



UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JAKA BRUMEN

**NAPOVEDOVANJE SRČNOŽILNIH DOGODKOV NA OSNOVI  
NADOMESTNIH KAZALCEV PRI ZDRAVLJENJU S STATINI  
V SLOVENIJI**

**ESTIMATION OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN SLOVENIA  
BASED ON SURROGATE MARKERS IN THERAPY  
WITH STATINS**

DIPLOMSKA NALOGA

LJUBLJANA, 2008

Diplomsko nalogo sem opravil na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom asist. dr. Mitje Kosa.

### **Zahvala**

Najlepša hvala prof. dr. Alešu Mrharju in asist. dr. Mitji Kosu za priložnost, da sem se lahko podrobneje seznanil s področjem farmakoeconomike in za vso pomoč pri izdelavi diplomske naloge. Hvala tudi Marku Obradoviću za vse njegove praktične nasvete.

Posebna zahvala tudi vsem mojim Brumenčkom, atu, mami, Urbanu in Neži za vso njihovo podporo, nasvete in potrpežljivost v celotnem času študija. Prav tako hvala mojemu Luigiju za vso njeno podporo in pozitivno energijo.

Posebna zahvala tudi vsem mojim Vitaminčkom in vsem generacijam študentske sobice, da so vede ali nevede primogli k nepozabnim trenutkom, ki se jih bom spominjal za vedno.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom asist. dr. Mitje Kosa.

Ljubljana, 2008

Jaka Brumen

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Danijel Kikelj

Član komisije: izr. prof. dr. Samo Kreft

## KAZALO

<b>POVZETEK.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>1. UVOD.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Srčnožilne bolezni.....</b>	<b>5</b>
1.1.1. Ateroskleroza .....	5
1.1.2. Dejavniki tveganja za aterosklerozo.....	6
1.1.3. Srčnožilne bolezni .....	9
1.1.3.1. Ishemična (koronarna) bolezen srca.....	10
1.1.3.2. Cerebrovaskularna bolezen .....	11
1.1.3.3. Bolezni perifernih arterij in venske bolezni .....	12
1.1.3.4. Epidemiologija srčnožilnih dogodkov.....	13
<b>1.2. Ocenjevanje srčnožilne ogroženosti.....</b>	<b>15</b>
1.2.1. Pomen ocenjevanja srčnožilne ogroženosti.....	15
1.2.2. Modeli in tabele za ocenjevanje koronarne in srčnožilne ogroženosti.....	15
1.2.2.1. Model FHS .....	16
1.2.2.2. Modeli SCORE .....	21
1.2.2.3. Model PROCAM.....	22
1.2.2.4. Model Dundee .....	23
<b>1.3. Smernice za določanje globalne koronarne ogroženosti in zdravljenje hiperlipidemije v Sloveniji .....</b>	<b>24</b>
<b>1.4. Zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini).....</b>	<b>29</b>
1.4.1. Statini kot zdravila brez recepta .....	31
<b>2. NAMEN .....</b>	<b>33</b>
<b>3. METODE.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Primerjava napovednih modelov za srčnožilne dogodke na splošni populaciji v Sloveniji .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2. Izračun učinkovitosti terapije s statini pri bolnikih s povišano vrednostjo SH in visoko koronarno ogroženostjo .....</b>	<b>39</b>
3.2.1. Epidemiološki podatki.....	39
3.2.2. Učinkovitost statinov pri zmanjševanju vrednosti SH in LDL holesterola ter zviševanju vrednosti HDL holesterola .....	40
<b>3.3. Sprememba tarčne vrednosti LDL holesterola.....</b>	<b>43</b>
3.3.1. Izračun deleža bolnikov, ki prejemajo posamezno jakost statina.....	43

