atorvastatinem, fluvastatinem a rosuvastatinem.

Léčivo	Název léku (originál* a generika registrovaná v ČR) ³⁶	Ekvipotentní dávka	Interference s jinými léky na cytochromu P 450	Biologická dostupnost/efekt potravy na biolog.dostupnost ³⁷
lovastatin	Apo-lovastatin Holetar Medostatin Mevacor* Rancor	40 mg	Ano, isoenzym (3A4)	<5% / ano 50% vzestup
simvastatin	Zocor* Apo-Simva Lipart Sim10galmed Simgal Simvacard Simvor Simirex Simlip Simvastatin- Ratiopharm Simvastatin-Arrow Simvax Vasilip	20 mg	Ano, izoenzym (3A4)	<5% / ne
pravastatin+	(Lipostat* Pralip Pravastatin-Pliva)	40 mg	Ne	17% / ano 30% snížení

³⁶ AISLP 2006.1.

³⁷ Igel M et al: Pharmacology of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors, J Clin Pharmacol 2002;42:835-845

fluvastatin	Lescol*	80 mg	Ano, izoenzym (2C9)	10-35% / ano 15-25% snížení
atorvastatin	Sortis* Atoris Torvacard Tulip	10 mg	Ano, izoenzym (3A4)	12%/ ano 13% snížení
rosuvastatin	Crestor	<10 mg	Je velmi slabým substrátem pro izoenzym 3A4, není klinicky relevantní	75%/ ne
(cerivastatin++)	(Cholstat*)	<1mg	Ano, izoenzym (3A4)	N/A

Tabulka 01 Přehled a porovnání některých vlastností I.

+ Pravastatin je momentálně v registračním řízení

++ Cerivastatin byl v srpnu 2001 stažen celosvětově z trhu

Název	Původ	Účinná látka	Vyluč. játry (%vstřebané dávky)	Vyluč. ledvinami (%vstřebané dávky)	Lipofilita	Transport do hepatocytu
lovastatin	přírodní	metabolity	>70%	30%	4.3	pasivní difúze
simvastatin	semisyntetický	metabolity	78-87 %	13%	4.7	pasivní difúze
pravastatin	semisyntetický	původní	66%	60%	-0.2	aktivní trans.
fluvastatin	syntetický	původní	68 %	6%	3.2	pasivní difúze
atorvastatin	syntetický	původní	>70 %	2%	4.1	pasivní difúze
rosuvastatin	syntetický	původní	90 %	10%	-0.3	N/A
cerivastatin	syntetický	původní	90 %	-	>2	pasivní difúze

Tabulka 02 Přehled a porovnání některých vlastností II.³⁸

Spíše než původ, vylučování a hydro/lipofilita nás však zajímají jiná kritéria hodnocení rozdílů jednotlivých statinů:

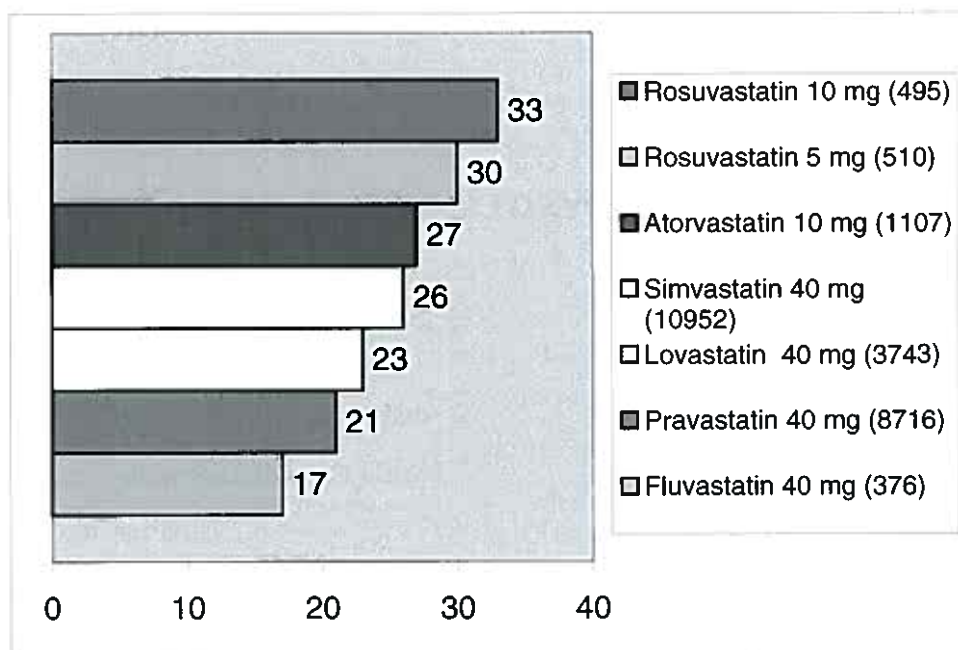
- Snížení cholesterolu
- Prevence rozvoje aterosklerózy (a komplikací, např. ICHS) , zlepšení prognózy.
- Další účinky než inhibice HMG-CoA reduktázy
- Toxicita

³⁸ Igel M et al: Pharmacology of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors, J Clin Pharmacol 2002;42:835-845

Účinky statinů na snížení plazmatických koncentrací cholesterolu

Rozdíly ve snižování hladin cholesterolu sledovalo mnoho studií, mezi nejznámější patří např. CURVES³⁹, kde 1mg atorvastatinu se ukázal dvakrát účinnější než 1mg simvastatinu, 4x účinnější než 1mg lovastatinu a pravastatinu, a 8x účinnější než fluvastatin.

Jedna z posledních studií STELLAR⁴⁰ ukázala, že účinek 10mg atorvastatinu odpovídá 30mg simvastatinu a účinek 10mg rosuvastatinu asi 30mg atorvastatinu, přičemž pravastatin a fluvastatin se ke snížení LDL cholesterolu o 40-50% vůbec nepřiblížily. Rozdíly v účinnosti jednotlivých statinů byly potvrzeny v meta-analýze 164 studií publikované v roce 2003⁴¹.

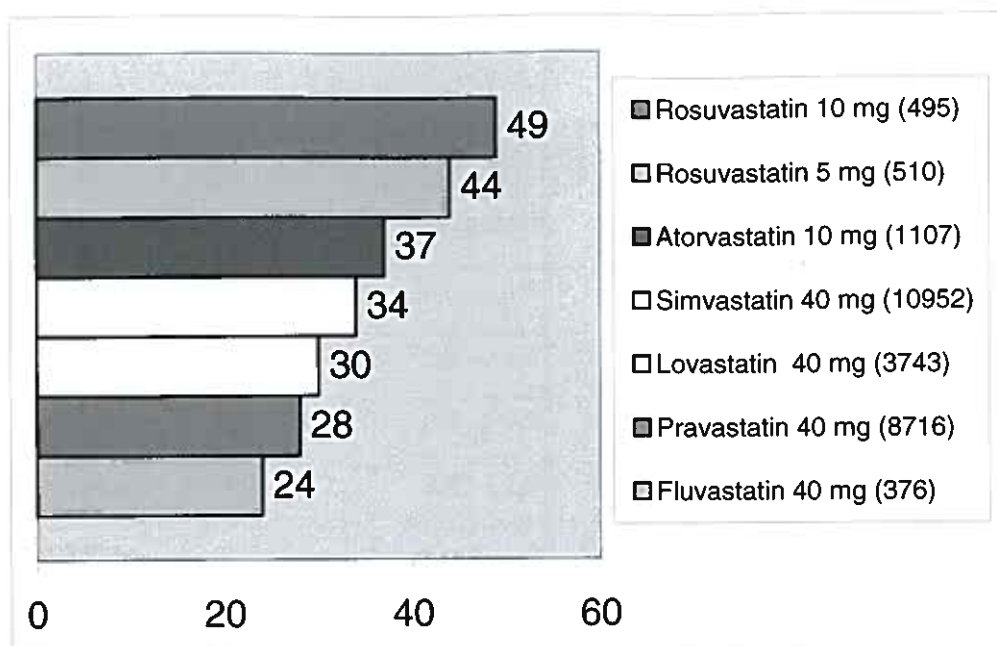


Graf 13 Výsledky meta-analýzy v procentuálním snižování celkového cholesterolu (osa X) jednotlivými statiny (čísla v závorkách značí celkový počet sledovaných osob ve studiích)

³⁹ Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81:582-587

⁴⁰ Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW for the STELLAR Study group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin vs. atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152-160.

⁴¹ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404):1423.



Graf 14 Výsledky meta-analýzy v procentuálním snížení LDL-cholesterolu (osa X) jednotlivými statiny (čísla v závorkách značí celkový počet sledovaných osob ve studiích)

Účinky statinů na prevenci rozvoje aterosklerózy a ICHS

Můžeme rozdělit do tří kategorií:

- ztenčení aterosklerotického plátu
- snížení kardiovaskulárních příhod
- snížení mortality

Rozdíly v účinnosti simvastatinu a atorvastatinu na ztenčení aterosklerotického plátu sledovaly studie ASAP⁴² a ARBITER⁴³, pravastatinu a atorvastatinu studie REVERSAL⁴⁴ a PROVE-IT⁴⁵

⁴² Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357(9256):577-581.

⁴³ Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106(16):2055-2060.

⁴⁴ Nissen S. American Heart Association, Scientific Sessions 2003, Orlando Florida, Plenary Session XI: Late Breaking Trials, 12 Nov. 2003.

