

Dosiahnutie cieľových hodnôt LDL cholesterolu efektívnejšou dávkou atorvastatínu 30 mg v praxi všeobecného lekára

MUDr. Martin Čaprnda, PhD.¹, MUDr. Ján Hencel, MSc.², Mgr. Ján Farkašovský³, PharmDr. Silvia Encingerová³, Mgr. Oliver Tlčimuka³

¹II. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Palmed s. r. o., Podolíneec

³KRKA Slovensko s.r.o., Bratislava

Úvod: Dyslipidémia patrí medzi najdôležitejšie rizikové faktory pre kardiovaskulárne ochorenia. Jej diagnostika a liečba patrí do rúk všeobecných lekárov, ako aj špecialistov. Napriek existencii účinnej a bezpečnej liečby statínmi mnoho pacientov na Slovensku nedosahuje cieľové hodnoty LDL cholesterolu (LDL-C). Cieľom tejto práce bolo identifikovať pacientov liečených na dyslipidémiu všeobecnými lekármi, ktorí nedosahovali cieľové hodnoty na liečbe atorvastatínom (ATST) 20 mg a pokúsiť sa dosiahnuť pokles LDL-C úpravou dávky ATST na 30 mg.

Metodika: Projekt prebiehal formou prospektívnej nerandomizovanej open-label štúdie v trvaní 3 mesiacov. Zaradených bolo spolu 237 pacientov (117 mužov a 120 žien vo veku 20 – 83 rokov), ktorí nedosahovali cieľové hodnoty LDL-C pri liečbe ATST 20 mg. Pacientom bola zvýšená dávka ATST na 30 mg a pacienti boli edukovaní o nutnosti dodržiavania nefarmakologickej i farmakologickej hypolipidemickej liečby. Po 3 mesiacoch bola zrealizovaná kontrola hladiny lipidov. Projekt bol podporený výskumným grantom firmy KRKA.

Výsledky: Pred úpravou liečby bola priemerná hodnota celkového cholesterolu (TOT-C) $6,94 \pm 1,20$ mmol/l, LDL-C $4,34 \pm 1,14$ mmol/l, nonHDL cholesterolu (nonHDL-C) $5,59 \pm 1,28$ mmol/l, HDL cholesterolu (HDL-C) $1,34 \pm 0,40$ mmol/l. Cieľové hodnoty pred úpravou liečby pre TOT-C dosahovalo 2,5 % pacientov, pre LDL-C 9,3 % pacientov, pre nonHDL-C 5,6 % a HDL-C 46,3 % pacientov. Po 3 mesiacoch po úprave liečby došlo k štatisticky významnému zlepšeniu hodnôt lipidov: pokles TOT-C o $1,58 \pm 1,01$ mmol/l, LDL-C o $1,16 \pm 0,88$ mmol/l, nonHDL-C o $1,68 \pm 1,07$ mmol/l a vzostup HDL-C o $0,10 \pm 0,34$ mmol/l (všetko $p < 0,001$). Tým došlo k štatisticky významnému zvýšeniu podielu pacientov, ktorí dosahovali cieľové hodnoty pre jednotlivé lipidové parametre: pre TOT-C o 33,1 % pacientov, pre LDL-C o 32,8 % pacientov, pre nonHDL-C o 38,7 % a pre HDL-C o 38,7 % pacientov (všetko $p < 0,001$).

Záver: V súbore pacientov napriek bežne používanej terapii ATST 20 mg vyše 90 % pacientov nedosahovalo cieľové hodnoty TOT-C, LDL-C a nonHDL-C. Po úprave liečby z ATST 20 mg na ATST 30 mg a edukácii 42,1 % pacientov dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C. Napriek tomu 57,9 % pacientov v súbore nedosiahlo cieľové hodnoty LDL-C; u týchto pacientov je nutná ďalšia úprava liečby v spolupráci všeobecného lekára a špecialistu (internistu, kardiológa, diabetológa).

Kľúčové slová: dyslipidémia, atorvastatín, všeobecný lekár pre dospelých.

