

## Izvorni rad | Original article



# Adherencija i propisivanje statina u primarnoj prevenciji unutar primarne zdravstvene zaštite

## Adherence and prescription of statin therapy in primary prevention in primary care unit

Juraj Jug<sup>1</sup> , Valentina Juraga<sup>2</sup>, Ivor Jelavić<sup>2</sup><sup>1</sup> Dom zdravlja Zagreb – Zapad, Zagreb<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Deskriptori

STATINI – terapijska uporaba;  
KARDIOVASKULARNE BOLESTI – prevencija;  
HIPERKOLESTEROLEMIJA – farmakoterapija;  
LDL KOLESTEROL – u krvi;  
PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA

**SAŽETAK.** *Cilj:* Uz slabo dijagnosticiranu porodičnu hiperkolesterolemiju, sekundarna hiperkolesterolemija vrlo je čest i zanemaren problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Cilj ove studije je prikazati stvarno stanje korištenja statinske terapije u praksi jedne ordinacije primarne zdravstvene zaštite te istražiti razloge zbog kojih bolesnici ne koriste statine u primarnoj kardiovaskularnoj prevenciji. *Materijali i metode:* Analizirani su rezultati laboratorijskih nalaza LDL-k, non-HDL kolesterola u serumu, koncentracija triglicerida te kreatinina u serumu 1608 pacijenata jedne od ordinacija u sklopu Doma zdravlja Zagreb – Zapad kroz lipanj 2019. godine. Ukoliko je bolesnik koristio statinsku terapiju prilikom uzimanja uzoraka krvi, dobivena laboratorijska koncentracija serumskog kolesterola množila se s odgovarajućim korekcijskim faktorom za vrstu i dozu statina. Uključeni su bolesnici čije su vrijednosti LDL-k izvornom ili korigiranom vrijednošću prelazile 5 mmol/L. Bubrežna funkcija izračunata je po CKD-EPI formuli. Isključeni su svi bolesnici sa svim jetrenim i/ili bubrežnim bolestima kao i oni s nereguliranim vrijednostima glukoze u plazmi, perifernom arterijskom bolesti te preboljelim srčanim ili moždanim infarktom u osobnoj anamnezi. *Rezultati:* Od 1608 pacijenata ordinacije, njih 40 (26 žena i 14 muškaraca, ukupno 2,5%) imalo je vrijednosti LDL kolesterola iznad 5 mmol/L (max 10,2 mmol/L). Razlika između spolova nije bilo. 38 pacijenata (95%) bili su hipertoničari te 8 (20%) dijabetičari s dobro reguliranim vrijednostima glukoze u plazmi. Unatoč vrijednostima LDL kolesterola, samo 10 pacijenata imalo je propisanu statinsku terapiju (25%). Vrijednosti non-HDL kolesterola u ovih bolesnika varirale su između 5,3 i 12,1 mmol/L. U 13 pacijenata postojali su dokazi u prilog miješane hiperlipidemije. Starost bolesnika je iznosila između 52 i 89 godina. Unatoč normalnom padu bubrežne funkcije sa starenjem (Spearman  $r=-0,71$ ,  $p<0,01$ ), vrijednosti LDL i non-HDL kolesterola nisu pokazale korelaciju s njome. Ukupno 13 bolesnika bilo je starije od 70 godina. *Zaključak:* Hiperkolesterolemija u primarnoj prevenciji kao jedan od neovisnih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i dalje je vrlo podcijenjen problem. Usprkos čvrstim dokazima te visokim vrijednostima kolesterola u serumu, sumnjičavost liječnika u učinkovitost statinske terapije i slaba suradljivost bolesnika dovode do razočaravajućih rezultata u korištenju hipolipemičkih lijekova u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

### Descriptors

HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE  
INHIBITORS – therapeutic use;  
CARDIOVASCULAR DISEASES – prevention and control;  
HYPERCHOLESTEROLEMIA – drug therapy;  
CHOLESTEROL, LDL – blood;  
PRIMARY HEALTH CARE