⁴⁵ Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

	4S⁴⁶	LIPID⁴⁷	CARE⁴⁸	WOSCOPS⁴⁹	AFCAPS
	simvastatin	pravastatin	pravastatin	pravastatin	lovastatin
Cholesterol	6,8 → 5,1	5,6 → 4,6	5,4 → 4,3	7,0 → 5,6	5,7 → 4,7
Triglyceridy	1,5 → 1,4	1,6 → 1,4	1,8 → 1,5	1,9 → 1,7	1,8 → 1,6
HDL-cholesterol	1,2 → 1,3	0,9 → 0,9	1,0 → 1,1	1,1 → 1,2	0,9 → 1,0
LDL-cholesterol	4,9 → 3,2	3,9 → 2,9	3,6 → 2,6	5,0 → 3,7	3,9 → 3,0
Koronární mortalita	↓ 42 %	↓ 24 %	↓ 20 %	↓ 33 %	NS
Celková mortalita	↓ 30 %	↓ 22 %	NS	↓ 22 %	NS

Tabulka 03 Výsledky nejznámějších studií. Změny v krevních lipidech, mortalitě a riziku CMP v intervenčních studiích se statiny. U lipidů je uvedena koncentrace v mmol/l vždy před léčbou a po léčbě. NS – rozdíl mezi léčenou a placebovou skupinou je statisticky nevýznamný

4S studie je považována za přelomovou. 4444 nemocných (z toho 827 žen) po infarktu myokardu nebo s anginou pectoris (průměrný věk 58 let) s izolovaným zvýšením LDL cholesterolu bylo léčeno 5,4 let 20–40 mg simvastatinu. Změny v krevních lipidech způsobily signifikantní pokles koronární i celkové mortality (viz. tabulka č.05). Studie byla předčasně ukončena, protože bylo neetické nechat kontrolní skupinu na placebo.

LIPID: 9014 nemocných (1516 žen) po infarktu myokardu nebo s nestabilní anginou pectoris (průměrný věk 62 let) se zvýšeným LDL a sníženým HDL cholesterolem bylo

⁴⁶ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet 1994; 344:1383-1389.

⁴⁷ LIPID study. (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease): Colquhoun D, Keech A, Hunt D, Marschner I, Simes J, Glasziou P, White H, Barter P, Tonkin A; LIPID Study Investigators. Eur Heart J. 2004 May;25(9):771-7

⁴⁸ Cholesterol And Recurrent Events: Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. New Engl J Med 1996; 335:1001-1009.

⁴⁹ West of Scotland COronary Prevention Study, Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. New Engl J Med 1995; 333:1301-1307.

léčeno 6,1 let 40 mg pravastatinu. Změny v krevních lipidech byly následovány signifikantním poklesem koronární a celkové mortality. Snížilo se i riziko cévních mozkových příhod. Studie byla předčasně přerušena, protože bylo neetické nechat polovinu nemocných na placebo.

CARE: 4150 osob (14 % žen) po prodělaném infarktu myokardu (průměrný věk 59 let) s izolovaným zvýšením LDL cholesterolu bylo 5 let léčeno pravastatinem 40 mg/den. Změny v krevních lipidech vedly k poklesu rizika srdečního infarktu o 25 %, potřeba angioplastik se snížila o 27 %, riziko cévní mozkové příhody o 31 %. Pokles koronární mortality ani celkové mortality nebyl statisticky významný

WOSCOPS: 6959 mužů (45–64 let), v primární prevenci ICHS (s vysokým rizikem ICHS) a s izolovanou hypercholesterolémií bylo léčeno 4,9 let 40 mg pravastatinu. Změny v krevních lipidech vedly k signifikantnímu poklesu koronární a celkové mortality. Studie prokázala, že léčba hypolipidemiky u vysoce rizikových mužů v primární prevenci ICHS může vést nejen k poklesu kardiovaskulární, ale i celkové mortality.

AFCAPS/TexCAPS 5608 mužů (45–73 let) a 997 žen (55–73 let) v primární prevenci ICHS (s vysokým rizikem) s izolovaným zvýšením LDL cholesterolu a snížením HDL cholesterolu bylo léčeno 5,2 let lovastatinem 20–40 mg/den. Změny v krevních lipidech vedly ke snížení rizika srdečního infarktu o 40 %, koronárních příhod o 25 % a potřeby revascularizací o 31 %. Koronární mortalita ani celková mortalita však nebyly signifikantně ovlivněny.

Účinky atorvastatinu na snížení incidence koronárních příhod potvrdily studie ASCOT-LLA⁵⁰ a AVERT⁵¹

V současné době probíhá celá řada dalších „statinových“ studií, jejichž cílem je prokázat význam dalšího snížení LDL cholesterolu pod doposud uznávané hranice, vliv statinů na

⁵⁰ Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm

⁵¹ Atorvastatin Versus Revascularization Treatment

cerebrovaskulární příhody, efekt u diabetiků, efekt časného podání statinů po srdečním infarktu a další.

Další účinky statinů

Můžeme rozdělit na ty, které se mohou

- a) podílet na zlepšení prognózy nemocných s dyslipidemií
- b) na účinky nesouvisející s dyslipidemií (neboli pleiotropní)

Terapie statiny má vliv na kmenové endoteliální buňky (EPC). To má za následek lepší zásobení endotelu. Zlepšují funkci cévního endotelu, zvyšují syntézu oxidu dusnatého (NO)⁵² a zlepšují vazodilataci na něm závislou. Na těchto efektech se do jisté míry může podílet také samotný pokles LDL cholesterolu, nicméně v experimentech byl prokázán i přímý vliv statinů bez zprostředkování snížením LDL cholesterolu. Čili další pozitivní vliv v prevenci infarktu myokardu⁵³

Některé statiny omezují i riziko trombogeneze – tlumí syntézu PAI-1, trombomodulinu a tromboxanu B2⁵⁴. Antiagregační působení bylo nejvíce vyjádřeno u pravastatinu.

Statiny tlumí zánětlivou a imunitní reakci v aterosklerotickém ložisku a ovlivňují v něm proliferaci hladkých svalových buněk a extracelulární matrix.⁵⁵ To přispívá ke stabilizaci aterosklerotického plátu, i když pro stabilizaci plátu je nepochybně zásadní snížení LDL cholesterolu v krvi a v aterosklerotickém ložisku.

Statiny tlumí zánětlivé reakce i mimo aterosklerotické ložisko. Bylo zjištěno, že statiny mají schopnost snížit hladinu cirkulujícího C-reaktivního proteinu (CRP). Jelikož je CRP zánětlivým markerem, je jasné, že snížení jeho hladiny bude mít protizánětlivé vlastnosti. Je možné, že mechanismem účinku je změnění metabolismu sterolů v játrech. Tuto hypotézu by podporoval fakt, že hladiny ostatních markerů zánětu jako fibrinogenu, interleukinu 6 a bílých krvinek zůstávají po aplikaci statinů nezměněny. Závislost tohoto

⁵² John, S., Schlaich, M., Langenfeld, M. et al.: Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients – A randomized placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 98, 1998, p. 211–216.

⁵³ Orlic D et al. *PNAS* 98:10344, 2001

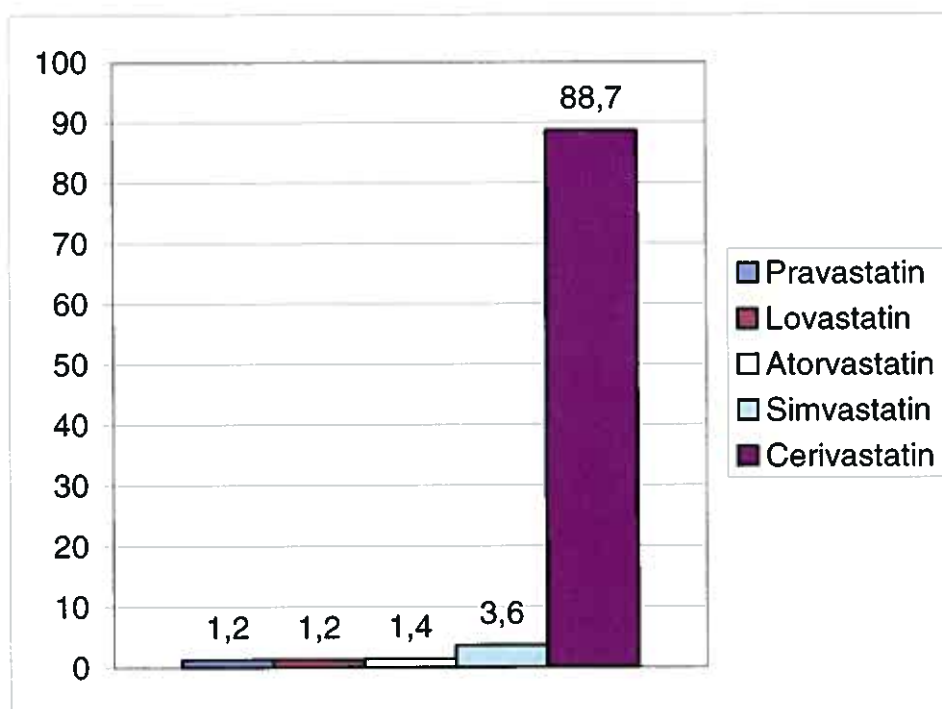
⁵⁴ Rosenson, R. S., Tangney, C. C.: Atherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 279, 1998, p. 1643–1650.

⁵⁵ Guijarro, C., Blanco-Colio, L. M., Ortego, M. et al.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ. Res.* 83, 1998, p. 490–500.

účinku na jednotlivých statinech a jejich dávkách má za úkol studie JUPITER, která právě probíhá.

Toxicita statinů

Statiny patří mezi velmi dobře tolerované léky s minimem nežádoucích účinků. Mezi nejzávažnější patří myopatie (od pobolívání svalů až po vzácnou letální rhabdomyolýzu). Bohužel ani dnes (přes striktní preklinické a klinické zkoušení) se nedaří včas detekovat a eliminovat spoustu nežádoucích účinků (za použití nejmodernějších metod a technologických postupů). Příkladem je cerivastatin, který se musel pro svoji toxicitu stáhnout z trhu v roce 2001.



Graf 15 Výskyt rhabdomyolýzy (počet/mil.receptů) po podání statinů v letech 1995-2000

Buňky kosterního svalstva mají podobný mechanismus biosyntézy cholesterolu jako buňky jaterní. Jednou z výhod je ale absence transportního proteinu pro pravastatin (na rozdíl od jaterní buňky). Z toho důvodu má pravastatin nejmenší výskyt nežádoucích účinků ze všech statinů uvedených v grafu č. 15.