Reach target LDL cholesterol more effective dose of atorvastatin 30 mg in the practice of general practitioners

Introduction: Dyslipidemia is one of the most important risk factors for cardiovascular events. Its diagnostics and treatment is done by general practitioners and specialists. Despite existence of effective and safe treatment with statins, many patients in Slovakia do not reach target values for LDL cholesterol (LDL-C). Aim of this study was to identify patients with dyslipidemia treated by general practitioners, who did not reach target values on treatment with atorvastatin (ATST) 20mg and try to achieve decrease of LDL-C by increase of dose ATST to 30mg.

Methods: Project was conducted as prospective non-randomized open-label study lasting 3 months. Included were 237 patients (117 men and 120 women aged 20-83 years), who did not reach target LDL-C values on treatment by ATST 20mg. Patients' dose of ATST was increased to 30mg and patients were educated on importance of adherence to non-pharmacological and pharmacological hypolipidemic treatment. After 3 months on follow-up visit lipid levels were measured. Project was supported by research grant from KRKA company.

Results: Before change of treatment mean value of total cholesterol (TOT-C) was 6.94 ± 1.20 mmol/l, LDL-C was 4.34 ± 1.14 mmol/l, nonHDL cholesterol (nonHDL-C) was 5.59 ± 1.28 mmol/l, HDL cholesterol (HDL-C) was 1.34 ± 0.40 mmol/l. Target values before change of treatment for TOT-C reached 2.5% of patients, for LDL-C 9.3% of patients, for nonHDL-C 5.6% of patients and for HDL-C 46.3% of patients. Three months after change of treatment we observed significant improvement of lipid values: decreased TOT-C by 1.58 ± 1.01 mmol/l, LDL-C by 1.16 ± 0.88 mmol/l, nonHDL-C by 1.68 ± 1.07 mmol/l and increased HDL-C by 0.10 ± 0.34 mmol/l (all $p < 0.001$). This related to significant increase of proportion of patients, who reached target lipid values: TOT-C by 33.1% of patients, LDL-C by 32.8% of patients, nonHDL-C by 38.7% of patients and HDLC by 38.7% of patients (all $p < 0.001$).

Conclusion: In our group of patients despite widely used treatment by ATST 20mg more than 90% patients did not reach target values for TOT-C, LDL-C and nonHDL-C. After increasing of dose of ATST from 20mg to 30mg and education of patients 42.1% of patients reached target LDL-C values. On the other hand, 57.9% of patients in the group did not reach target values for LDL-C; in these patients further change of treatment is needed in cooperation of general practitioner and specialist (internist, cardiologist, diabetologist).

Key words: dyslipidemia, atorvastatin, general practitioner.

Úvod

Dyslipidémia patrí medzi najdôležitejšie rizikové faktory pre kardiovaskulárne ochorenia. Epidemiologické, humánne genetické, experimentálne aj randomizované intervenčné štúdie jasne preukázali, že zvýšená hladina LDL cholesterolu (LDL-C) je jednoznačne spojená s rozvojom aterosklerózy a zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych (KV) a cerebrovaskulárnych príhod (1, 2). Aktuálne odporúčania na manažment dyslipidémii a prevenciu kardiovaskulárnych ochorení dávajú taktiež dôraz na dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C (pozri tabuľku 1), pričom prvú líniu hypolipidemickej liečby v primárnej i sekundárnej prevencii KV ochorení tvoria statíny (3, 4). Metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií publikované skupinou autorov Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration jednoznačne preukázali benefit statínov pri znižovaní kardiovaskulárnych príhod: každé zníženie LDL-C o 1 mmol/l viedlo k poklesu KV príhod o 22 % (1), okrem toho bola preukázaná aj bezpečnosť statínovej liečby (1, 2). Napriek existencii tejto účinnej a bezpečnej terapie a širokému používaniu statínov (údaje o počte predpísaných balení statínov v Slovenskej republike za 12 mesiacov sú uvedené v tabuľke 2) mnohí pacienti nedosahujú cieľové hodnoty podľa vyššie spomínaných odporúčaní. Podľa významnej medzinárodnej štúdie EUROASPIRE IV iba 58 % pacientov v sekundárnej prevencii dosahuje LDL-C < 2,5 mmol/l a 21 % pacientov LDL-C < 1,8 mmol/l (5). Z výsledkov prierezovej štúdie DYSIS, ktorá hodnotila prevalenciu lipidových porúch u 2 847 vysokorizikových pacientov (Švédsko, Dánsko, Nórsko) vo veku > 45 rokov s koronárnou chorobou srdca a DM liečených statínmi, vyplynulo, že cieľové hodnoty pre LDL-C (resp. celkový cholesterol) nedosahovalo až 35 – 52 % (resp. 33 – 64 %) pacientov (6). Následná prierezová štúdia DYSIS I Slovakia ukázala, že situácia v dosahovaní platných cieľových hodnôt pre LDL-C na Slovensku je ešte horšia. Spomedzi pacientov vo veľmi vysokom KV riziku dosahovalo cieľovú hodnotu pre LDL-C \leq 1,80 mmol/l len 16,7 % pacientov. LDL-C v rozmedzí 1,81 – 2,90 mmol/l malo len 44,7 % subjektov s dokumentovaným KV ochorením (7).

