

Některé příčiny špatné adherence k dlouhodobé terapii statiny a jejich řešení

Vladimír Soška^{1,2,3}, Ondřej Kyselák¹

¹Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

Souhrn

Statiny patří k nejvýznamnějším lékům v preventivní kardiologii, protože zásadním způsobem zlepšují prognózu rizikových pacientů v primární i sekundární prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Adherence k dlouhodobé terapii statiny je ale špatná a snižuje se s délkou užívání statinů. Ke zhoršení adherence přispívá řada nepravd o nežádoucích účincích statinů šířených na internetu, jako např. tvrzení, že poškozují mozek, játra či ledviny. Statiny bývají také zbytečně vysazovány před operacemi. K horší adherenci může přispět skutečnost, že pacient si ne vždy uvědomí spojitost mezi snížením cholesterolu statiny a zlepšením své prognózy.

Klíčová slova: adherence – cholesterol – jaterní funkce – mozek – operace – renální funkce – statiny

Some causes of poor adherence to long-term statin therapy and their solution

Summary

Statins are among the most important drugs in preventive cardiology because they greatly improve the prognosis of risk patients in both primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Adherence to long-term statin therapy is poor and decreases with the duration of statin use. A number of fake news about adverse effects of statins disseminated on the internet, such as damage of the brain, liver or kidney, contribute to worsening adherence. Statins therapy is sometimes unnecessary discontinued before planned surgery. The worse adherence to statin therapy may be also due to the fact that the patient does not know the connection between cholesterol lowering and improving his cardiovascular prognosis.

Key words: adherence – brain – cholesterol – liver function – renal function – statins – surgery

Úvod

Statiny patří společně s antihypertenzivy k základním lékům v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění: metaanalýzy klinických studií prokázaly, že každý pokles hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) o 1 mmol/l vede k poklesu aterosklerotických kardiovaskulárních příhod (AS KVP) asi o 20 % [1]. Statiny by se proto měly začít podávat vždy, je-li riziko fatální AS KVP vysoké nebo velmi vysoké [2]. Aby měla léčba požadovaný klinický dopad, musí být, stejně jako v případě antihypertenziv, trvalá, bez zbytečného přerušování či vysazování. Observační studie však ukázaly, že adherence k dlouhodobé terapii statiny je velmi špatná. Jedna studie z českého prostředí sledovala, kolik pacientů má alespoň 80% adherenci k léčbě atorvastatinem – tedy zda pacienti užijí alespoň 80 tablet (tbl) ze 100 tbl, které užít měli: ukázalo se, že takovouto ad-

herenci mělo jen 60 % léčených pacientů. Studie navíc prokázala, že do 2 let od zahájení léčby 40 % pacientů přestalo atorvastatin užívat úplně [3]. Je přitom dobře prokázáno, že špatná adherence k terapii statiny zhoršuje prognózu pacientů a u osob v sekundární prevenci AS KVP a zvyšuje jejich mortalitu [4,5]. Důvodů, proč jsou statiny zbytečně vysazovány, je celá řada a některé z nich již byly diskutovány v dříve publikovaném článku na toto téma [6]. Jedním z dalších problémů špatné adherence může být nedostatečná informovanost pacientů o významu a o pozitivním klinickém dopadu terapie statiny. Nedůvěru k léčbě statiny mohou u pacientů vyvolávat ničím nepodložené a zcela zavádějící informace o škodlivosti statinů na internetu, ale také příbalové letáky, ve kterých je jsou vypočítávány všechny možné, i extrémně vzácné, nežádoucí účinky a kontraindikace, ale zcela chybí jakákoliv informace o zásad-

ních pozitivěch a přínosu této léčby. Typickým bludem, který lze nalézt na internetu, je např. informace o tom, že statiny poškozují mozek a urychlují jeho stárnutí. A protože nasazení léčby statiny nevede, a ani nemůže vést, k subjektivnímu pocitu zlepšení zdraví, mohou se pacienti mylně domnívat, že tato léčba přináší pouze samá rizika a nemá žádné přínosy. Je tedy na lékaři, aby pacientům vysvětlil před započítím léčby statiny význam statinů pro zlepšení jejich prognózy. Ke zhoršení adherence avšak mohou přispět někdy i lékaři zbytečným, byť někdy jen přechodným, vysazením statinů, protože pacienti se již zpět k léčbě často nevrátí. Může to být např. např. před operacemi, nebo z obavy před rozvojem hepatopatie při elevaci aminotransferáz, či obavy z poškození ledvin.