3.3.2.	Izračun povprečnega znižanja vrednosti SH in zvišanja HDL za statine .....	47
<b>3.4.</b>	<b>Izračun vpliva spremembe koronarne ogroženosti na število srčnožilnih dogodkov ..</b>	<b>49</b>
3.4.1.	Ocena tveganja za srčnožilne dogodke .....	49
3.4.2.	Izračun števila preprečenih srčnožilnih dogodkov .....	50
<b>3.5.</b>	<b>Izračun vpliva terapije s statini na srčnožilne dogodke pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo .....</b>	<b>52</b>
3.5.1.	Ocena tveganja za srčnožilne dogodke .....	52
3.5.2.	Izračun števila preprečenih srčnožilnih dogodkov .....	53
<b>4.</b>	<b>REZULTATI IN RAZPRAVA .....</b>	<b>54</b>
4.1.	Število srčnožilnih dogodkov na splošni populaciji v Sloveniji v obdobju 10 let.....	54
4.2.	Število preprečenih srčnožilnih dogodkov pri bolnikih s povišano vrednostjo SH in visoko koronarno ogroženostjo v terapiji s statini.....	60
4.3.	Vpliv spremembe tarčne vrednosti LDL holesterola na število preprečenih srčnožilnih dogodkov v terapiji s statini.....	65
4.4.	Vpliv spremembe koronarne ogroženosti na število preprečenih srčnožilnih dogodkov v terapiji s statini .....	69
4.5.	Vpliv terapije s statini na srčnožilne dogodke pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo .....	72
<b>5.</b>	<b>ZAKLJUČEK.....</b>	<b>75</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b>PRILOGE .....</b>	<b>85</b>
7.1.	PRILOGA 1 - Izračun 10-letnega tveganja za usodne srčnožilne dogodke in usodne koronarne dogodke z modelom SCORE.....	85
7.2.	PRILOGA 2 - Izračun 10-letnega tveganja za srčnožilne dogodke z modelom FHS... ..	87
7.3.	PRILOGA 3 – Hipotetični primeri za ocenjevanje povprečnega tveganja pri bolnikih z visoko koronarno ogroženostjo .....	89
7.4.	PRILOGA 4 – Povprečna tveganja za srčnožilne dogodke in relativna znižanja tveganja za srčnožilne dogodke pri terapiji z rosuvastatinom .....	90
7.5.	PRILOGA 5 - Hipotetični primeri za ocenjevanje povprečnega tveganja pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo .....	91
7.6.	PRILOGA 6 - Povprečna tveganja za srčnožilne dogodke in relativna znižanja tveganja za srčnožilne dogodke pri terapiji s simvastatinom 10 mg.....	93
7.7.	PRILOGA 7 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov pri spremembi meje koronarne ogroženosti – občutljivostna analiza .....	94

## SEZNAM OKRAJŠAV

ACE	(Angiotensin Converting Enzyme) angiotenzin-konvertaza
CINDI	(Countrywide Intergrated Noncommunicable Disease Intervention Programme) mednarodni integrirani interventni program za preprečevanje kroničnih bolezni
CRP	C – reaktivni protein
EC	endotelijske celice
FDA	(Food Drug Administration)
FHS	(Framingham Heart Study) Framinghamska študija
GMC	gladke mišične celice
HDL	(High Density Lipoproteins) lipoproteini visoke gostote
HMG-CoA	3-hidroksi 3-metilglutaril koencim A reduktaza
ICD/MKB	(International Classification of Diseases)/Mednarodna klasifikacija bolezni
IL-6	interlevkin 6
LDL	(Low Density Lipoproteins) lipoproteini nizke gostote
LVH	(Left Ventricle Hypertrophy) hipertrofija levega ventrikla
PDGF	(Platelet Derivated Growth Factor) rastni dejavnik iz trombocitov
PROCAM	(Prospective Cardiovascular Munster Study)
SCORE	(Systematic Coronary Risk Evaluation)
SD	standardna deviacija / standardni odklon
SH	skupni holesterol
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizirajoči faktor alfa
TIA	(Transient Ischemic Attack) tranzitorna ishemična ataka oz. prehodni možganski ishemični napad
VLDL	(Very Low Density Lipoproteins) lipoproteini zelo nizke gostote

## SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica 1 – Dejavniki tveganja za nastanek in napredovanje ateroskleroze .....	7
Preglednica 2 – Lastnosti modelov FHS, SCORE, PROCAM in Dundee za ocenjevanje srčnožilnega tveganja .....	17
Preglednica 3 – Definicije izidov srčnožilnih bolezni, ki jih lahko napovedujemo z modelom FHS .....	18
Preglednica 4 – Lastnosti tabel za ocenjevanje srčnožilne ogroženosti, ki temeljijo na modelu FHS .....	20
Preglednica 5 – Definicija srčnožilnega dogodka v modelu SCORE .....	22
Preglednica 6 – Povprečne vrednosti SH, HDL, povprečnega sistoličnega krvnega tlaka in deleža kadilcev, ki smo jih uporabili v 10-letni napovedi srčnožilnih dogodkov z modeloma FHS in SCORE.....	35
Preglednica 7 – Število prebivalcev v Sloveniji po posameznih starostnih skupinah leta 2007.....	36
Preglednica 8 – Lastnosti populacije, ki smo jih uporabili v napovedi števila srčnožilnih dogodkov.....	40
Preglednica 9 – Učinkovitost posameznih jakosti statinov pri zniževanju vrednosti SH in LDL holesterola ter zviševanju vrednosti HDL holesterola.....	42
Preglednica 10 – Vrednosti $SD_1$ , ki smo jih uporabili za izračun parametrov beta porazdelitve za posamezne jakosti statina.....	45
Preglednica 11 – Delež bolnikov (%), ki prejema posamezne jakosti statina pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l .....	46
Preglednica 12 – Delež bolnikov (%), ki prejema posamezne jakosti statina pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 2,5 mmol/l .....	46
Preglednica 13 – Povprečna učinkovitost znižanja vrednosti SH in zvišanja vrednosti HDL holesterola za statine pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l in 2,5 mmol/l .....	48
Preglednica 14 – Podatki, ki smo jih uporabili za izračun vpliva spremembe srčnožilne ogroženosti pri bolnikih z visoko koronarno ogroženostjo .....	50
Preglednica 15 – Podatki, ki smo jih uporabili za izračun vpliva terapije s statini pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo.....	53
Preglednica 16 – Število srčnožilnih dogodkov, izračunanih z modelom FHS za obdobje 10 let za splošno slovensko populacijo .....	55
Preglednica 17 – Število usodnih srčnožilnih dogodkov, izračunanih z modelom SCORE za obdobje 10 let za splošno slovensko populacijo.....	56
Preglednica 18 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s posameznimi jakostmi statinov, izračunanih z modelom FHS (na 1000 bolnikov).....	61
Preglednica 19 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s posameznimi jakostmi statinov, izračunanih z modelom FHS – projekcija na slovensko populacijo.....	62

Preglednica 20 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s statini pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/ in razlika pri spremembi tarčne vrednosti .....	67
Preglednica 21 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s statini pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/ in razlika pri spremembi tarčne vrednosti – projekcija na slovensko populacijo .....	68
Preglednica 22 – Število srčnožilnih dogodkov pri slovenski populaciji z visokim tveganjem za srčnožilne dogodke in vpliv terapije s statini, če bi bila meja koronarne ogroženosti za začetek zdravljenja s statini spremenjena iz 20 % na 30 %.....	71
Preglednica 23 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s simvastatinom 10 mg v Sloveniji pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo .....	72
Preglednica 24 – Primerjava vpliva terapije s simvastatinom 10 mg in spremembe življenjskega sloga v Sloveniji pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo .....	73
Preglednica 25 – Parametra $\alpha$ in $p$ za računanje usodnih srčnožilnih dogodkov z modelom SCORE .....	86
Preglednica 26 – Parametri $\beta$ za računanje usodnih srčnožilnih dogodkov z modelom SCORE.....	86
Preglednica 27 – Parametri $\beta$ za računanje srčnožilnih dogodkov z modelom FHS.....	88
Preglednica 28 – Hipotetični primeri bolnikov z visoko koronarno ogroženostjo, ki smo jih uporabili za ocenjevanje povprečnega tveganja.....	89
Preglednica 29 – Povprečna tveganja za ostale srčnožilne dogodke (r).....	90
Preglednica 30 – Relativno znižanje tveganja za ostale srčnožilne dogodke pri terapiji z rosuvastatinom (RRR).....	90
Preglednica 31 – Hipotetični primeri bolnikov z nizko koronarno ogroženostjo, ki smo jih uporabili za ocenjevanje povprečnega tveganja.....	91
Preglednica 32 – Povprečna tveganja za druge srčnožilne dogodke (r).....	93
Preglednica 33 – Relativno znižanje tveganja za druge srčnožilne dogodke pri terapiji s simvastatinom 10 mg (RRR).....	93
Preglednica 34 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov, če bi bila meja koronarne ogroženosti za začetek zdravljenja s statini spremenjena z 20 % na 30 %, in ob predpostavki, da je razmerje med bolniki z 20-30 % koronarno ogroženost in bolniki z 30-40 % ogroženostjo 1:1 .....	94
Preglednica 35 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov, če bi bila meja koronarne ogroženosti za začetek zdravljenja s statini spremenjena z 20 % na 30 %, in ob predpostavki, da je razmerje med bolniki z 20-30 % koronarno ogroženost in bolniki z 30-40 % ogroženostjo 3:1 .....	95