Výzkum FDA (Food and drug administration) na rhabdomyolýzu spojenou s podáním statinů ukázal, že 58% tohoto toxického účinku byl spjat s užitím (tedy s interakcí) dalších léků, především gemfibrozilu (další hypolipidemikum), cyklosporinu (imunosupresivum), některých makrolidů (ATB) a azolových antifungálních terapeutik. Z tohoto důvodu se striktně nedoporučuje předepisovat statiny pacientům, kteří užívají jakýkoliv z těchto léků (při kombinaci statinů s fibráty se doporučuje užívat fenofibrát, další bezpečnou kombinací hypolipidemik jsou pryskyřice a statiny).
Jak dochází k těmto interakcím přiblížím v další kapitole.

Interakce statinů

Jednou z nejdůležitějších vlastností léčiv při eliminaci je jejich hydrofilní/lipofilní charakter. Pokud je léčivo lipofilní, nelze jej přímo v těle odbourat (neexistuje pro něj přímý eliminační mechanismus). Proto musí dojít nejprve k biotransformaci na hydrofilní látku a to v systému cytochromu P-450. Nejdůležitější součástí tohoto cytochromu je isoenzym CYP 3A4. Tvoří 60% všech cytochromů P-450 v játrech. Nejrůznější léky mohou být buď substráty isoenzymu CYP3A4, jeho induktory nebo inhibitory.

Isoenzymem CYP 3A4 jsou metabolizovány tyto statiny: **atorvastatin, lovastatin, simvastatin a již stažený cerivastatin.**

Při interakci statinů s inhibítorem tohoto systému dochází k pomalejší eliminaci, tudíž sérové hladiny statinů jsou vyšší. Pro zajímavost, běžné dávky diltiazemu zvýší hladinu statinu v séru 3,6x, itraconazol dokonce 20x. Vyšší sérové hladiny statinů představují vyšší riziko myopatie, proto je současné užití těchto léčiv se statiny kontraindikováno.

Skupiny léčiv	konkrétní léky
Některá makrolidová a ketolidová ATB	klarithromycin, roxithromycin, erythromycin, telithromycin
Některé blokátory vápníkových kanálků	verapamil, diltiazem
Azolová antimykotika	itraconazol, ketokonazol, danazol
Antivirotika	ritonavir, saquinavir, atazanavir, nelfinavir, fosamprenavir, indinavir
Jiná hypolipidemika	gemfibrozil (nebezpečnější je ale jeho interakce jako inhibitoru CYP 2C8 a jako inhibitoru glukuronidace statinů)

Tabulka 04 Vybrané léky, které jsou inhibitory isoenzymu CYP 3A4⁵⁶

Cyklosporin je slabým inhibítorem CYP3A4, daleko důležitější interakcí je s p-glykoproteinem pro který je lovastatin substrátem. Výrobce uvádí, že maximální dávka lovastatinu by měla být 20 mg denně při současném užití s cyklosporinem.

⁵⁶ www.drug-interactions.com

Fluvastatin je biotransformován na CYP2C9. Induktorem tohoto systému je rifampicin. Z toho vyplývá, že při současném užití rifampicinu a fluvastatinu může dojít ke snížení plochy pod křivkou u fluvastatinu a zvýšení jeho clearance. Vzhledem k tomu, že tyto skutečnosti byly potvrzeny klinicky, je současné užití těchto léčiv kontraindikováno. Inhibitorem CYP2C9 je flukonazol, který je zároveň i inhibitorem CYP2C19 a CYP3A4. Interakce fluvastatinu s flukonazolem však není klinicky závažná, není třeba přijímat žádná zvláštní opatření.

Rosuvastatin ani pravastatin se žádným z isoenzymů cytochromu P-450 významněji neinterferují.

Grapefruitová šťáva je také inhibitorem isoenzymu CYP 3A4. Z tohoto důvodu je jakékoliv užívání grapefruitové šťávy se statiny kontraindikováno.

Indikace terapie statiny

Stanovení výše rizika ICHS je klíčovým bodem v rozhodování o léčbě nemocných s DLP. Z pohledu individuálního rizika ICHS je zásadně odlišný přístup ke dvěma skupinám osob: osobám v primární prevenci ICHS (u vysoce rizikových, kteří ještě neprodělali kardiovaskulární příhodu) a nemocným v sekundární prevenci ICHS (po prodělané KVS příhodě).

Studie	Použitý lék	Kolik osob je nutno léčit po dobu 5 let, aby se předešlo:	
		jednomu infarktu myokardu#	jednomu úmrtí *
Sekundární prevence ICHS			
4S	Simvastatin	15	30
LIPID ⁵⁷	Pravastatin	36	33
CARE ⁵⁸	Pravastatin	41	130**
Primární prevence ICHS			
WOSCOP	Pravastatin	41	114
AFCAPS	Lovastatin	87	-

Tabulka 07 Srovnání sekundární a primární léčby statiny I. * - úmrtí z jakékoliv příčiny, nejen kardiovaskulární (počítáno z celkové mortality), ** – pokles celkové mortality nenabyl statistické významnosti, údaje je proto třeba brát jen jako velmi orientační, # – údaje o počtu infarktů jsou přibližné, protože v jednotlivých studiích byly cíle studií, tedy koronární příhody, infarkty atd., definovány odlišně a vzájemné srovnání nemusí být přesné

⁵⁷ LIPID study. (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease): Colquhoun D, Keech A, Hunt D, Marschner I, Simes J, Glasziou P, White H, Barter P, Tonkin A; LIPID Study Investigators. Eur Heart J. 2004 May;25(9):771-7

⁵⁸ Cholesterol And Recurrent Events: Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. New Engl J Med 1996; 335:1001-1009.,

Léčba	Studie 4S ⁵⁹ (Simvastatin) sekundární prevence ICHS		Studie WOSCOPS ⁶⁰ (Pravastatin) primární prevence ICHS	
	Placebo	Simvastatin	Placebo	Pravastatin
Počet osob	2 223	2 221	3 293	3 302
Koronární úmrtí	189	111	61	41
Úmrtí celkem	256	182	135	106
Zabráněno úmrtí během cca 5 let		74		29

Tabulka 08 Srovnání sekundární a primární léčby statiny II.

V sekundární prevenci ICHS v nejvyšším riziku (studie 4S) zabráníme po 5 letech léčby u každého patnáctého pacienta srdečnímu infarktu. U osob s vysokým rizikem v primární prevenci ICHS ale musíme 5 let léčit až přes 80 osob, abychom u jediné z nich zabránili vzniku infarktu myokardu. Předepsat statiny pro každého člověka s jakýmkoliv rizikem by bylo hrubě neefektivní, proto je racionální systém úhrad z veřejného zdravotního pojištění indikačně omezovat.

Historie indikačních omezení 1997 - 2006⁶¹

Indikační omezení pro jednotlivé léky stanovují, v jakých případech je příslušný lék hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Indikační omezení je stanoveno proto, aby tyto léky byly předepisovány co nejefektivněji pacientům, kterým mohou prospět nejvíce. Žádný stát totiž nemá tolik prostředků, aby hradil statiny všem lidem, kterým mohou jakkoli prospět, tedy přinést i zcela minimální užitek. Některé studie totiž ukázaly, že

⁵⁹ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet 1994; 344:1383-1389.

⁶⁰ West of Scotland COronary Prevention Study, Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. New Engl J Med 1995; 333:1301-1307.

⁶¹ Číselníky VZP 1997-2006

další snižování již nízkých koncentrací LDL-cholesterolu sice snižuje rizika ICHS, ale vliv na riziko úmrtí pacientů z kardiovaskulárních příčin je již statisticky nevýznamný.⁶² Indikačním omezením je výrazně ovlivněna spotřeba příslušných léků a tedy i náklady na léky. Tato omezení jsou stanovena lékovou vyhláškou⁶³, která bývá novelizována dvakrát ročně. Text jednotlivých indikačních omezení byl v minulých letech několikrát pozměněn.

Text indikačního omezení platného od 1.1.1997:

Léčbu ordinuje kardiolog, internista nebo lékař pracující v poradnách pro léčbu metabolismu lipidů:

- léčba pacientů s familiární hypercholesterolémií
- léčba pacientů s manifestní aterosklerózou s izolovanou hypercholesterolémií nebo s kombinovanou hyperlipoproteinémií s pouze mírným zvýšením triacylglycerolu
- léčba pacientů s kumulací rizikových faktorů s izolovanou hypercholesterolémií nebo s kombinovanou hyperlipoproteinémií s pouze mírným zvýšením triacylglycerolu,
- u ostatních pacientů pouze po předchozím schválení revizním lékařem

Text indikačního omezení platného od 1.7.2001

- Simvastatin, lovastatin: léčba nemocných s manifestní aterosklerózou (sekundární prevence) s izolovanou hypercholesterolémií nebo se smíšenou hyperlipidémií s převahou hypercholesterolémie, možno předepsat vždy jen jedno hypolipidemikum (nelze kombinovat statiny a fibráty).
- Léčbu atorvastatinem, cerivastatinem, fluvastatinem a pravastatinem ordinuje kardiolog, internista, diabetolog nebo lékař pracující v poradnách pro poruchy metabolismu lipidů:
 - léčba pacientů s familiární hypercholesterolémií
 - léčba pacientů s manifestní aterosklerózou (sekundární prevence)
 - léčba pacientů s izolovanou hypercholesterolémií nebo kombinovanou hyperlipidémií s převahou hypercholesterolémie

⁶² Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238

⁶³ Vyhláška MZ ČR č. 589/2004 Sb., o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely, v platném znění

- léčba pacientů s kumulací rizikových faktorů (s vysokým rizikem kardiovaskulární příhody vyjádřeným absolutním desetiletým rizikem 10 % a více) s izolovanou hypercholesterolémií či s kombinovanou hyperlipidémií s převahou hypercholesterolémie