Podáváme statiny proto, abychom snížili hladinu cholesterolu?

Snížení hladiny cholesterolu není cílem léčby statiny, ale pouze prostředkem k dosažení cíle, kterým je snížení vysokého, nebo velmi vysokého rizika výskytu fatální AS KVP. Před započítím léčby statiny by se proto pacient měl dozvědět alespoň 2 základní informace:

- statiny jsou u něj indikovány, protože má vysoké, nebo velmi vysoké riziko fatální AS KVP
- bude-li statiny pravidelně a dlouhodobě užívat a hladina cholesterolu se sníží, sníží se jeho vysoké, či velmi vysoké riziko fatální AS KVP a zlepší se jeho prognóza ve smyslu snížení rizika vzniku především srdečního infarktu či cévní mozkové příhody

U pacientů v primární prevenci lze k tomuto vysvětlení pacientovi s výhodou ukázat tabulky SCORE a modelovat v nich riziko každého konkrétního pacienta.

Je vhodné vysazovat statiny před operací?

V klinické praxi je někdy doporučováno pacientům užívajícím statiny a podstupujícím nějakou plánovanou operaci statiny před operací vysadit. Jedním z důvodů, proč bývají statiny před operací vysazovány, je obava z toho, že by mohly navodit myopatii v souvislosti s chirurgickým poškozením svalů při zákroku. Bylo ale prokázáno, že perioperační podávání statinů není spojeno s rizikem rozvoje myopatie či rabdomyolýzy [7]. Nadto literární údaje jednoznačně svědčí pro to, že vysazení statinů může perioperační a pooperační prognózu pacientů zhoršit. Např. v souboru 550 pacientů s ischemickou chorobou srdeční, podstupujících různé nekardiální operace, vedlo předoperační vysazení rosuvastatinu k signifikantnímu nárůstu kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (především výskytu perioperačního infarktu myokardu) oproti pacientům, u kterých byla terapie rosuvastatinem ponechána [8].

Vlivem preoperačního podávání/vysazení statinů u pacientů podstupujících nekardiální vaskulární chirurgii se zabývala řada studií [9]. Ty prokázaly, že podávání statinů významně snižuje perioperační morbiditu a mortalitu [10,11]. Obdobně je tomu i u kardiochirurgických

zákroků [12] a také u pacientů podstupujících transplantace ledvin [13], srdce [14] a plic [15]. Podávání statinů snížilo počty kardiovaskulárních komplikací i u pacientů podstupujících bypassy pro ischemickou chorobu dolních končetin [16] a medikace statiny snižuje i výskyt fibrilace síní [17]. Metaanalýza 16 kontrolovaných randomizovaných studií pak prokázala, že perioperační podávání statinů snižuje signifikantně mortalitu, infarkty myokardu, perioperační fibrilaci síní, i délku hospitalizace; nesignifikantní byl pouze pokles cévních mozkových příhod [18]. Jiná metaanalýza se zabývala vlivem statinů na riziko fibrilace síní (FS) u pacientů podstupujících aortokoronární bypass: předoperační nasazení statinů snižovalo signifikantně riziko rozvoje FS [19]. Bez vlivu na prognózu pacientů bylo podávání statinů u některých jiných stavů, např. pacientů operovaných na kolorektální karcinom [20].

Výše uvedená data by měla být brána na zřetel např. při předoperačním interním vyšetření u pacientů užívajících statiny a měla být podkladem pro doporučení ponechání jejich podávání předoperačně i perioperačně, nebo u pacientů ve vysokém riziku AS KVP, kteří statiny zatím neužívají, doporučit statiny včas začít podávat.

Zhoršují statiny jaterní funkce? Mohou se statiny podávat u pacientů s elevací aminotransferáz či jaterním postižením?

Nejnovější Evropská doporučení pro léčbu pacientů s dyslipidemií uvádějí, že elevace aminotransferáz po statinech je vzácná; přitom za elevaci je nutno považovat pouze situaci, při níž je vzestup ALT více než 3násobný ve 2 po sobě jdoucích měřeních. Ani takové zvýšení aminotransferáz však není spojeno s hepatotoxicitou. Vyšetření ALT je doporučeno za 8–12 týdnů po nasazení statinů nebo změně jejich dávkování, rutinní pravidelné kontroly pak již nejsou doporučeny. Je-li zjištěn více než 3násobný vzestup, je třeba myslet na konzumaci alkoholu nebo nealkoholovou jaterní steatózu a ALT má být dále monitorováno. Pokud hladina zůstává nadále zvýšená, hypolipidemická terapie má být vysazena, ale po úpravě laboratorního nálezu může být znovu nasazena, protože vzestup ALT má obvykle jinou příčinu, než jsou statiny [21].