Diagnostika a liečba dyslipidémie na Slovensku patrí do rúk predovšetkým všeobecných praktických lekárov (VPL), ale aj špecialistov. Aktuálne platné preskripčné a indikačné obmedzenia vydávané Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky obmedzujú používanie statínov pre VPL na simvastatín, lovastatín 20 mg (ktorý však aktuálne nie je kategorizovaný)

Tabuľka 1. Cieľové hodnoty lipidov podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (1)

Riziko	Celkový cholesterol	LDL cholesterol	HDL cholesterol	Triacylglyceroly	nonHDL cholesterol
Nízke/stredné riziko	< 5 mmol/l	< 3 mmol/l	Muži > 1,0 mmol/l		< 3,8 mmol/l
Vysoké riziko		< 2,5 mmol/l		< 1,7 mmol/l	< 3,3 mmol/l
Veľmi vysoké riziko	< 4,5 mmol/l	< 1,8 mmol/l	Ženy > 1,2 mmol/l		< 2,6 mmol/l

Tabuľka 2. Počet predpísaných balení statínov v Slovenskej republike za 12 mesiacov v období 9/2014 – 9/2015 (17)

Názov statínu	Počet predpísaných balení
Atorvastatín	3 091 166 (82,6 %)
Fluvastatín	39 247 (1,0 %)
Lovastatín	16 820 (0,4 %)
Rosuvastatín	149 397 (4,0 %)
Simvastatín	445 882 (11,9 %)
SPOLU	3 742 512 (100,0 %)

a atorvastatín 10 – 30 mg, pričom rosuvastatín a vyššie dávky atorvastatínu a lovastatínu sú dostupné len na preskripciu špecialistov (8, 9). Najpoužívanější statín na Slovensku v súčasnosti je atorvastatín v dávke 20 mg (pozri tabuľky 2 a 3). Mnoho pacientov na tejto dávke nedosahuje cieľové hodnoty lipidov, pričom jedno z možných opatrení, ktoré by bolo realizovateľné v praxi VPL, je zvýšenie dávky atorvastatínu na 30 mg, ktorá je využívaná relatívne málo.

Cieľ práce

Cieľom práce bolo identifikovať pacientov liečených na hypercholesterolémiu všeobecnými lekármi, ktorí nedosahovali cieľové hodnoty lipidov na liečbe atorvastatínom 20 mg a pokúsiť sa dosiahnuť úpravu hladiny LDL-C a ďalších lipidových parametrov úpravou dávky atorvastatínu na 30 mg.