**SUMMARY.** *Aim:* Apart from underdiagnosed familial hypercholesterolemia, idiopathic hypercholesterolemia in Croatian population is one of the most common and ignored problems in everyday clinical practice. This study aimed to present the situation of statin use in primary prevention in the average Croatian primary care unit, and to reveal the main reasons why patients do not take statins in primary cardiovascular prevention. *Materials & Methods:* We analyzed lab test results (LDL cholesterol and non-HDL cholesterol, triglyceride, and creatinine levels in serum) of 1608 patients in one primary care unit from the Health Center Zagreb – West during June 2019. If a patient took statin therapy his LDL cholesterol was calculated by multiplying with the corresponding correction factor. We included all patients whose LDL cholesterol, corrected or measured, exceeded 5mmol/L. Kidney function was calculated by the CKD-EPI formula. All patients with any liver and kidney disease were excluded, as well as uncontrolled diabetic patients. Patients with previous myocardial infarction and/or cerebrovascular insult were also excluded. *Results:* Out of 1608 patients, 40 (26 female, 14 male, total 2.5%) presented with LDL-cholesterol above 5 mmol/L (max. 10.2 mmol/L). There were no gender differences. Thirty-eight patients (95%) were hypertensive, and eight (20%) had controlled diabetes mellitus type 2. Despite LDL cholesterol levels, only ten patients had prescribed statin therapy (25%). The levels of non-HDL cholesterol in these patients showed a range from 5.3 to 12.1 mmol/L. In 13 patients we found evidence of mixed hyperlipidemia. The age of patients varied from 52 to 89 years. Kidney function deteriorated with aging (Spearman  $r=-0.71$ ,  $p<0.01$ ), but LDL cholesterol and non-HDL cholesterol values didn't depend on those changes. Thirteen analyzed patients were over 70 years old. *Conclusion:* In primary prevention hypercholesterolemia, as one of the independent risk factors for cardiovascular disease development, is still an underestimated problem. Despite the obvious evidence and very high serum cholesterol levels, doctors' disbelief in statin efficacy and patients' low compliance lead to disappointing results in prescribing lipid-lowering drugs in primary prevention.

### Adresa za dopisivanje:

Juraj Jug, dr. med.,  
<https://orcid.org/0000-0002-3189-1518>  
Dom zdravlja Zagreb – Zapad,  
Prilaz baruna Filipovića 11, 10000 Zagreb;  
e-pošta: juraj2304@gmail.com  
Primljeno 7. siječnja 2020.,  
prihvaćeno 2. studenoga 2020.

Od 1987. godine, kada je lovastatin postao prvi odobreni statin za komercijalnu upotrebu, brojne dvostruko slijepe prospektivne randomizirane kliničke studije dokazale su benefit od uzimanja statina<sup>1</sup>. Do 1989. polusintetski potentniji pravastatin i simvastatin zamijenili su lovastatin. Danas znamo da je upotreba atorvastatina i rosuvastatina povezana s najvećim sniženjem kardiovaskularnog (KV) rizika i mortaliteta<sup>2,3</sup>. U mnogim studijama postoje dokazi da je rosuvastatin u dozi od 10 mg potentniji u sniženju LDL-k kolesterola u serumu nego atorvastatin od 20 mg. Značajno poboljšanje cijeloga aterogenog lipidnog profila, posebno porast HDL-k kolesterola, čime se smanjuje i KV rizik, vidljivo je uz svakodnevnu primjenu statina<sup>4,5</sup>. Također, postoje dokazi da statini stabiliziraju i smanjuju postojeće aterogene plakove arterija<sup>6</sup>. U prospektivnoj studiji Jupiter bez velikog rizika za razvoj dijabetesa, rosuvastatin u dozi od 20 mg povezan je sa smanjenjem ukupnog KV mortaliteta od 22% bez povećanja rizika za razvoj dijabetesa<sup>7</sup>.