Samostatnou kapitolou je problematika jaterní steatózy, která je udávána v posledních letech jako jedna z nejčastějších příčin elevace aminotransferáz [22]. Počet osob s nealkoholovou steatózou jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) v ekonomicky rozvinutých zemích narůstá a nejčastější je zřejmě u pacientů s diabetem mellitus 2. typu [23]. Přitom ale právě diabetici jsou ve vysokém riziku AS KVP, a statiny jsou u nich proto téměř vždy indikovány [24]. Lékaři samozřejmě mohou mít obavu z nasazení statinů u pacientů s NAFLD z hlediska rizika elevace aminotransferáz, nebo proto, že aminotransferázy již jsou zvýšeny i bez léčby statiny. Stále více literárních údajů však prokazuje, že nasazení statinu u pacientů s NAFLD je bezpečné, hladinu aminotransferáz naopak snižuje a u rizikových pacientů snižuje i jejich kardiovaskulární morbiditu [25,26]. Podle

výsledků klinických studií mohou být statiny podávány pacientům s NAFLD s elevací aminotransferáz do 3násobku horních referenčních mezí [22]. Statiny mohou zlepšovat stav jater u pacientů s NAFLD, a to jak z hlediska hladiny aminotransferáz, tak i z hlediska histologických změn; u osob s vysokým rizikem AS KVO, které mají NAFLD, je benefit statinů na pokles AS KVP větší než u těch, jejichž jaterní testy jsou normální [27]. Obava z nasazení statinů u osob s NAFLD s elevací aminotransferáz ale v praxi bohužel vede k tomu, že více než polovina pacientů s NAFLD s vysokým rizikem AS KVP statiny nedostává, i když jsou u nich indikovány; přitom pacienti s NAFLD užívající statiny mají signifikantně nižší ALT než ti, kteří statiny nedostávají [28].

Zcela jinou kapitolou jsou samozřejmě pacienti s těžkým postižením jater: u těch by léčba statiny, stejně tak jako ostatními léky, měla být vždy velmi důkladně zvážena z hlediska porovnání přínosů a rizik.

Zhoršují statiny funkce ledvin? Mohou se statiny podávat u pacientů s chronickým renálním onemocněním?

Statiny neovlivňují glomerulární filtraci [29]. Osoby s chronickým renálním onemocněním jsou v naprosté většině v kategorii vysokého nebo velmi vysokého rizika fatální AS KVP. Podle současných Evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění i Evropských doporučení pro léčbu dyslipidemií jsou v kategorii vysokého rizika pacienti s chronickým renálním onemocněním s glomerulární filtrací mezi 0,5 až 0,9 ml/s. Pacienti s glomerulární filtrací pod 0,5 ml/s jsou pak v kategorii velmi vysokého rizika [21,24]. Nemají-li tito nemocní cílovou hodnotu LDL-C pro svoji kategorii rizika, což je < 2,5 mmol/l u vysokého rizika a < 1,8 mmol/l u velmi vysokého rizika, je u nich léčba statiny indikována, protože zlepšuje jejich prognózu snížením rizika fatální AS KVP. Neplatí to pouze pro pacienty v chronickém dialyzačním programu, protože v tomto případě zatím chybí důkazy pro benefit nově zahájené léčby statiny. Nicméně u pacientů, kteří již před zařazením do dialyzačního programu léčení statiny byli, by statiny neměly být vysazovány [30]. Při snížené glomerulární filtraci je u většiny statinů nutné redukovat jejich dávku, výjimku tvoří atorvastatin, který je eliminován také játry. Nehrozí proto jeho kumulace v organismu při poklesu glomerulární filtrace a jeho dávku není třeba redukovat ani u pacientů v terminální fázi renálního selhání [31].

Co se týče proteinurie u pacientů s diabetes mellitus, metaanalýza klinických studií prokázala, že statiny snižují diabetickou albuminurii a neovlivňují celkovou proteinurii [32]. Jiná metaanalýza klinických studií u pacientů s chronickým, ne však terminálním renálním selháním prokázala, že statiny u nich snižují proteinurii i albuminurii [33]. Další rozsáhlá metaanalýza statinových studií ve svém závěru uvádí, že terapie statiny zpomaluje progresi poklesu renálních funkcí i patologické proteinurie [34].