## SEZNAM SLIK IN GRAFOV

Slika 1 – Tabela za ugotavljanje koronarne ogroženosti v primarni preventivi za moške v Sloveniji .....	25
Slika 2 – Tabela za ugotavljanje koronarne ogroženosti v primarni preventivi za ženske v Sloveniji .....	26
Slika 3 – Postopek ukrepanja in potek zdravljenja v primarni preventivi srčnožilnih bolezni v Sloveniji .....	27
Slika 4 – Strukturne formule statinov, ki so registrirani v Sloveniji .....	30
Slika 5 – Orodje v Excelu za izračun tveganja za različne srčnožilne dogodke z modelom FHS .....	37
Slika 6 – Orodje v Excelu za izračun tveganja za različne srčnožilne dogodke z modelom SCORE.....	37
Graf 1 – Prikaz deleža bolnikov, ki prejema posamezne jakosti statinov pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l .....	47
Graf 2 – Prikaz deleža bolnikov, ki prejema posamezne jakosti statinov pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 2,5 mmol/l .....	47



## POVZETEK

Srčnožilne bolezni predstavljajo vodilni vzrok umrljivosti in hospitalizacije v Sloveniji. V primarni preventivi srčnožilnih bolezni postajata ključnega pomena ocenjevanje srčnožilne ogroženosti in identifikacija visoko ogroženih oseb. Z modeli za ocenjevanje tveganja za srčnožilne dogodke lahko napovedujemo število srčnožilnih dogodkov za določeno populacijo. Večinoma modeli temeljijo na osmih dejavnikih tveganja: starost, spol, sistolični krvni tlak, vrednost SH in HDL holesterola oziroma njunega razmerja, kajenje, sladkorna bolezen in hipertrofija levega ventrikla. Med najpogosteje uporabljene modele sodita modela FHS in SCORE.

V diplomski nalogi smo napovedali število posameznih srčnožilnih dogodkov v Sloveniji za obdobje 10 let ter izračunali vpliv terapije s statini pri bolnikih z visoko ogroženostjo in povišanim holesterolom. Postavili smo si vprašanje, ali bi imela sprememba tarčne vrednosti LDL holesterola s 3,0 mmol/l na 2,5 mmol/l vpliv na število srčnožilnih dogodkov. V nalogi želimo tudi presoditi, kakšne posledice bi imela v Sloveniji sprememba meja koronarne ogroženosti kot začetek zdravljenja, in sicer z vrednosti 20 % na 30 %. Prav tako nas v nalogi zanima hipotetični vpliv nižje jakosti statina, če bi bil dostopen kot zdravilo brez recepta. Pri tem bomo upoštevali vse jakosti statinov, ki so registrirani v Sloveniji. Učinkovitost statinov na zniževanje SH in LDL holesterola ter na zviševanje HDL holesterola smo povzeli po dostopnih podatkih iz literature.