Fiziološka funkcija kolesterola u tijelu jest održavanje cjelovitosti i fluidnosti staničnih membrana te sinteza steroidnih hormona, žučnih kiselina i vitamina D. Za sve ove uloge potrebna je vrlo mala količina kolesterola u krvnoj plazmi. Budući da je kolesterol netopljiv u vodenom mediju, prijenos u krvnom serumu obavlja se pomoću lipoproteina koji ga prenose krvlju između tankog crijeva, jetre i masnog tkiva. Koncentracija LDL receptora na membrani hepatocita može se povećati pomoću tzv. „up” regulacije uslijed povećane koncentracije hilomikrona te čestica LDL u serumu kako bi se kolesterol uklonio iz cirkulacije<sup>8</sup>. Kada je prijenos kolesterola iz lipoproteina u jetru smanjen ili onemogućen zbog poremećaja u samom LDL receptoru, fiziološka hepatička sinteza kolesterola raste<sup>9</sup>. Potonje se događa u obiteljskoj hiperkolesterolemiji, autosomno dominantnom poremećaju jetrenog LDL receptora pretpostavljene prevalencije 1:250 u općoj populaciji<sup>10</sup>. Nažalost, većina ovakvih bolesnika prepoznata se tek nakon preboljelog KV incidenta poput srčanog ili moždanog udara, dok ostali bolesnici ostaju zauvijek neprepoznati<sup>10</sup>.

Statini su inhibitori hidrosimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, enzima nužnog za *de-novo* sintezu kolesterola u jetri. Također, statini mogu potaknuti ekspresiju hepatičkih LDL receptora na membranama hepatocita<sup>11</sup>. Stvarne nuspojave statina viđaju se rijetko. Usporedbom 34 kontrolirana randomizirana ispitivanja, rizik za razvoj dijabetesa vrlo je mali (OR 1,09). Nadalje, prolazan netoksičan porast vrijednosti jetrenih transaminaza viđa se češće (OR 1,30), kao i porast serumske kreatin kinaze (OR 1,09), no razlike u pojavnosti rhabdomiolize između placeba i ispitivanih statina nije bilo<sup>12</sup>. Benigne, o dozi neovisne miopatije najčešća su klinički prijavljena nuspoja-

va. Promjena vrste statina često uspješno riješi ovaj problem.

Mnoga istraživanja podupiru uporabu statina u primarnoj prevenciji baziranu na postojećem individualnom KV riziku<sup>13</sup>. Prema klauzuli Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), samo bolesnici mlađi od 70 godina s vrijednostima ukupnog kolesterola iznad 7 mmol/L nakon tri mjeseca stroge dijeta imaju pravo na statinsku terapiju u primarnoj prevenciji. Iznimku čine dijabetičari čije vrijednosti trebaju biti iznad 5 mmol/L. Ova klauzula ne uzima u obzir KV rizik, prilikom čega brojni visokorizični bolesnici ostaju bez prava na statinsku terapiju bez doplate. Ipak, mnogi bolesnici koji zadovoljavaju ove kriterije odbijaju uporabu statina. Cilj ove studije bio je pokazati stvarno stanje uporabe statinske terapije u praksi primarne zdravstvene zaštite i istražiti prave razloge zašto mnogi pacijenti odbijaju uporabu statina u primarnoj KV prevenciji.

## Metode

Ukupno 1608 laboratorijskih nalaza bolesnika uključeno je u ovo presječno istraživanje učinjeno u ordinaciji primarne zdravstvene zaštite Doma zdravlja Zagreb – Zapad tijekom lipnja 2019. godine. Bolesnici koji zadovoljavaju zadane kriterije uključeni su u studiju pomoću tražilice kartona pacijenata u sustavu *Medicus.net* prema kojoj je vrijednost ukupnog kolesterola višu od 7 mmol/L imalo ukupno 132 bolesnika. Ovaj uvjet zadovoljavalo je 89 bolesnika na statinskoj terapiji kada se laboratorijski izmjerena vrijednost ukupnog kolesterola množila s odgovarajućim korekcijskim faktorom za dozu i vrstu propisanog statina. Svi bolesnici s anamnezom infarkta miokarda, moždanog udara, periferne arterijske bolesti, nereguliranog dijabetesa melitusa s komplikacijama ili bez komplikacija, jetrenom bolešću i/ili kroničnom bubrežnom bolešću (4. ili 5. CKD stadija) isključeni su iz istraživanja. Kako bismo predstavili ozbiljnost stanja, u konačnici su u studiju uključeni samo bolesnici s izvornim ili korigiranim vrijednostima LDL kolesterola većim od 5 mmol/L. Korigirana vrijednost računala se u bolesnika na hipolipemičkoj terapiji prema odgovarajućem faktoru korekcije za vrstu i dozu propisanog statina. Budući da se male aterogene čestice ne mogu precizno mjeriti, vrijednost non-HDL kolesterola korištena je kao aproksimacija koncentracije istih.