Z výše uvedeného je zřejmé, že statiny nemají žádný negativní vliv na renální funkce, naopak zlepšují prognózu

pacientů s chronickým renálním onemocněním i diabetiků s diabetickou nefropatií.

Poškozují statiny mozkové funkce?

Z této skupiny mýtů bývají diskutovány obvykle 2 okruhy problémů:

1. potenciální ovlivnění funkce centrálního nervového systému (CNS) velmi nízkou hladinou cholesterolu v krvi při intenzivní terapii statiny, ev. kombinací statinů s dalšími hypolipidemiky
2. potenciální přímý účinek statinů na CNS

Mozek je tkáň velmi bohatá cholesterolem, množství cholesterolu v mozku tvoří asi 25 % celkového tělesného poolu cholesterolu. Cholesterol má v mozku celou řadu funkcí a kromě participace na tvorbě buněčných semi-permeabilních membrán je nutný pro syntézu membrán axonů, dendritů, synapsí a postsynaptických výběžků, pro vedení vzruchu v axonech, je důležitý pro své izolační vlastnosti atd [35]. Nicméně obavy z toho, že nízká hladina cholesterolu v krvi povede k nedostatečnému zásobení mozku cholesterolem, je zcela lichá a vychází z neznalosti fyziologie. CNS je oddělen od ostatních tělesných prostor hematoencefalickou a hematolymphatickou bariérou, která celé řadě fyziologických látek brání průchodu mezi CNS a krví. Mezi tyto látky patří i cholesterol, který nemůže projít přes tuto bariéru žádným směrem. Cholesterol je proto v CNS syntetizován de novo a mozek má vlastní regulační mechanismy, řídící jeho syntézu, transport a degradaci. Zásobování mozku cholesterolem je tedy zcela nezávislé na tom, jaká je hladina cholesterolu v krvi a ani extrémně nízký cholesterol v krvi nemá, a nemůže mít žádný vliv na syntézu a zásobení mozku cholesterolem [35,36].

Co se týče přímého vlivu statinů na CNS, statiny mohou do jisté míry přecházet přes hematoencefalickou bariéru, přičemž rychlost tohoto průniku je u různých statinů odlišná a závislá mimo jiné na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech a farmakokinetice. O jejich molekulárním účinku v CNS sice zatím chybí dostatek informací [37], ale z výsledků klinických studií se statiny máme již dostatek dokladů o jejich vlivu na klinické cíle. Je zcela nepochybné, že statiny snižují riziko vzniku cévních mozkových příhod i tranzitorních ischemických atak, a to jak v primární prevenci, tak i u pacientů kteří již takovouto ataku prodělali [1,38]. Tím chrání CNS před poškozením až jeho devastací. Nové metaanalýzy klinických studií se statiny pak přinášejí důkazy i o pozitivním účinku statinů i na některá další onemocnění centrálního nervového systému. Výsledky těchto metaanalýz svědčí pro to, že užívání statinů je sdruženo se snížením rizika Parkinsonovy nemoci [39], může přinášet prospěch u neurodegenerativních procesů [40], u pacientů s Alzheimerovou nemocí [41], zlepšovat kognitivní funkce [42] a snižovat riziko deprese [43,44].

Závěr

Bezpečnost a klinická účinnost statinů již byla ověřena velkým množstvím klinických studií i jejich metaanalýz.

Předpokladem k tomu, aby terapie statiny splnila svoji základní funkci – snížení rizika AS KVP, je dlouhodobá dobrá adherence k této léčbě. Před nasazením léčby statiny by proto pacientům měl být zdůrazněn význam a cíl léčby – tedy nejen snížení hladiny LDL-C, ale především snížení kardiovaskulární mortality a šance na prodloužení života. Zdůraznit je třeba také skutečnost, že tohoto cíle lze dosáhnout jen za předpokladu dlouhodobé, resp. trvalé terapie. Velmi důležité ale je pokusit se pacientům vyvrátit mýty o škodlivosti statinů, šířené především na internetu. Statiny by také neměly být zbytečně vysazovány, jinak se zvyšuje riziko, že se pacient k léčbě již nevrátí.