Pacienti a metodika

Projekt prebiehal formou prospektívnej nerandomizovanej open-label štúdie v trvaní 3 mesiacov, na ktorej participovalo spolu 47 VPL z 29 regiónov Slovenska. Do štúdie bolo zaradených spolu 237 pacientov vo veku 20 – 83 rokov (117 mužov a 120 žien), ktorí nedosahovali cieľové hodnoty lipidov podľa Odporúčaní na manažment dyslipidémie z roku 2011 (1) pri liečbe atorvastatínom 20 mg. Cieľové hodnoty boli určené podľa hladiny kardiovaskulárneho rizika pre jednotlivých pacientov podľa prítomnosti komorbidít: pacienti s ICHS a diabetes mellitus boli zaradení do vysokého rizika a pacienti po infarkte myokardu, TIA alebo cievnej mozgovej príhode boli zaradení do veľmi vysokého rizika.

Tabuľka 3. Počet predpísaných balení atorvastatínu rozdelených podľa dávky v Slovenskej republike za 12 mesiacov v období 9/2014 – 9/2015 (17)

Dávka atorvastatínu	Počet predpísaných balení
10 mg	623 181 (20,2 %)
20 mg	1 628 119 (52,7 %)
30 mg	104 289 (3,4 %)
40 mg	369 172 (11,9 %)
60 mg	5 588 (0,2 %)
80 mg	360 850 (11,7 %)
SPOLU	3 091 166 (100,0 %)

Tabuľka 4. Základné údaje o pacientoch v súbore

Parameter	Hodnota
Počet pacientov	N = 237
Pohlavie	117 mužov (49,7 %) 120 žien (50,3 %)
Priemerný vek (roky)	59,49 ± 10,51
Komorbidity	
Fajčenie	5,5 %
Obezita	8,4 %
Artériová hypertenzia	21,9 %
Diabetes mellitus	6,8 %
Ischemická choroba srdca	5,9 %
Stav po infarkte myokardu	1,3 %
Stav po NCMP / TIA	1,7 %
Celkové KV riziko	
Nízke a stredné riziko	87,3 %
Vysoké riziko	9,7 %
Veľmi vysoké riziko	3,0 %

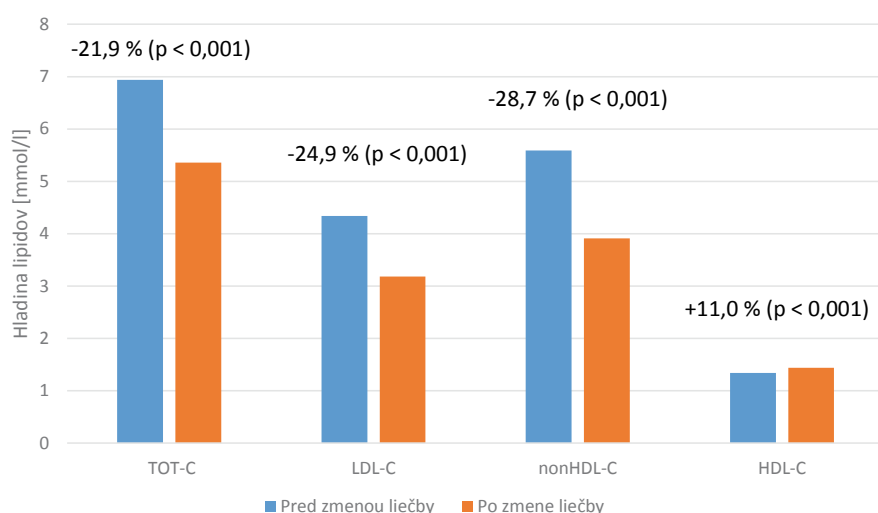
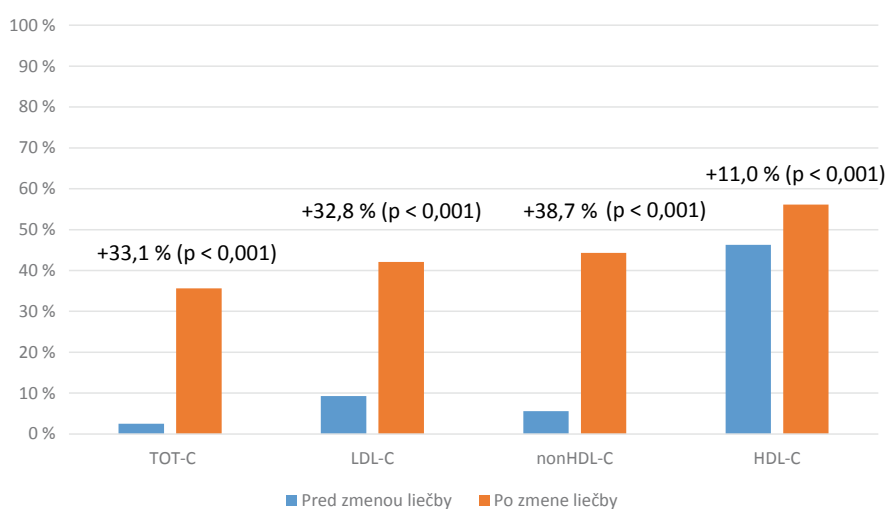
U pacientov boli stanovené hodnoty celkového cholesterolu (TOT-C), LDL cholesterolu, HDL cholesterolu (HDL-C) a non-HDL cholesterolu (nonHDL-C); hodnoty triacylglycerolov v projekte sledované neboli. Pacientom bola zvýšená dávka ATST na 30 mg a pacienti boli edukovaní o nutnosti dodržiavania nefarmakologickej i farmakologickej hypolipidemickej liečby. Po 3 mesiacoch bola zrealizovaná kontrola hladiny sledovaných lipidov a bolo vyhodnotených percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty pre jednotlivé lipidové parametre po úprave liečby.