Bubrežna funkcija izračunata je pomoću CKD-EPI formule. Primarna prevencija u ovom radu definirana je kao skup intervencija u cilju sprječavanja razvoja određene kardiovaskularne bolesti.

Za ispitivanje razloga zbog kojeg bolesnici ne koriste statinsku terapiju korišteno je samo jedno pitanje s četiri moguća odgovora. Bolesnici su mogli odabrati samo jedan odgovor. Na pitanje su odgovarali samo

pacijenti koji su zadovoljili kriterije za primarnu prevenciju, a u terapiji nisu imali statin. Pitanje je glasilo: „Koji je vaš glavni razlog zbog kojeg ne uzimate statine?“ Mogući odgovori su: „a) Nisam znao/la da mi je potreban; b) Liječnik mi je rekao da mi statin nije potreban; c) Mislim da su statini otrovni; d) Imao/la sam nuspojavu prilikom upotrebe statina“.

Svi laboratorijski nalazi bili su iz istog laboratorija Doma zdravlja na lokaciji Prilaz baruna Filipovića 11, Zagreb. Mjerene su vrijednosti rutinskih laboratorijskih parametara kao što su koncentracija mokraćne kiseline, kompletna krvna slika, lipidogram te serumski kreatinin. Za izračun korelacije bubrežne funkcije i vrijednosti kolesterola korišten je neparametrijski Spearmanov test. P vrijednost ispod 0,05 smatrala se statističkim značajnom. Statistika je napravljena pomoću programa *Statistica v.10*.

### Rezultati

Od ukupno 1608 pacijenata ordinacije, njih 40 (26 ženskih i 14 muških, ukupno 2,5% svih pacijenata ordinacije) uključeno je u studiju (tablica 1.). Minimalne uključive vrijednosti LDL kolesterola bile su 5 mmol/L, dok je najviša zabilježena iznosila 10,2 mmol/L. Medijan starosti svih bolesnika bio je 65 godina (minimum 47, maksimum 89 godina). Razlike među spolovima nisu pronađene. Također, vrijednosti ukupnog kolesterola i lipoproteina nisu korelirale sa starenjem (ukupni kolesterol:  $r=-0.02$ ,  $p=NS$ ; LDL:  $r=-0.12$ ;  $p=NS$ ; HDL:  $r=0.14$ ;  $p=NS$ ). Gotovo svi bolesnici bili su hipertoničari (38 od 40, 95%), a 8 (20%) je bolovalo od dobro reguliranog dijabetesa melitusa tipa 2. Hiperuricemija, kao čest pratitelj hiperlipidemiji, pronađena je u 13 bolesnika (42,5%).

Serumska koncentracija mokraćne kiseline pokazala je značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima LDL kolesterola ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ) te negativnu uz vrijednosti HDL kolesterola ( $r=-0,57$ ,  $p<0,01$ ). Također, slična korelacija je pronađena i između ukupnog broja leukocita i LDL čestica ( $0,37$ ,  $p<0,01$ ) te HDL čestica ( $r=-0,41$ ,  $p<0,01$ ). Unatoč visokim vrijednostima LDL kolesterola, samo 10 bolesnika je imalo propisanu statinsku terapiju (25%) od kojih je najpropisivaniji bio rosuvastatin (5 pacijenata). Vrijednosti non-HDL kolesterola u ovih bolesnika varirale su između 5,3 i 12,1 mmol/L. Povišene vrijednosti triglicerida pronađene su u 13 bolesnika (32,5%). Bubrežna funkcija padala je sa starenjem ( $r=-0,71$ ,  $p<0,01$ ), no vrijednosti LDL i non-HDL kolesterola nisu pokazale statistički značajnu korelaciju s ovim promjenama bubrežne funkcije. U konačnici, 13 bolesnika bilo je starije od 70 godina, a samo 2 su bila na statinskoj terapiji.