Z modelom FHS smo napovedali 72.948 koronarnih dogodkov, 34.718 miokardnih infarktov, 10.020 koronarnih smrti, 11.454 možganskih kapi, 13.077 srčnožilnih smrti in 288.523 vseh srčnožilnih dogodkov v Sloveniji, in sicer v obdobju 10 let in za populacijo med 25 in 64 leti. Rezultati z modelom SCORE so dali podobne rezultate, saj smo z njim v istem obdobju napovedali 15.891 usodnih srčnožilnih dogodkov, od tega 11892 usodnih koronarnih dogodkov.

Terapija s statini znižuje koronarne dogodke za 19 do 52 %, miokardni infarkt za 23 do 60 %, koronarno smrt za 26 do 66 %, srčnožilne dogodke za 6 do 19 % in srčnožilno smrt za 19 do 52 %. Pri tem je najvišjo učinkovitost izkazal rosuvastatin 40 mg, najmanjšo pa pravastatin 10 mg.

Naši rezultati na podlagi modela FHS kažejo, da sprememba tarčne vrednosti LDL holesterola s 3,0 mmol/l na 2,5 mmol/l ne prinaša dodatnega števila preprečenih srčnožilnih dogodkov. S spremembo bi preprečili le od 1 do 7 posameznih srčnožilnih dogodkov na 1000 zdravljenih bolnikov.

Sprememba meje koronarne ogroženosti, ki jo uporabljamo za začetek zdravljenja s statini, z vrednosti 20 % na 30 %, bi povečala število srčnožilnih dogodkov v Sloveniji. Ob posameznih predpostavkah smo izračunali, da bi tako v 10 letih zabeležili dodatnih 9078 koronarnih dogodkov, 6863 miokardnih infarktov, 3906 koronarnih smrti, 6774 srčnožilnih dogodkov in 3252 srčnožilnih smrti. Tudi ob upoštevanju, da se delež bolnikov samostojno odloči za zdravljenje s statini, bi število srčnožilnih dogodkov še vedno ostalo bistveno višje.

Pomemben rezultat naše analize kaže, da bi hipotetična dostopnost simvastatina 10 mg kot zdravila brez recepta lahko v petih letih preprečila 679 koronarnih dogodkov, 490 miokardnih infarktov, 124 koronarnih smrti 1094 srčnožilnih dogodkov in 86 srčnožilnih smrti pri populaciji z nizko koronarno ogroženostjo. Ugotovimo tudi, da je napovedan vpliv simvastatina 10 mg pri preprečevanju trikrat manjši, kot bi ga imela sprememba življenjskega sloga pri prebivalcih v Sloveniji. Kljub temu naši rezultati kažejo, da bi pravilno samozdravljenje lahko prispevalo k dodatnemu zmanjševanju srčnožilnih bolezni. Menimo, da bi bilo treba izvesti podrobnejšo analizo o vplivu nižje jakosti statina pri osebah z nižjo ogroženostjo, na tej podlagi pa razmisliti o preklopu statinov na zdravila brez recepta, vendar pod nadzorovanimi pogoji.

Pokazali smo, da lahko kljub nekaterim omejitvam obeh uporabljenih modelov, z njima ocenimo število srčnožilnih dogodkov v Sloveniji. Za boljšo analizo pa potrebujemo dejanske podatke o vrednostih dejavnikov tveganja za srčnožilne dogodke.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and hospitalization in Slovenia. In the primary prevention of cardiovascular diseases it is essential to assess the cardiovascular risk of an individual patient and to identify high risk population. Several different models are used for estimating the cardiovascular risk and the number of cardiovascular events of specific population. Mostly, they are based on the following eight risk factors: age, gender, systolic blood pressure, serum level of total cholesterol and HDL or their ratio, presence of smoking, diabetes mellitus or LVH. The most widely models used are FHS and SCORE models.