Tabuľka 5. Hodnoty lipidov pred zmenou liečby a po 3 mesiacoch od zmeny liečby

Parameter	Pred zmenou liečby	Po zmene liečby	Rozdiel	Sign.
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,94 ± 1,20	5,36 ± 1,04	-1,58 ± 1,01	p < 0,001
LDL cholesterol (mmol/l)	4,34 ± 1,14	3,18 ± 0,88	-1,16 ± 0,88	p < 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,34 ± 0,40	1,44 ± 0,42	+0,10 ± 0,34	p < 0,001
nonHDL cholesterol (mmol/l)	5,59 ± 1,28	3,91 ± 1,10	-1,68 ± 1,07	p < 0,001

Tabuľka 6. Dosahovanie cieľových hodnôt lipidov pred zmenou liečby a po 3 mesiacoch po zmene liečby

Parameter	Pred zmenou liečby	Po zmene liečby	Rozdiel	Sign.
Celkový cholesterol (%)	2,5 %	35,6 %	+33,1 %	p < 0,001
LDL cholesterol (%)	9,3 %	42,1 %	+32,8 %	p < 0,001
HDL cholesterol (%)	46,3 %	56,1 %	+9,8 %	p < 0,001
nonHDL cholesterol (%)	5,6 %	44,3 %	+38,7 %	p < 0,001

Graf 1. Hodnoty lipidov pred zmenou liečby, po 3 mesiacoch od zmeny liečby a dosiahnuté rozdiely v percentách**Graf 2.** Dosahovanie cieľových hodnôt lipidov pred zmenou liečby, 3 mesiace po zmene liečby a dosiahnuté rozdiely v percentách

Výsledky

Základné údaje o pacientoch sú uvedené v tabuľke 4. Priemerný vek pacientov zapojených do štúdie bol 59,49 ± 10,51 rokov, pričom obe pohlavia boli zastúpené približne rovnako

(49,7 % mužov a 50,3 % žien). Z komorbidít sa najčastejšie vyskytovala artériová hypertenzia. Väčšina pacientov (87,3 %) mala nízke a stredné KV riziko, 9,7 % pacientov malo vysoké KV riziko a 3,0 % pacientov malo veľmi vysoké KV riziko.