Svih 30 bolesnika bez statinske terapije pristalo je odgovoriti na postavljeno pitanje. Rezultati odgovora na pitanje prikazani su u tablici 2.

TABLICA 1. BROJ BOLESNIKA U STUDIJI OVISNO O UKLJUČNIM KRITERIJIMA

TABLE 1. NUMBER OF PATIENTS WHEN CERTAIN CRITERIA ARE APPLIED

Uključni kriterij / Inclusion criteria		Broj pacijenata (N) / Number of patients (N)	Udio pacijenata / Ratio (%)
Svi pacijenti ambulante / All patients		1608	100,00
Ukupni kolesterol iznad 7 mmol/L / Total cholesterol above 7 mmol/L	Izmjereni / Measured	132	8,21
	Izračunati / Calculated	89	5,53
LDL kolesterol iznad 5 mmol/L (primarna prevencija) / LDL cholesterol above 5 mmol/L (primary prevention)		40	2,49
Imaju statin u primarnoj prevenciji / Have statin therapy (primary prevention)	Rosuvastatin	5	
	Atorvastatin	4	
	Simvastatin	1	

TABLICA 2. ODGOVORI BOLESNIKA NA POSTAVLJENO PITANJE: „KOJI JE VAŠ GLAVNI RAZLOG ZBOG KOJEG NE UZIMATE STATINE?“ UKUPNI BROJ ODGOVORA JE 30.

TABLE 2. PATIENT'S ANSWERS TO THE ASKED QUESTION "WHAT IS YOUR MAIN REASON FOR NOT TAKING STATINS?" THE TOTAL NUMBER OF ANSWERS IS 30.

Odgovor / Answer	Broj odgovora / Number of answers	Udio / Ratio
a) Nisam znao/la da mi je potreban / I didn't know I should	16	53,33%
b) Liječnik mi je rekao da mi statin nije potreban / My doctor said I did not need them	4	13,33%
c) Mislim da su statini otrovni / I think statins are toxic	9	30,00%
d) Imao/la sam nuspojave prilikom upotrebe statina / I had adverse effect(s)	1	3,33%

### Rasprava

Sve brojniji dokazi o učinkovitosti statina u KV prevenciji s vrlo rijetkim nuspojavama koje premašuju benefit te sve nižom tržišnom cijenom trebali bi biti glavni razlozi za razmatranje uvođenja statinske terapije u srednje do visokorizičnih KV bolesnika<sup>7,14</sup>. Stvarnu učinkovitost statina na sniženje KV rizika u primarnoj prevenciji možemo ostvariti samo uz propisnu upotrebu statinske terapije<sup>7</sup>. Međutim, iako je cijena statinske terapije posljednjih godina značajno

pala, a dokaza o učinkovitosti statina ima sve više, HZZO i dalje inzistira na vrlo strogoj klauzuli prilikom njihovog propisivanja za primarnu prevenciju KV događaja. Ukidanjem ove klauzule daleko veći udio pacijenata ostvario bi pravo na statinsku terapiju bez doplate, čime bi povećali suradljivost te snizili rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija u visokorizičkih bolesnika. Takav potez bi u konačnici doveo do nižih troškova liječenja posljedica ovih bolesti te povećanja kvalitete života takvih bolesnika.

Vrijednosti kolesterola i serumskih lipoproteina u našoj studiji nisu značajno korelirale s dobi, kao niti s bubrežnom funkcijom, što se može objasniti kontinuiranom podjednako hepatičkom sintezom i razgradnjom kolesterola. Hiperlipidemija je vrlo čest pratitelj hipertoničara i dijabetičara, iako je glavni kauzalni razlog za to i dalje nepoznat<sup>15</sup>. Različiti antihipertenzivi, kao što su beta-blokatori, diuretici petlje te tijazidi, pokazali su negativan učinak na serumske vrijednosti LDL kolesterola (porast od 5–10%), dok je samo moksonidin pokazao sniženje vrijednosti LDL kolesterola<sup>16,17</sup>.