In the thesis a number of various cardiovascular events in Slovenia of the population aged between 25 and 64 years in the ten years time was calculated. The impact of statins therapy on patients with high coronary risk and elevated serum lipids was evaluated. The question was raised whether the change the recommended LDL cholesterol target value from 3,0 mmol/l to 2,5 mmol/l, would have any impact on the number of cardiovascular events prevented. We want also to estimate what consequences would have the change of coronary risk threshold, used for initiation of treatment with statins, on a number of cardiovascular events, if the threshold value were changed from 20 to 30 %. Furthermore, we are interested in potential impact of low strength of statin, if it would be available in Slovenia as over the counter drug. All the strengths of statins, registered in Slovenia, were considered. Efficacy of statins on lowering the total cholesterol and LDL cholesterol and raising the HDL cholesterol are taken from the available literature data.

Using FHS model, 72.948 coronary events, 34.718 myocardial infarctions, 10.020 coronary deaths, 11.454 strokes, 13.077 cardiovascular deaths and 288.523 cardiovascular events were calculated for Slovenian population aged between 25 and 64 years in ten years time. SCORE model gave us similar results; we calculated for the same time period 15.981 and 11.892 for fatal cardiovascular events and fatal coronary events, respectively.

Therapy with statins lowers the coronary events from 19 to 52 %, myocardial infarctions from 23 to 60 %, coronary death from 26 to 66 %, cardiovascular events from 6 to 19 %

and cardiovascular death from 19 to 52 %. Rosuvastatin 10 mg was the most efficient statin and pravastatin 10 mg was the least effective.

Our results showed that the change of recommended LDL cholesterol target value from 3,0 mmol/l to 2,5 mmol/l does not bring any extra effect in prevention of cardiovascular events. With the change we would prevent only between 1 and 7 cardiovascular events per 1000 patients.

Change of the coronary risk threshold value, for the initiation of statin therapy, from 20 to 30 % would increase the number of cardiovascular events in Slovenia. Using several assumptions we calculated that the change would bring to additional 9078 coronary events, 6863 myocardial infarctions, 3906 coronary deaths, 6774 cardiovascular events and 3252 cardiovascular deaths in ten years. Even considering the percentage of patients, deciding to start with statin therapy on their own and persist on it, the number of cardiovascular events would still be increased.

If simvastatin 10 mg were available in Slovenia as over the counter drug, hypothetically 679 coronary events, 490 myocardial infarctions, 124 coronary deaths, 1094 cardiovascular events and 86 cardiovascular deaths could be prevented in five years time. Our model predicts three times lower impact of statins on prevention of cardiovascular events than the change of the life style. Nevertheless, results also show that preventing of cardiovascular events among the low risk population could have additional benefit of statins. More detailed analysis should be carried out to research the impact of low dose statin in low risk population and to serve as a basis for discussion of statins as over the counter drugs.

Despite several limits the models have, they still can be used for estimation of cardiovascular events in Slovenia. However, for better analysis the exact values of cardiovascular risk factors are needed.

## 1. UVOD

### 1.1. Srčnožilne bolezni

Srčnožilne bolezni so predvsem v razvitih državah že desetletja najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti ter predstavljajo veliko breme sodobne družbe. Ocenjevanje srčnožilne ogroženosti in identifikacija ogroženih oseb postajata pomembna dejavnika v primarni preventivi srčnožilne bolezni.

#### 1.1.1. Ateroskleroza

Ateroskleroza je kronična napredujoča bolezen arterij, ki najprej prizadene notranjo plast arterijske stene. Do nedavnega je veljalo prepričanje, da je ateroskleroza pretežno degenerativna bolezen, za katero je značilno kopičenje lipidov in nekrotičnega materiala v arterijski steni. Vendar so raziskave v zadnjih letih ugotovile, da je kopičenje holesterola in drugih lipidov le eden izmed procesov, ki sodelujejo v aterosklerotičnem procesu. Po opredelitvi Svetovne zdravstvene organizacije ateroskleroza označuje različna dogajanja v intimi arterij s krajevnim kopičenjem lipidov, kompleksnih ogljikovih hidratov, krvi in krvnih sestavin, fibroznega tkiva ter kalcijevih usedlin s pridruženimi spremembami v mediji.