Literatura

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): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 23(11): NP1–NP96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487316653709>>.
3. Skoupá J. Dlouhodobá adherence ke kardiovaskulární farmakoterapii v České republice na příkladu amlodipinu a atorvastatinu. *Kapitoly z kardiologie* 2011; 3(2): 63–67. Dostupné z WWW: <<https://www.tribune.cz/clanek/23155-dlouhodobaa-adherence-ke-kardiovaskularni-farmakoterapii-v-ceske-republice-na-prikladu-amlodipinu-a-atorvastatinu>>.
4. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *Jama* 2002; 288(4): 462–467.
5. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2940–2948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs295>>.
6. Soška V, Kyselák O. Lze zlepšit kompliance pacientů k dlouhodobé terapii statiny? *Vnitř Lék* 2017; 63(10): 663–666.
7. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ et al. Safety of Perioperative statin use in elderly patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005; 95(5): 658–660. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.046>>.
8. Xia J, Qu Y, Yin C et al. Preoperative rosuvastatin protects patients with coronary artery disease undergoing noncardiac surgery. *Cardiology* 2015; 131(1): 30–37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000371872>>.
9. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 291(17): 2092–2099. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.17.2092>>.
10. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G et al. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32(3): 286–293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.03.009>>.
11. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR et al. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD009971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009971.pub2>>.
12. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005; 42(5): 829–836; discussion 836–827. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2005.08.039>>.
13. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP et al. Patient survival after renal transplantation III: The effects of statins. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(3): 638–643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.34927>>.
14. Wenke K, Meiser B, Thiery J et al. Impact of simvastatin therapy after heart transplantation an 11-year prospective evaluation. *Herz* 2005; 30(5): 431–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00059-005-2685-6>>.
15. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A et al. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1271–1278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200205-410OC>>.
16. Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN et al. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Int J Cardiol* 2005; 104(3): 264–268. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.10.030>>.
17. Sai C, Li J, Yingbin X et al. Atorvastatin Prevents Postoperative Atrial Fibrillation for Patients undergoing Cardiac Surgery. *Hellenic J Cardiol* 2018; pii: S1109-9666(17)30450-5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hjc.2017.12.012>>.
18. de Waal BA, Buise MP, van Zundert AA. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review. *Br J Anaesth* 2015; 114: 44–52. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu295>>.
19. An JH, Shi FW, Liu S et al. Preoperative statins as modifiers of cardiac and inflammatory outcomes following coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 25(6): 958–965. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ixv172>>.
20. Fransgaard T, Thygesen LC, Gogenur I. Statin use is not associated with improved 30-day survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33(2): 199–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00384-017-2947-9>>.
21. 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.
22. Tziomalos K, Athyros VG, Paschos P et al. Nonalcoholic fatty liver disease and statins. *Metabolism* 2015; 64(10): 1215–1223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.07.003>>.
23. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(3): 274–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>>.
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [Authors/Task Force Members]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037>>.
25. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376(9756): 1916–1922. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X)>.
26. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 3846–3852. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.024>>.

27. Athyros VG, Alexandrides TK, Biliannou H et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism* 2017; 71: 17–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.02.014>>.
28. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L et al. Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27(2): 161–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.011>>.
29. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (1): CD005019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005019.pub4>>.
30. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy – a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013; 72: 35–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.007>>.
31. LipFix (atorvastatin). Souhrn údajů o přípravku. SÚKL 2016; sp.zn. suks196124/2016. Dostupné z WWW: <<http://sukl.cz>>.
32. Qin X, Dong H, Fang K et al. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(6): e2901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2901>>.
33. Zhang Z, Wu P, Zhang J et al. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacol Res* 2016; 105: 74–83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.005>>.
34. Geng Q, Ren J, Song J et al. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2014; 114(4): 562–570. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.05.033>>.
35. Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. *Protein Cell* 2015; 6(4): 254–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13238-014-0131-3>>.
36. Olsson AG, Angelin B, Assmann G et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017; 281(6): 534–553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/joim.12614>>.
37. McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS et al. Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2014; 15(11): 20607–20637. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms151120607>>.
38. Karam JG, Loney-Hutchinson L et al. [Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators]. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *J Cardiol Metab Syndr* 2008; 3(1): 68–69.
39. Sheng Z, Jia X, Kang M. Statin use and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behav Brain Res* 2016; 309: 29–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.046>>.
40. Saeedi Saravi SS, Saeedi Saravi SS, Arefidoust A et al. The beneficial effects of HMG-CoA reductase inhibitors in the processes of neurodegeneration. *Metab Brain Dis* 2017; 32(4): 949–965. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11011-017-0021-5>>.
41. Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE et al. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9(1): 10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13195-017-0237-y>>.
42. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(11): 1213–1221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.07.013>>.
43. Parsaik AK, Singh B, Murad MH et al. Statins use and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 160: 62–67. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.026>>.
44. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S et al. Statins for the treatment of depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2016; 200: 235–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.047>>.

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

✉ vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 16. 2. 2018

Přijato po recenzi 23. 3. 2018