(Pozn: Statiny s generiky jsou takto uvolněny i pro preskripci praktických lékařů)

Text indikačního omezení platného od 1.1.2002:

- Simvastatin, lovastatin: léčba nemocných s manifestní aterosklerózou (sekundární prevence) s izolovanou hypercholesterolémií nebo se smíšenou hyperlipidémií s převahou hypercholesterolémie, možno předepsat vždy jen jedno hypolipidikum (nelze kombinovat statiny a fibráty).
- Léčbu atorvastatinem, cerivastatinem, fluvastatinem a pravastatinem ordinuje kardiolog, internista, diabetolog nebo lékař pracující v poradnách pro poruchy metabolismu lipidů:
 - léčba pacientů s familiární hypercholesterolémií
 - léčba pacientů s manifestní aterosklerózou (sekundární prevence) s izolovanou hypercholesterolémií nebo kombinovanou hyperlipidémií s převahou hypercholesterolémie
 - léčba pacientů s kumulací rizikových faktorů (s vysokým rizikem kardiovaskulární příhody vyjádřeným absolutním desetiletým rizikem 20 % a více) s izolovanou hypercholesterolémií či s kombinovanou hyperlipidémií s převahou hypercholesterolémie

(Pozn: jediná změna – zprůsnění kardiovaskulárního rizika z 10 % na 20 %)

Text indikačního omezení platného od 1.7.2005 dosud je oproti předchozímu značně pozměněn:

A) Léčba atorvastatinem (10 a 20 mg), simvastatinem (10, 20 a 40 mg), fluvastatinem (20 a 40 mg) a lovastatinem (20, 40 a 80 mg) a pravastatinem (20 a 40 mg) je indikovaná u nemocných s hypercholesterolémií a manifestní aterosklerózou či diabetem nebo v případě, že celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí nemocného dle systému SCORE (platného pro ČR) je větší než 5 % (toto riziko musí být při iniciaci léčby uvedeno v chorobopise). Pro účinnost léčby je nejvýznamnějším ukazatelem hodnota LDL-cholesterolu, jejíž cílová hodnota je

stanovena na 3,0 mmol/l. Kombinaci hypolipidemik může indikovat a předepisovat pouze kardiolog, internista, lékař lipidologické poradny a diabetolog.

B) Léčba atorvastatinem (v dávce vyšší než 20 mg), fluvastatinem (v dávce vyšší než 40 mg) či rosuvastatinem je indikována kardiologem, internistou, diabetologem nebo lékařem lipidologické poradny u nemocných s hypercholesterolémií a manifestní aterosklerózou či diabetem nebo v případě, že celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí nemocného dle systému SCORE (platného pro ČR) je větší než 5 % a kdy nelze dosáhnout cílových hodnot (LDL menší nebo rovno 3,0 mmol/l) statiny uvedenými v A) nebo kdy statiny uvedené v A) nelze použít.

V prevenci ICHS je tedy dnes léčba DLP indikována podle systému SCORE, když je celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí větší nebo rovno 5%. Cílové hodnoty LDL cholesterolu jsou 3 mmol/l.

System SCORE (odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění)

Jak bylo výše popsáno, od 1.7.2005 se léčba statiny v prevenci kardiovaskulárních onemocnění v ČR řídí tímto systémem.

Pacienti s vyvinutým kardiovaskulárním onemocněním jsou automaticky považováni za vysoce rizikovou populaci pro další kardiovaskulární příhodu. Léčit tyto pacienty znamená provádět sekundární prevenci výskytu kardiovaskulární příhody. Je samozřejmé, že současně s farmakoterapií je u nich indikováno i dodržování životosprávy. Pro tyto pacienty není třeba odhadovat vyšší rizika systémem SCORE.

Abychom účelně indikovali statiny v primární prevenci, je třeba stanovit vyšší rizika u dosud asymptomatických „zdravých“ jedinců. Ke stanovení výše tohoto rizika slouží různé skórovací systémy. System SCORE je založen na rozsáhlé databázi prospektivních evropských studií. Předpovídá riziko smrti na jakékoliv kardiovaskulární onemocnění v příštích deseti letech života dosud asymptomatického pacienta. Protože předpovídá pouze smrtelné příhody, za vysoké riziko je považována 5% a vyšší pravděpodobnost takové události (před 1.7.2005 to bylo 20% absolutní desetileté riziko kardiovaskulární příhody).

Definice vysokého rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění

- 1) Pacienti s vyvinutým kardiovaskulárním onemocněním
- 2) Asymptomatictí lidé s:
 - a) více rizikovými faktory dávající dohromady riziko úmrtí 5% a více v příštích 10 letech, nebo kteří mají stejnou pravděpodobnost úmrtí do 60 let věku
 - b) významným zvýšením celkového cholesterolu $>8\text{mmol/l}$, nebo LDL-cholesterol $> 6\text{ mmol/l}$, či krevní tlak nad 180/110 mm Hg.
- 3) Diabetes mellitus 2. typu a diabetes mellitus 1. typu s mikroalbuminurií

Změny textu indikačních omezení stanovených lékovou vyhláškou vedly ke snížení restrikce statinů tak, aby byly tyto léky dostupné pro stále širší okruh pacientů. Proto lze předpokládat, že jejich spotřeba v ČR průběžně roste a že rostou i náklady veřejného zdravotního pojištění na tyto léky. Tuto hypotézu jsem ověřoval v experimentální části diplomové práce.

Experimentální část

Spotřeby a úhrady statinů v České republice

Metodika získávání dat

Data o spotřebách denních definovaných dávek a nákladů na hypolipidemika v České republice jsem pro roky 1994-2002 získal od kategorizační komise. Tato data byla uvolněna pro studijní účely. Data o spotřebách DDD a financí pro roky 2003 a 2004 jsem čerpal z Aislpu (spotřeby SUKLu).

Detailní data spotřeb jednotlivých statinů jsou dostupná pouze pro simvastatin a lovastatin (data o atorvastatinu by bylo možné hodnotit až od roku 2005, kdy se na trhu objevilo dostatečné množství generických přípravků).

Data o výši úhrad jednotlivých statinů jsem čerpal z číselníků VZP - 180, 210, 230, 250, 270, 290, 310, 330, 360, 370, 390, 410, 430, 450, 470, 490 a 520. Číselník 360 je oficiálně pro 4. čtvrtletí, ale zobrazuje stav daný vyhláškou vydanou již pro 3. čtvrtletí, neboť k nové kategorizaci léků v tomto čtvrtletí nedošlo.

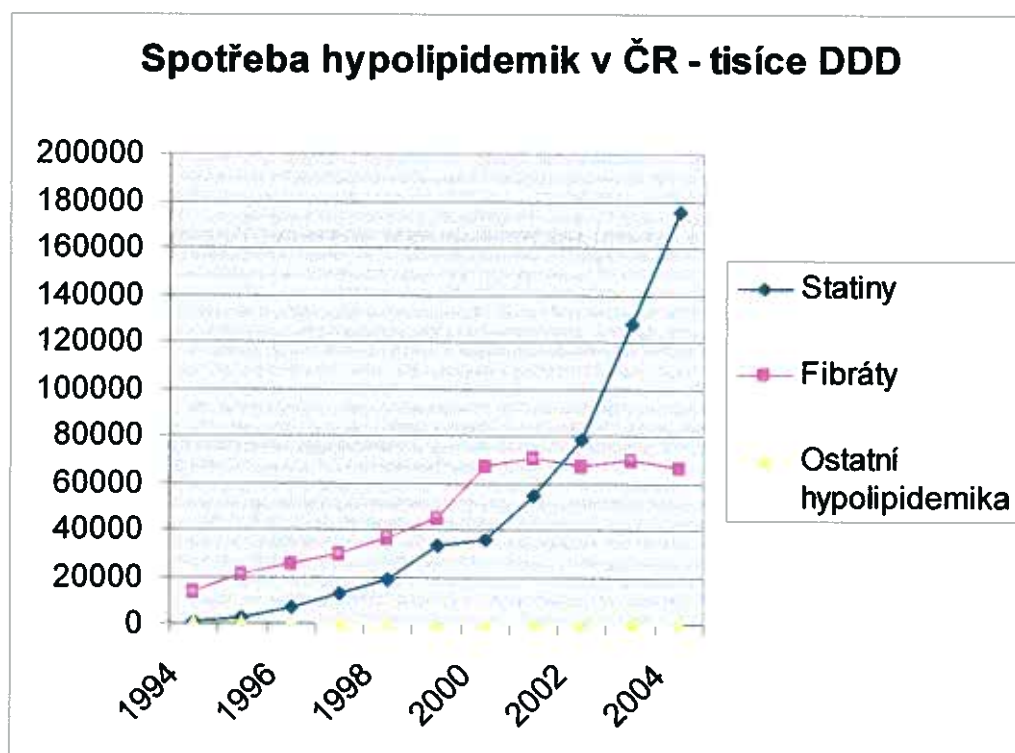
Slovenské hodnoty (DDD statinů, náklady na statiny) jsem získal od Prof. Foltána, který t.č. pracuje na farmaceutické fakultě university Komenského v Bratislavě.

Přepočty ze slovenských korun do českých korun jsem provedl na základě hodnot vydaných Slovenskou národní bankou, jako průměrné roční kurzy v jednotlivých letech.