Razvoj ateroskleroze poskušajo razložiti s številnimi teorijami. Za najbolj splošno sprejeto velja teorija o »odgovoru na poškodbo«. Po tej teoriji je prva stopnja v procesu razvoja ateroskleroze poškodba arterijske endotelijske celice (EC). Zaradi poškodbe pride do okvare obrambne sposobnosti endotelija, zato se poveča njegova prepustnost. Tako poškodovane EC ne predstavljajo več učinkovite prepreke med plazmo in subendotelijskim prostorom. Hkrati poškodovana EC ne opravlja več svojih regulatornih funkcij, izločanja lokalnih in sistemskih hormonov, kar vodi v zmanjšano nastajanje zaščitnih snovi (prostaciklini, NO, tkivni aktivator plazminogena) in povečano nastajanje snovi s škodljivim delovanjem (rastni dejavnik PDGF, citokina TNF- $\alpha$  in IL-6). Dejavnike, ki lahko poškodujejo EC, delimo na fizikalne (povišan krvni tlak, turbulenten tok krvi), kemične (ogljikov monoksid, nikotin), presnovne (holesterol, homocistin) in biološke (bakterije, virusi, aktivirani trombociti, levkociti). Ob poškodovani EC se začnejo zbirati

monociti, ki nato vstopajo v intimo arterije. Sočasno se na poškodovano mesto adherirajo trombociti. Sledi večje kopičenje plazemskih lipoproteinov, predvsem oksidirane LDL holesterola, in nadaljnje potovanje monocitov v intimo, kar še poveča adhezijo trombocitov in sproščanje trombocitnih dejavnikov (serotonin, PDGF, TGF, trombospondin). To privede do razmnoževanja in proliferacije gladkomišičnih celic (GMC) v mediji ter njihove kasnejše migracije iz medije v intimo arterije. Tako pride v intimi do kopičenja intracelularnih in ekstracelularnih maščob ter zvečanega nastajanja medceličnine in vezivnega tkiva.

Ateroskleroza napreduje počasi. Tako se po 15 do 20 letih pri človeku razvijejo maščobne lehe, ki jih sestavljajo GMC in makrofagi z maščobnimi kapljicami, ki se kasneje spremenijo v t. i. penaste celice. Ko bolezen napreduje, penaste celice razpadajo, kar spodbuja razmnoževanje GMC in nastanek nestabilnih ali stabilnih vezivnih leh. Za stabilno leho je značilna debela in čvrsta vezivna kapa, medtem ko ima nestabilna leha tanko vezivno kapo, ki lahko počí in povzroči akutne zaplete ateroskleroze. Medtem ko je vezivna leha brez zapletov v velikih arterijah le malo škodljiva, lahko enaka poškodba v možganskih in srčnih arterijah že ovira krvni obtok in povzroči ishemijo (1, 2, 3).

#### 1.1.2. Dejavniki tveganja za aterosklerozo

Na podlagi kliničnih in statističnih raziskav so strokovnjaki opredelili dejavnike tveganja za pojav ateroskleroze in s tem tudi srčnožilnih bolezni. Poznamo spremenljive in nespremenljive dejavnike tveganja. Glede na način delovanja in možnosti vpliva nanje lahko dejavnike tveganja razdelimo v tri skupine (preglednica 1):

- vedenjske dejavnike tveganja, ti so posledica načina življenja in družbenih vplivov, in jih je mogoče odpraviti s spremembo življenjskega sloga;
- fiziološke dejavnike tveganja, ki izhajajo iz določenih bolezenskih stanj. Na te dejavnike lahko vplivamo le do določene mere;
- osebne dejavnike tveganja, ki so pogojeni z dednostjo in drugimi biološkimi tveganji. Na te dejavnike ne moremo vplivati.

Več dejavnikov tveganja kot ima posameznik, višja je pri njem verjetnost za razvoj ateroskleroze in posledično srčnožilnega dogodka.