U kliničkoj praksi mnogi se bolesnici odlučuju na promjenu životnog stila u cilju sniženja vrijednosti serumskog kolesterola. Strah od nuspojava i lijekova uopće značajno smanjuje suradljivost prilikom korištenja lijekova, osobito statina<sup>11</sup>. Ovisno o vrsti tjele vježbe i dijete, zabilježen je pad vrijednosti LDL kolesterola između 9 i 35% u razdoblju od 3–6 mjeseci od početka promjene životnog stila bez statinske terapije<sup>18</sup>. Unatoč tomu, na ovaj način bolesnici s vrlo visokim vrijednostima LDL kolesterola nikada ne dosegnu preporučene vrijednosti LDL kolesterola za umjereno rizične KV pacijente od 2,6 mmol/L. Budući da sami po sebi zbog osnovne bolesti imaju viši rizik od nastanka KV komplikacija, u dijabetičara je ta vrijednost spuštena na 1,8 mmol/L<sup>19</sup>.

Naša studija prikazuje razočaravajuće rezultate u propisivanju statinske terapije u primarnoj prevenciji u prosječnoj ordinaciji primarne zdravstvene zaštite. Samo 25% pacijenata s ekstremno visokim vrijednostima LDL kolesterola imalo je propisan statin, no u vrlo niskim dozama (npr. atorvastatin 10 mg ili rosuvastatin 5 mg), čime većinom nisu postizali ciljne vrijednosti. Analiza glavnih razloga nekorištenja statinske terapije također je pokazala da većina bolesnika ne uzima statinsku terapiju zato što nisu dobili informaciju da im je ta terapija uopće potrebna, kao i zato što misle da su statini otrovni. Nažalost, unatoč svim dokazima, brojni specijalisti pa tako i liječnici opće medicine i dalje preispituju učinkovitost statinske terapije. Utjecaj medija kao i pojedine interesne skupine također zauzimaju vrlo važno mjesto u odbijanju statinske terapije. Uz to, loša komunikacija između liječnika i pacijenta te struke u medijima ostavlja pacijente

deinformiranima ili u neznanju, što je vrlo opasno jer se na taj način smanjuje kredibilitet medicine kao struke. Bolesnici vrlo često prenose informacije među sobom te razviju određenu percepciju vezanu uz svaki pojedini lijek. Mnoge studije pokazuju da bolesnici žude za informacijama o lijekovima koje uzimaju<sup>19</sup>. Posljedično svemu, ukoliko bolesnik kronično uzima više od jednog lijeka, statini će vrlo vjerojatno biti prvi koje će izbaciti iz kronične upotrebe<sup>11,20</sup>.

S druge strane, mnoge liječnike zabrinjava mogući rizik od razvoja dijabetesa prilikom uporabe statina iako je on vrlo nizak (OR 1,09) te vrlo rijetka hepatotoksičnost gdje rizik nije dokazan<sup>7,12,21</sup>. Benefiti upotrebe statina u KV prevenciji daleko premašuju sve strahove i moguće nuspojave<sup>22</sup>. U studiji provedenoj na američkim vojnim veteranima starijim od 75 godina Orkabyja i suradnika<sup>23</sup> statini su doveli do značajnog smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta u primarnoj prevenciji. Ova studija prikazuje suprotne rezultate uvriježenom mišljenju te klauzuli HZZO-a, prema kojima je statinska terapija u primarnoj prevenciji u osoba starijih od 70 godina besmislena.

Svo medicinsko osoblje trebalo bi uložiti više truda u edukaciju pacijenata o zdravim načinima života, čimbenicima KV rizika te, ako je potrebno, o važnosti kontinuiranog uzimanja propisanog lijeka. Također, liječnike bi trebalo poticati da prate nova istraživanja i smjernice vezane uz prevenciju, a nužno je i već spomenuto usklađivanje klauzule HZZO-a s trenutnim smjernicama za propisivanje statina u primarnoj prevenciji.