Výsledky

Spotřeby hypolipidemik v ČR

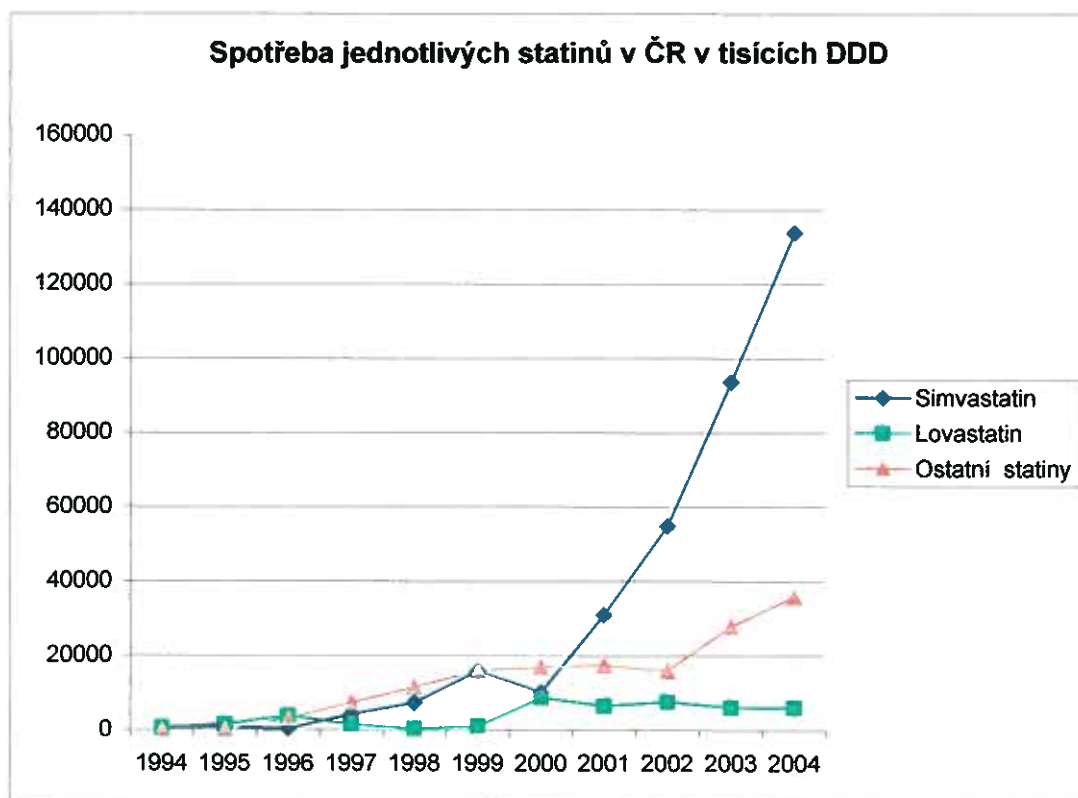
Česká republika se donedávna odlišovala od vyspělých zemí vyšší spotřebou fibrátů než statinů. Bylo to způsobeno nižší cenou fibrátů, jejichž úhrada nebyla vázána indikačním omezením, a vyšší cenou statinů, kde indikační omezení nárůst jejich spotřeb brzdil. Statiny pronikly na trh ve všech zemích později než fibráty, avšak například v Německu již v polovině 90. let spotřeba statinů překročila spotřebu fibrátů. Koncem 90. let minulého století byl zveřejněn závěry velkých, mortalitních studií, které prokázaly prospěšnost užívání statinů, došlo ke zmírnění preskripčního omezení a uvolnění jejich preskripce i pro praktické lékaře. Na trh byla uvedena levná a tedy finančně dostupná generika, proto lékaři začali předepisovat více statiny a tak se v roce 2002 linie spotřeb statinů a fibrátů poprvé protnuly (viz graf č. 16). Dlouho očekávaná studie FIELD neprokázala vliv fibrátů na snížení celkové ani kardiovaskulární mortality u diabetiků léčbou fenofibrátem, proto lze předpokládat, že tento trend bude pokračovat.



Graf 16 Spotřeby hypolipidemik v ČR - tisíce DDD⁶⁴

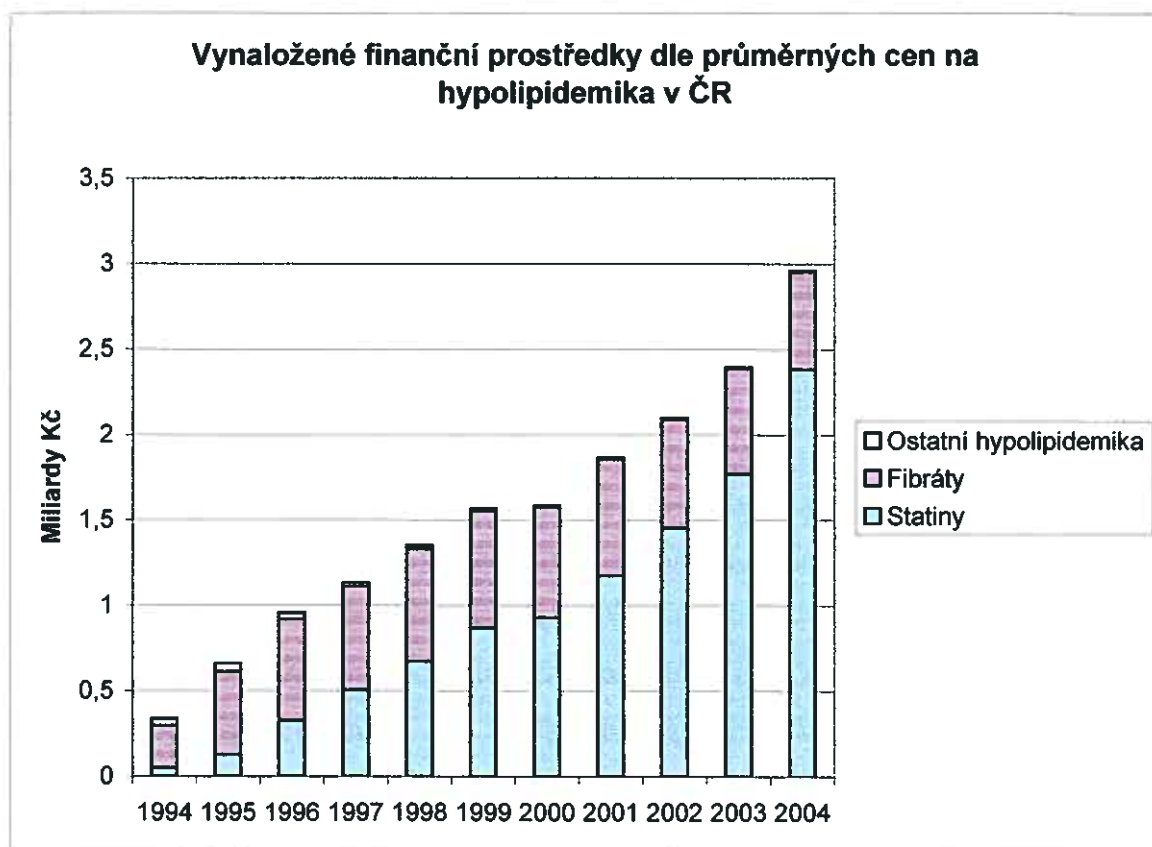
⁶⁴ Data získaná z AISLPU a číselníků VZP

Z grafu č. 17 je zřejmé, že největší nárůst spotřeby ze statinů zaznamenal simvastatin, který je t.č. nejpredepisovanějším statinem v ČR.



Graf 17 Spotřeby jednotlivých statinů v ČR v tisících DDD

Náklady na hypolipidemika v ČR



Graf 18 Vynaložené finanční prostředky na hypolipidemika v ČR

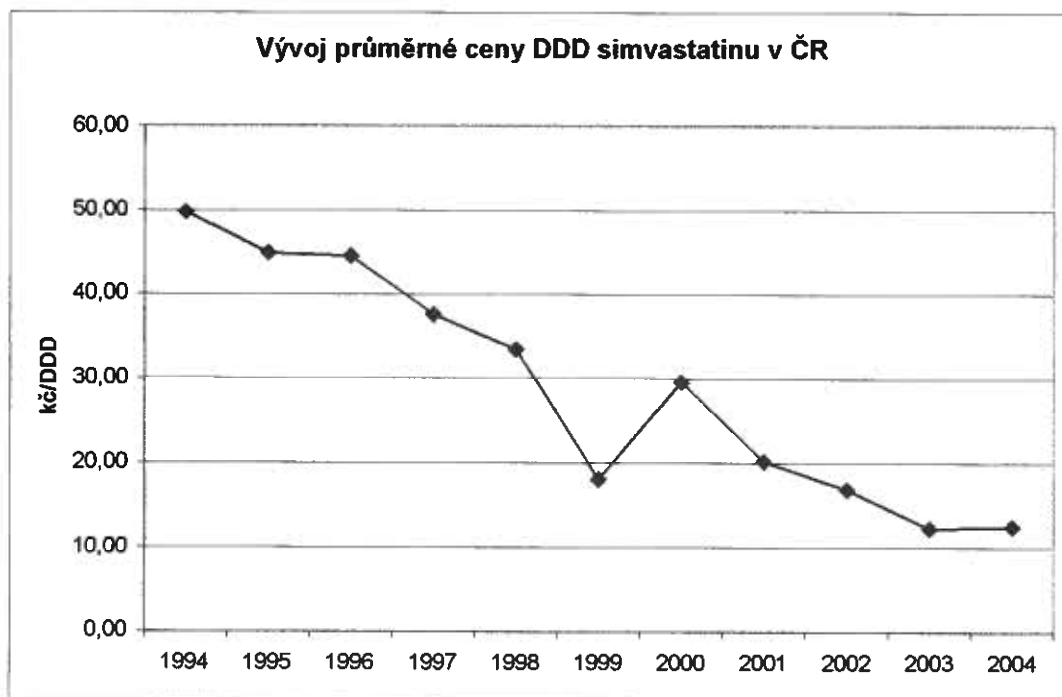
Z grafu č. 18 je zřejmé, že výše vynaložených finančních prostředků na fibráty v posledních letech stagnuje, zatímco ve skupině statinů se trvale zvyšuje. Vynaložené finanční prostředky na ostatní hypolipidemika jsou minimální.