Hodnoty lipidov pred úpravou liečby, po 3 mesiacoch od úpravy liečby a rozdiely medzi danými hodnotami sú zobrazené v tabuľke 5. Priemerná hodnota pre TOT-C bola 6,94 ± 1,20 mmol/l, pre LDL-C bola 4,34 ± 1,14 mmol/l, pre nonHDL-C bola 5,59 ± 1,28 mmol/l, pre HDL-C bola 1,34 ± 0,40 mmol/l. Po 3 mesiacoch od úpravy liečby došlo k štatisticky významnému poklesu TOT-C o 1,58 ± 1,01 mmol/l (p < 0,001), LDL-C o 1,16 ± 0,88 mmol/l (p < 0,001), non-HDL-C o 1,68 ± 1,07 mmol/l (p < 0,001) a vzostupu HDL-C o 0,10 ± 0,34 mmol/l (p < 0,001). Grafické zobrazenie je možno vidieť v grafe 1.

Dosahovanie cieľových hodnôt pre jednotlivé hodnoty lipidov pri zaradení do štúdie, po 3 mesiacoch od úpravy liečby a rozdiely medzi danými hodnotami sú zobrazené v tabuľke 6. Cieľové hodnoty pre TOT-C pred úpravou liečby dosahovalo len 2,5 % pacientov, pre LDL-C 9,3 % pacientov, pre nonHDL-C 5,6 % pacientov a pre HDL-C 46,3 % pacientov. Po 3 mesiacoch od úpravy liečby dosiahlo cieľové hodnoty pre TOT-C 35,6 % pacientov, pre LDL-C 42,1 % pacientov, pre nonHDL-C 44,3 % pacientov a pre HDL-C 56,1 % pacientov, pričom najväčší rozdiel bol pozorovaný pre nonHDL-C (+38,7 %). Grafické zobrazenie je možno vidieť v grafe 2.

Diskusia

Napriek širokému používaniu statínov v Slovenskej republike (tabuľka 2), mnoho pacientov nedosahuje cieľové hodnoty lipidov (7). Príčin nedosiahnutia cieľových hodnôt cholesterolu je viacero: môžu to byť príčiny na strane pacienta, ale aj na strane ošetrojúceho lekára. Zo strany lekára môže ísť o: a) nedostatočné monitorovanie hladiny lipidov u pacienta, b) nedostatočnú aplikáciu Odporúčaní na manažment dyslipidémie (lekár nenasadí hypolipidemickú liečbu u pacienta, u ktorého je liečba indikovaná podľa Odporúčaní), c) zotrvačnosť pri aktuálnej liečbe (lekár pri nedostatočnom účinku nezvyší dávku lieku, prípadne nepridá ďalšie hypolipidemikum do kombinácie) a d) zlyhanie komunikácie v tandeme lekár – pacient (nedostatočné poučenie pacienta o nutnosti dlhodobej liečby) (10, 11).

Na strane pacienta ide najčastejšie o non-adherenciu k farmakologickej (statínovej) liečbe, ale aj k nefarmakologickej liečbe. Nefarmakologická liečba predstavuje dôležitú súčasť liečby dyslipidémie a je indikovaná u každého pacienta, u ktorého je indikovaná farmakologická liečba (1). Diétne opatrenia, zvýšenie fyzickej aktivity a dosiahnutie mierneho poklesu hmotnosti môže viesť k zlepšeniu prognózy pacienta, avšak

dlhodobá adherencia k nefarmakologickej liečbe je problematická (12).

Taktiež adherencia k farmakologickej hypolipidemickej liečbe nie je dobrá, a to nielen v primárnej, ale aj sekundárnej prevencii. Podľa literárnych údajov až 6 z 10 pacientov ukončuje liečbu statínmi počas prvých šiestich mesiacov od iniciácie liečby (13). Príčiny zahŕňajú prítomnosť komorbidít a nežiaducich účinkov u pacienta, obmedzené finančné možnosti (na strane pacienta, ako aj v systéme zdravotníctva), problémy v komunikácii medzi lekárom a pacientom (neznalosť nutnosti dlhodobej liečby), ale aj psychologické faktory (strach z možných nežiaducich účinkov) (10). Nonadherencia k statínovej liečbe je dôležitým faktorom, ktorý zvyšuje kardiovaskulárnu morbiditu aj mortalitu (13, 14).