## Zaključak

Hiperkolesterolemija, kao neovisni rizični čimbenik za razvoj KV bolesti, i dalje predstavlja vrlo podcijenjen problem u medicini. Usprkos brojnim dokazima i nalazima vrlo visokih vrijednosti serumskog kolesterola, sumnja liječnika i nesuradljivost bolesnika uzrokuju pojavu vrlo razočaravajućih rezultata u propisivanju i korištenju statina u primarnoj KV prevenciji. Trajnom i kvalitetnijom edukacijom svih zdravstvenih djelatnika, poticanjem kritičkog mišljenja te predstavljanjem pravih i valjanih dokaza o učinkovitosti statinske terapije moguće je smanjiti troškove u zdravstvenom sustavu, poboljšati kvalitetu života bolesnika te u konačnici nekome spasiti život.

## LITERATURA

1. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010;86(5):484–93. doi: 10.2183/pjab.86.484
2. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res* 2006;47(7):1339–51.

3. *Packard CJ*. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I i sur. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301–7.
4. *Clearfield MB, Amerena J, Bassand J i sur.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia – Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials* 2006;7:35. doi: 10.1186/1745-6215-7-35
5. *Schuster H, Fox JC: Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme™.* *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1187–1200.
6. *Bittencourt MS, Cerci RJ.* Statin effects on atherosclerotic plaques: regression or healing?. *BMC Med* 2015;13:260. doi: 10.1186/s12916-015-0499-9
7. *Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ.* Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention. *Lancet* 2012;380(9841):565–71. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8
8. *Cohen DE.* Balancing cholesterol synthesis and absorption in the gastrointestinal tract. *J Clin Lipidol* 2008;2(2):S1–S3. doi: 10.1016/j.jacl.2008.01.004
9. *Turley SD, Dietschy JM.* The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level. *Prev Cardiol* 2003;6(1):29–33,64.
10. *Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeveva HS.* Familial hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Front Pharmacol* 2018;9:707. doi: 10.3389/fphar.2018.00707
11. *Harrison TN, Derose SF, Cheetham TC i sur.* Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care* 2013;19(4):e133–e139.
12. *Mills EJ, Wu P, Chong G i sur.* Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *Quart J Med*, 2011;104(2):109–24. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq165>
13. *Reiner Z.* Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:453–64.
14. *Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, Bibbins-Domingo K, Goldman L.* Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. *Circulation* 2011;124:146–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986349
15. *Sesso HD, Buring JE, Chown MJ i sur.* A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2420–7. doi: 10.1001/archinte.165.20.2420
16. *Lumb PJ, McMahon Z, Wierzbicki AS.* Effect of moxonidine on lipid subfractions in patients with hypertension. *Int J Clin Pract* 2004;58(5):465–8. doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.00158.x
17. *Herink M, Ito MK.* Medication induced changes in lipid and lipoproteins. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A i sur., ur. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326739/>. Pristupljeno 10. 5. 2018.
18. *Kelly RB.* Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *Am Fam Phys* 2010;81(9):1097–1102.
19. *Ciccarelli G, D'Elia S, De Paulis M, Golino P, Cimmino G.* Lipid Target in Very High-Risk Cardiovascular Patients: Lesson from PCSK9 Monoclonal Antibodies. *Diseases* 2018;6(1):22. doi:10.3390/diseases6010022
20. *Fung V, Sinclair F, Wang H, Dailey D, Hsu J, Shaber R.* Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *Perm J* 2010;14(1):4–10. doi: 10.7812/tpj/09-090
21. *Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH, Talluri SK, Mummadi RR, Sood GK.* Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010;340(2):89–93. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e15da8
22. *Maji D, Shaikh S, Solanki D, Gaurav K.* Safety of statins. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(4):636–46. doi: 10.4103/2230-8210.113754
23. *Orkaby AR, Driver JA, Ho YL i sur.* Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. *JAMA* 2020;324(1):68–78. doi: 10.1001/jama.2020.7848