Průměrné ceny DDD

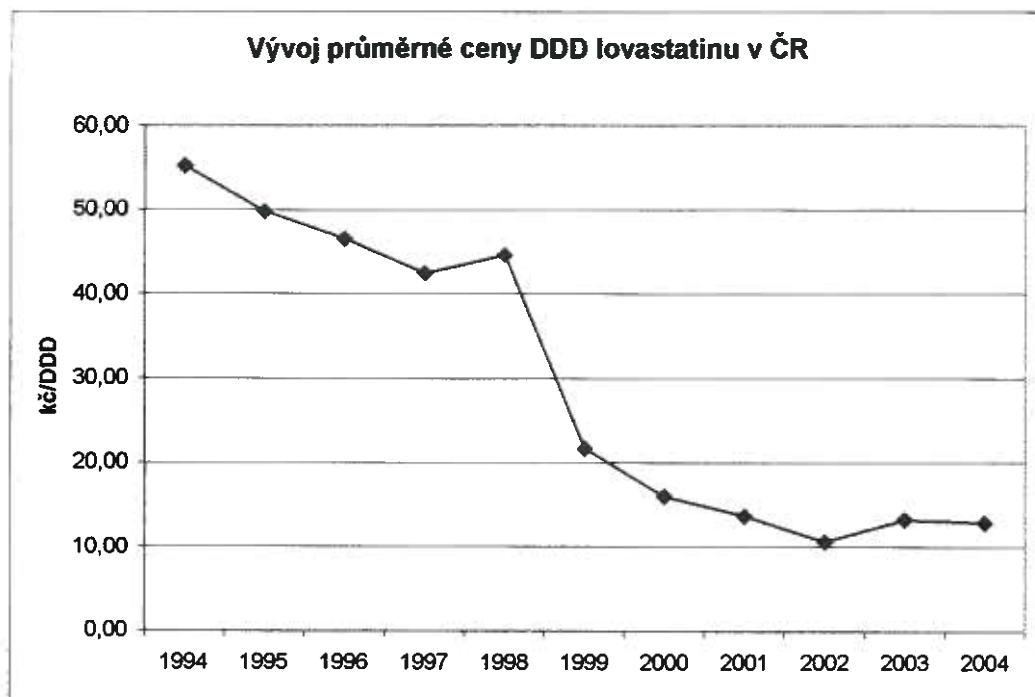
Více než vynaložené finanční prostředky a spotřeby DDD nás o trendech statisticky významněji informuje cena jedné definované dávky.

Dostupnost léků neovlivňují jen indikační omezení, ale též cena léků. Proto jsem z dostupných údajů zjistil, jak se v ČR v průběhu let měnila průměrná cena jedné DDD simvastatinu a lovastatinu. Výsledky uvádím v grafech č. 19 a č. 20. Z těchto grafů je zřejmé, že cena průměrné DDD u simvastatinu postupně klesala ze 49,74 Kč/DDD v roce 1994 až na 9,10 Kč/DDD v roce 2004, tedy na méně než pětinu původní ceny. Cena průměrné DDD u lovastatinu postupně klesala z 55,22 Kč/DDD v roce 1994 na 12,92 Kč/DDD v roce 2004, tedy na méně než čtvrtinu původní ceny.

Prudký pokles průměrné ceny DDD v roce 1999 byl zapříčiněn vstupem generik lovastatinu a posléze i generik simvastatinu na trh. Konkurence stlačila cenu průměrné DDD simvastatinu takovým způsobem, že v roce 1999 byla dočasně nižší než nejvyšší stanovená úhrada simvastatinu. Tento paradox netrval dlouho, neboť výrobci své ceny opět zvýšili, kdežto MZ úhrady dále snížilo, což zapříčinilo, že si pacienti na simvastatin opět museli doplácet (viz graf 24).

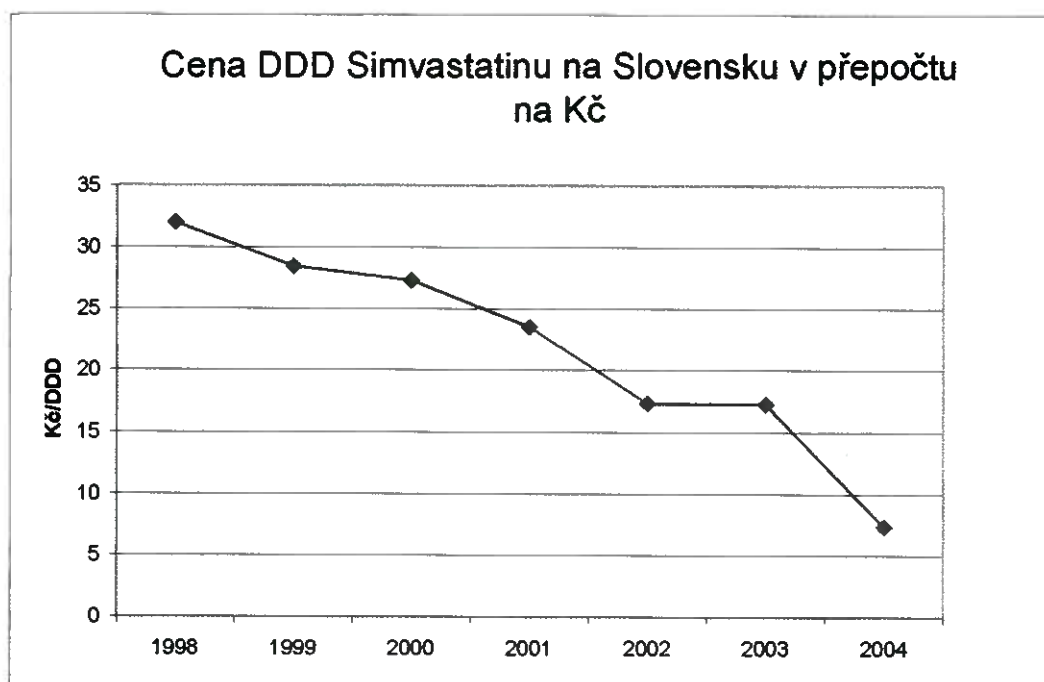


Graf 19 Vývoj průměrné ceny DDD simvastatinu v ČR

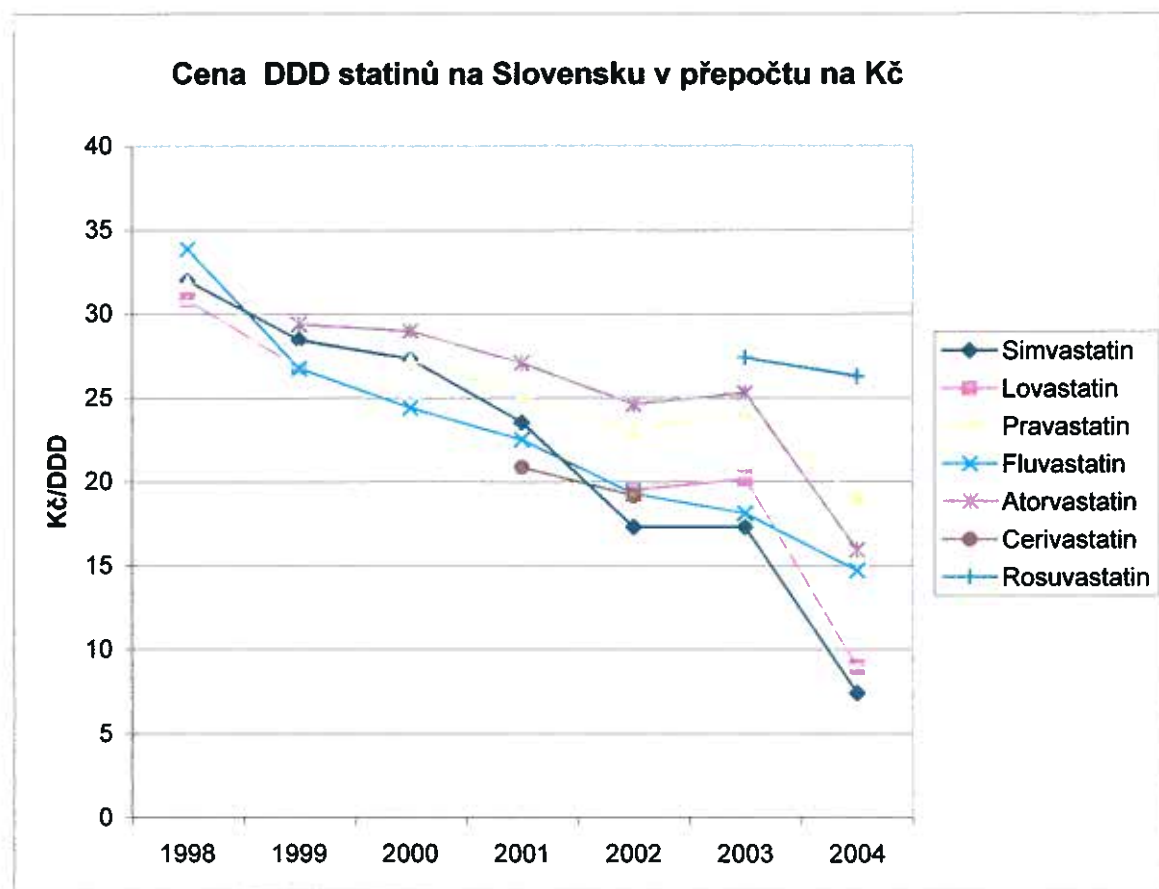


Graf 20 Vývoj průměrné ceny DDD lovastatinu v ČR

Situaci v sousedním Slovensku pro porovnání popisují následující dva grafy (graf č. 21 a graf č. 22). Je zřejmé, že trendy ve spotřebě i ve vývoji nákladů jsou podobné jako v ČR. Cena průměrné DDD u simvastatinu na Slovensku klesla za posledních 6 let ze 31,99 Kč/DDD na 7,39 Kč/DDD, u lovastatinu ze 30,86 Kč/DDD na 8,92 Kč/DDD.