Do predkladanej štúdie boli zapojení pacienti, ktorí nedosahovali cieľové hodnoty lipidov napriek liečbe atorvastatínom 20 mg. Podľa takzvaného „pravidla 6 %“ zdvojnásobenie dávky statínu vedie k poklesu LDL-C približne o 6 % (15); v našej štúdií sme však po zvýšení dávky atorvastatínu z 20 mg na 30 mg pozorovali u pacientov pokles LDL-cholesterolu až o 24,9 %. Je možné predpokladať, že okrem zvýšenia dávky nemenej dôležitú úlohu zohralo aj poučenie pacienta o nutnosti dodržiavania nefarmakologickej i farmakologickej liečby. V literatúre je taktiež známe, že aj samotná účasť v klinickej štúdií môže viesť k zvýšeniu adherencie k nefarmakologickej, ako i farmakologickej liečbe (16).

Záver

V našom súbore pacientov v praxi všeobecných lekárov napriek bežne používanej terapii atorvastatínom 20 mg vyše 90 % pacientov nedosahovalo cieľové hodnoty pre celkový, LDL

a nonHDL cholesterol. Po jednoduchéj úprave liečby na atorvastatín 30 mg a edukácii pacientov o nutnosti dodržiavania nefarmakologickej i farmakologickej liečby došlo k štatisticky významnému zvýšeniu podielu pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty celkového cholesterolu (+33,1 %), LDL cholesterolu (+32,8 %) i nonHDL cholesterolu (+38,7 %). Napriek tomu však 57,9 % pacientov v súbore nedosiahlo cieľové hodnoty LDL cholesterolu; u týchto pacientov je nutná ďalšia úprava liečby v spolupráci všeobecného praktického lekára a špecialistu (internistu, kardiológa, diabetológa).

Projekt bol podporený výskumným grantom firmy KRKA.

Literatúra

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
2. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–90.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–701.
5. ESC Press Office, 2013. EUROASPIRE IV reveals success and challenges in secondary prevention of CVD across Europe. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/euroaspire-iv-success-challenges-secondary-prevention-CVD-europe.aspx>. Stiahnuté 21.10.2015.
6. Ferrières J, Amber V, Crisan O, et al. Total lipid management and cardiovascular disease in the dyslipidemia international study. *Cardiology*. 2013;125(3):154–63.

7. Pella D, Pecelj L, Müllerová J, et al. Sme úspešní pri dosahovaní cieľových hodnôt pre LDL cholesterol u pacientov liečených statínmi? Výsledky prieskumu DYSIS I. – Slovenská republika. *Int Med*. 2015 (v tlači).

8. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.2015 – 30.11.2015. Časť A: Zoznam liekov. http://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/zkl/201511/lieky/cast_A_zoznam_liekov_k_01_11_2015.xls. Stiahnuté 21.10.2015.

9. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.2015 – 30.11.2015. Časť B: Indikačné obmedzenia. http://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/zkl/201511/lieky/cast_B_ind_obmedzenia_k_01_11_2015.rtf. Stiahnuté 21.10.2015.

10. Fábryová L. Kombinačná hypolipidemická liečba v súčasnej klinickej praxi. *Via pract*. 2014; 11(6):199–204.

11. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(4):304–314.

12. Viljoen A. Improving dyslipidaemia management: focus on lifestyle intervention and adherence. *Br J Cardiol*. 2012;19(Suppl 1):s1–s16.

13. Liberopoulos EN, Florentin M, Mikhailidis DP, et al. Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(6):717–725.

14. Bates TR, Connaughton VM, Watts GF, et al. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):2973–2985.

15. Schechtman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med*. 1996;125(12):990–1000.

16. van Onzenoort HA, Menger FE, Neef C, et al. Participation in a clinical trial enhances adherence and persistence to treatment: a retrospective cohort study. *Hypertension*. 2011; 58(4):573–8.

17. IMS Health Data 2015. Databáza spotreby liekov na Slovensku. IMS Health Technology Solutions Slovakia, s.r.o., Bratislava, September 2015.

MUDr. Martin Čaprnda, PhD.

II. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
martin.caprnda@gmail.com