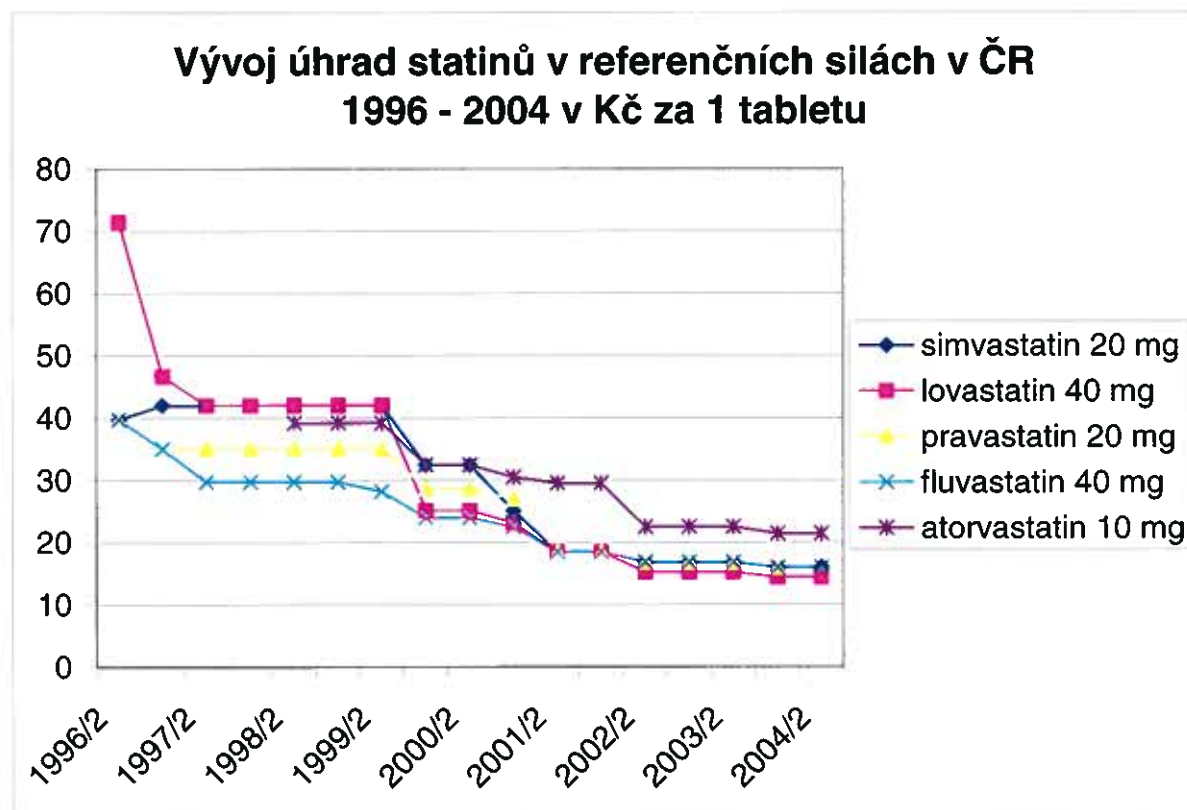
Graf 21 Vývoj průměrné ceny DDD Simvastatinu na Slovensku



Graf 22 Vývoj průměrné ceny DDD statinů na Slovensku

Úhrady statinů v ČR

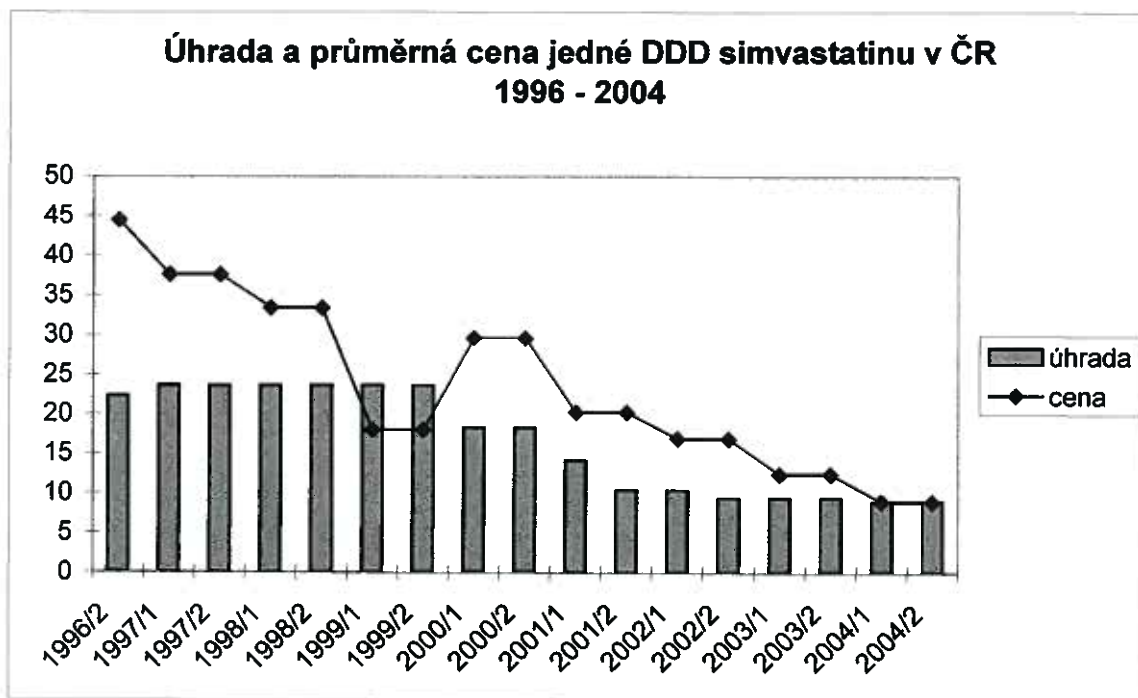
Graf č. 23 znázorňuje vývoj úhrad jednotlivých statinů. Vzhledem k tomu, že prakticky každé síle jednotlivých statinů byla stanovena zvláštní úhrada, vybral jsem pro každý statin sílu, která byla v roce 2004 nejvíce předepisována.



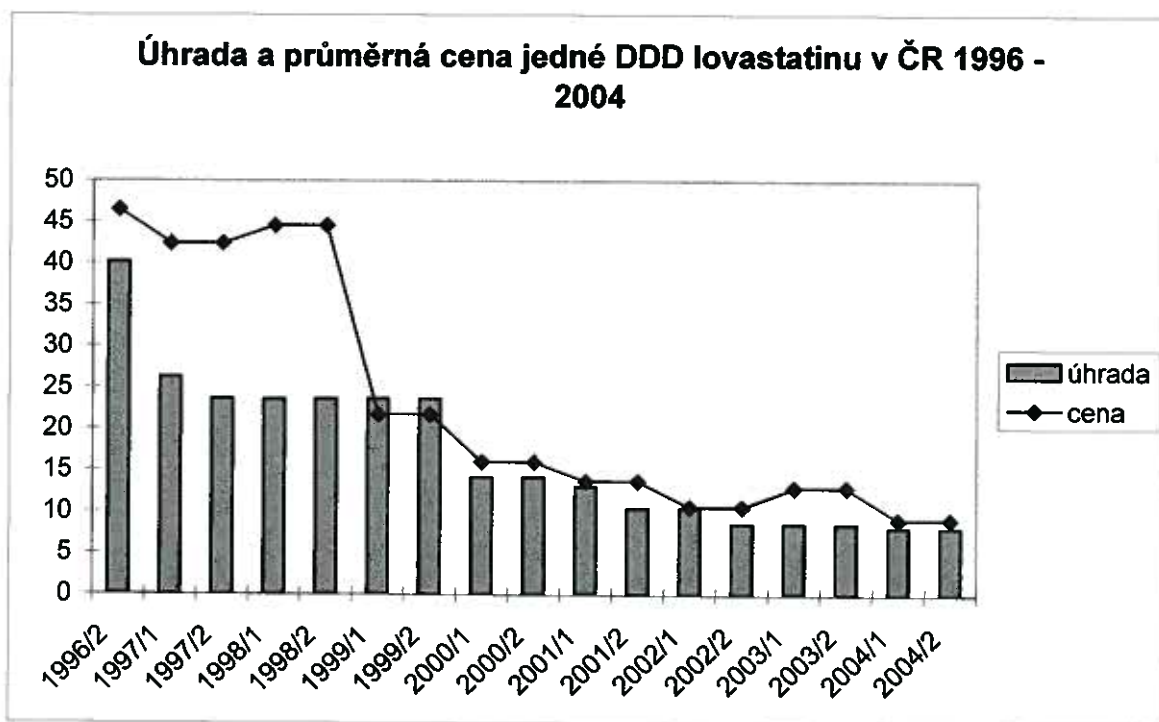
Graf 23 Vývoj úhrad statinů v ČR 1996 - 2004

Úhrady statinů za posledních 8 let klesly v průměru téměř na třetinu původních hodnot. Srovnání průměrných cen a úhrad popisují grafy č. 24 a č. 25. Upozorňuji na nepřesnosti týkající se dat: Spotřeby AISLP (= spotřeby SUKLu) jsou strukturovány po celých letech a pro všechny síly příslušného statinu, kdežto úhrady jsou strukturovány po pololetích a jsou u každé síly stanoveny v jiné výši. Ceny uváděné SUKLe mohou být poněkud nadhodnocené.

Potřebovali bychom tedy strukturovat spotřeby SUKLu po jednotlivých pololetích a u jednotlivých sil. V databázi SUKLu takové údaje existují, avšak nejsou veřejné.



Graf 24 Porovnání průměrné ceny a úhrady jedné DDD simvastatinu v ČR



Graf 25 Porovnání průměrné ceny a úhrady jedné DDD lovastatinu v ČR

Otázkou zůstává, kolik skutečně pacienti na dané léky doplácí (nikdo nesleduje skutečné ceny léčiv).

Diskuse

V této práci jsem zjistil, že uvolnění indikačních omezení skutečně vedlo ke zvýšení spotřeby statinů a zároveň i k nárůstu nákladů na tyto léky. Tento nárůst byl bržděn snižováním cen statinů. Výsledky mohly být do jisté míry ovlivněny některými nepřesnostmi způsobené sběrem dat, která jsem použil. Identifikoval jsem tyto možné zdroje chyb:

V kapitole úhrady statinů jsem srovnával úhrady a průměrné ceny DDD statinů. Spotřeby jsou strukturovány po celých letech a pro všechny síly příslušného statinu, kdežto úhrady jsou strukturovány po pololetích a jsou u každé síly stanoveny v jiné výši. K přesnějšímu srovnání bychom potřebovali strukturovat spotřeby SUKLu po jednotlivých pololetích a u jednotlivých sil. V databázi SUKLu takové údaje existují, avšak nejsou veřejné.

Údaje SUKLu jsou zatíženy určitou chybou. Je třeba zdůraznit, že uváděné údaje o finančních objemech jsou horním odhadem výdajů pro konečné spotřebitele a vycházejí z cen oznámených distributory a výrobci. Primárně shromažďovanými údaji jsou nákupní ceny distributorů a v případě výrobců jimi udané ceny v českých korunách. Z těchto cen je kalkulován odhad výdajů pro konečné spotřebitele. Tento odhad se stanoví připočtením maximální možné výše přírážky distributora a lékárny. Například v roce 2005 možné maximum přírážky činilo 32 %. Následně se k této částce připočte 5 % DPH. Uváděné částky za distribuovaná léčiva tedy počítají s využitím maximálně možných distribučních přírážek a jsou již navýšeny o DPH. Skutečnou výši přírážky a její rozdělení mezi lékárnu a distributora nelze ze sledovaných údajů určit a výpočet nezohledňuje situace, kdy nebyla využita plná výše distribuční přírážky 32 %. Takové situace mohly například nastat v případě nákupů léčivých přípravků určených pro léčbu pacientů ve velkých zdravotnických zařízeních ústavními lékárnami nebo v případě tzv. centrálních dovozů. Finanční objem dodávek léčivých přípravků podle použitého výpočtu představuje proto maximální částky, které by při využití všech léčivých přípravků dodaných v daném období museli zaplatit jejich koneční plátcí. Těmi jsou zejména zdravotní pojišťovny u léčivých přípravků vydávaných na lékařské recepty, nemocnice u jimi používaných léčivých přípravků a pacienti, v případě doplatků a léčivých přípravků vydávaných bez

lékařského předpisu. Proti situaci v realitě jsou tedy poněkud nadhodnoceny absolutní údaje o výdajích na léky. Pro stanovení výše tohoto nadhodnocení SÚKL nemá k dispozici relevantní údaje za rok 2005. Pro srovnání však mohou sloužit údaje Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR, které v roce 2004 vykázaly na základě výběrového statistického šetření dle ekonomických výkazů zdravotnických zařízení kalkulovaný odhad celkových výdajů za léky ve výši 54,99 mld. Kč. Údaje SÚKL za stejné období vykázaly možné výdaje za léky ve výši 56,99 mld. Kč. Toto srovnání by ukazovalo, že průměrná hodnota společné lékárenské a distribuční přírážky uplatňovaná v roce 2004 činila 27,4 %, což představuje využívání distribuční přírážky z 85,6 % její maximální hodnoty. Protože v distribučním systému a hodnotách distribuční přírážky nedošlo v roce 2005 k významným změnám proti roku 2004, lze odhadovat, že reálné výdaje za léky byly proti hodnotám kalkulovaných nejvyšších možných výdajů o cca 3,5 % nižší.

Popsaný způsob sběru a vyhodnocování údajů je používán téměř beze změn od roku 1992. Proto lze relativním údajům, vztahujícím se k meziročním srovnáním, případně k pohybům mezi jednotlivými čtvrtletími, přisuzovat značnou spolehlivost. Protože v letech 1992 až 1995 vlivem neustáleného trhu s léčivými přípravky byly zaznamenávány nepravidelné meziroční výkyvy v nákladech za léčivé přípravky až v desítkách procent, jsou v následujícím textu pro srovnání využívány až údaje od roku 1996. Údaje nejsou zkresleny pohybem léčivých přípravků mezi distributory a souběžným obchodem, protože tyto pohyby léčivých přípravků nejsou hlášeny.

Jak bylo výše uvedeno, je zřejmé, že uvolnění indikačních omezení statinů vedlo ke zvýšení spotřeby statinů a zároveň i k nárůstu nákladů na tyto léky, přičemž byl tento nárůst do jisté míry brzděn snižováním cen statinů. Cenotvorba léků je v ČR prováděna následujícím způsobem:

Ceny jsou snižovány vlivem některých regulačních opatření, která jsou v oblasti cenotvorby léků v ČR přijímána, aby náklady na léky nepřevýšily možnosti veřejného zdravotního pojištění tyto pohledávky uhradit.

Maximální ceny stanovuje ministerstvo financí cenovým výměrem. Výrobce může uplatňovat cenu stejnou nebo nižší, než stanoví příslušný výměr MF, nikoli však vyšší.

V rámci regulace maximální ceny je důležité provádět cenová srovnání s podobnými přípravky v ČR a zahraničí, což bohužel není vždy prováděno.

O výši úhrad rozhoduje ministr zdravotnictví na základě návrhu kategorizační komise, která doporučuje též případná omezení preskripce na odbornost a/nebo určitou diagnózu. V polovině devadesátých let se podařilo snížit meziroční nárůsty nákladů na léky systémem referenčních úhrad, kdy plně hrazen byl ten nejlevnější lék ze skupiny srovnatelných léků. Výsledky této práce napovídají, že tento systém účelně využívá konkurence mezi výrobci statinů, což vede k výraznému snižování cen léků.

Náklady na léky lze snižovat i jinými způsoby než stanovováním cen a úhrad. Lze je v některých případech snížit též tím, že léky určité terapeutické skupiny budou uvolněny k volnému prodeji v lékárně. Takovéto administrativní opatření se nazývá „OTC switch“.

Ve Velké Británii je od minulého roku volně prodejný simvastatin v síle 10 mg od firmy Merck „Zocor pro heart“. Indikace tohoto léčivého přípravku jsou následující:

- Muži > 55 let (včetně)
- Muži 45-54 let a ženy s alespoň jedním z uvedených rizikových faktorů:
 - Nadváha (BMI > 25 kg/m² včetně) nebo centrální obezita (obvod pasu – muži > 102cm, ženy > 88cm)
 - Pozitivní rodinná anamnéza (ICHS u příbuzného muže < 55 let a ženy < 65 let)
 - Kouření v současnosti nebo uplynulých 5 letech
 - Původ z jihovýchodní Asie

Toto opatření sníží výši nákladů vynaložených na tyto léky z veřejných zdrojů, neboť řada pacientů nebude muset strávit dlouhé hodiny dojížděním k lékaři a čekáním u lékaře čistě z důvodů preskripce receptu. Toto opatření však není možno provést u všech lékových skupin, neboť by mohlo pacienty vystavit příliš vysokému riziku nesprávné terapie. Pro OTC-switch musí každé léčivo splňovat několik základních kritérií, která zaručují celkovou bezpečnost. Léčivo nesmí mít toxické, kancerogenní, teratogenní ani mutagenní účinky, neměla by na něj vznikat závislost a neměl by být zneužitelný. Vhodnými jsou zejména léčiva ke krátkodobé terapii nemoci, kterou si pacient může diagnostikovat sám, kde compliance nehraje důležitou roli. Někteří upozorňují, že tato kritéria statiny

nesplňují. Léčivý přípravek Zocor pro heart, obsahující 10mg simvastatinu, má být určen osobám s mírným kardiovaskulárním rizikem (10leté riziko kardiovaskulární příhody 10-15%) v primární prevenci. Velkým protiargumentem je zde absence studií v prevenci kardiovaskulárních příhod v této indikaci, v této dávce. Primárně preventivní studie byly provedeny pouze s pravastatinem v dávce 40mg, atorvastatinem v dávce 10mg a lovastatinem v dávkách 20-40mg. Nevíme ani nic o tom, jak bude ve zcela novém prostředí tento lék používán. Veřejnost se tak stala součástí experimentu. V USA byly žádosti o uvolnění simvastatinu (10mg) a pravastatinu (10mg) opakovaně zamítnuty úřadem FDA. V americké populaci však již byly provedeny první kontrolované studie se simvastatinem 10mg v primárně preventivní péči. Terapie vedla ke snížení koncentrace LDL-cholesterolu o 27%. Simvastatin v dávce 10 mg by bylo potřeba dávat 71 osobám se zvýšeným rizikem po dobu 3–5 let, aby bylo zabráněno jedné kardiovaskulární příhodě.

Přenesení finanční zátěže na pacienta může problém snížení nákladů na zdravotnictví částečně řešit nicméně k OTC-switch simvastatinu u nás budeme potřebovat studie, které věrně popíší přínosy a rizika použití statinů v prostředí OTC léčiv. Osobně se domnívám, že lékárník vyškolený příslušným způsobem je schopen rozpoznat situace, kdy může odpovědně vydat léčivý přípravek obsahující simvastatin 10 mg p.o. pacientovi bez receptu a kdy má pacientovi doporučit návštěvu lékaře. V současné době řada lékárníků v ČR dokáže lépe než lékař identifikovat i lékové interakce, a to díky příslušným počítačovým programům v případě, že si ve své databázi vede lékové záznamy pro jednotlivé pacienty, tzv. „patient's notes“, které shromažďují nejen preskripci od více lékařů, ale též i údaje o volně zakoupených lécích.

Závěr

Úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění je v České republice stále na prvním místě. Díky léčbě hypolipidemiky se daří tuto úmrtnost snižovat, proto hrají velkou roli v terapii i v prevenci těchto onemocnění.

S příchodem levnějších generik (a uspokojujících výsledků farmakoekonomických studií) se podařilo rozšířit terapii statiny pro širší okruh pacientů. Tato účinná léčba se tak stala součástí sekundární i primární prevence kardiovaskulárních onemocnění, což nepochybně zlepšilo kvalitu péče o tyto pacienty, což je nepochybně správné. Optimální by bylo, kdyby tito pacienti dodržovali i příslušnou životosprávu.