*Preglednica 1 – Dejavniki tveganja za nastanek in napredovanje ateroskleroze*

Spremenljivi DT		Nespremenljivi DT
Vedenjski DT (življenjski slog)	Fiziološki DT (biokemični, presnovni)	Osebni DT
<ul style="list-style-type: none"> <li>- nezdrava prehrana, bogata z nasičenimi maščobami, holesterolom in kalorijami</li> <li>- kajenje</li> <li>- čezmerno uživanje alkohola</li> <li>- telesna neaktivnost</li> <li>- stres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hipertenzija</li> <li>- hiperlipidemije (povišan SH in LDL holesterol, trigliceridi ali znižan HDL holesterol)</li> <li>- sladkorna bolezen tipa 2</li> <li>- debelost</li> <li>- povišan CRP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- moški spol</li> <li>- starost (&gt; 45 pri moških, &gt; 55 let pri ženskah)</li> <li>- družinska anamneza prezgodnje koronarne bolezni</li> <li>- osebna anamneza koronarne bolezni</li> </ul>

---

DT = dejavnik tveganja

Med dejavnike tveganja štejemo:

#### Starost

Pogostost bolezni, ki so pogojene z aterosklerozo, narašča s starostjo. To je predvsem posledica kronične narave ateroskleroze, ki potrebuje določen čas za razvoj.

#### Spol

Ženske do menopavze so manj ogrožene kot moški enake starosti. Po menopavzi (po 55. letu) se smrtnost pri obeh spolih skoraj izenači, ogroženost žensk pa se podvoji. Razlog za manjše tveganje pri ženskah je varovalno delovanje estrogenov. Ti namreč zavirajo množitev celic GMC v intimi arterij ter vplivajo na sestavo in koncentracijo lipoproteinov.

#### Zvišan krvni tlak

Zvišanje sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka je pomemben dejavnik tveganja za vse aterosklerotične bolezni, zlasti za razvoj ateroskleroze možganskih žil in posledične možganske kapi. Tveganje se povečuje ob vsakem porastu krvnega tlaka in je že pri mejnih

vrednostih do 5-krat višje kot pri osebah z normalnim tlakom. Zniževanje krvnega tlaka je še posebej pomembno pri osebah, ki imajo sočasno zvišan holesterol ali prisotne druge dejavnike tveganja.

### Hiperlipidemija

Hiperlipidemija je bolezen, pri kateri pride do zvišane koncentracije ene oziroma večih lipidnih frakcij v plazmi. Predvsem povišane vrednosti SH in LDL holesterola predstavljajo velik dejavnik tveganja za napredovanje procesa ateroskleroze. Vrednosti SH med 5,1 mmol/l in 6,5 mmol/l so linearno povezana s koronarno boleznijo srca, medtem ko pri osebah s SH nad 6,5 mmol/l, se tveganje zelo poveča. Znižanje vrednosti SH in LDL holesterola je pomembno tako pri bolnikih z že izraženo koronarno boleznijo srca kot tudi pri bolnikih, ki še nimajo izražene. Znano je namreč, da znižanje koncentracije LDL holesterola za 1 %, zmanjša pojavnost srčnožilnih zapletov za 2 %. Zadnje čase se pri preprečevanju srčnožilnih bolezni vse bolj upošteva ugoden vpliv povišanih vrednosti HDL holesterola. HDL holesterol namreč odstranja neesteficiran holesterol prek endotelija v plazmo, od koder se nato odstrani v jetra.

### Kajenje

Kajenje je neodvisni dejavnik tveganja za aterosklerozo. Tveganje se zelo poveča že pri kajenju 1 do 4 cigaret na dan, povečuje pa se s številom pokajenih cigaret dnevno ter s trajanjem kajenja. Kajenje je odstranljiv dejavnik tveganja, zato s prenehanjem kajenja tveganje postopoma izgine.

### Sladkorna bolezen

Sladkorna bolezen neodvisno podvaja tveganja za srčnožilne dogodke, čeprav jo pogosto spremljajo drugi dejavniki, kot so povišan holesterol, zvišan krvni tlak, debelost. Po veljavnih smernicah so bolniki s sladkorno boleznijo opredeljeni kot bolniki z visokim tveganjem za srčnožilne bolezni.

### Družinska anamneza prezgodnje bolezni

Genetske predispozicije so lahko vzrok visoke koncentracije holesterola v plazmi, kljub zmernemu oziroma minimalnemu vnosu. Podobno so lahko vzrok tudi pri drugih dejavnikih tveganja, kot sta debelost in sladkorna bolezen. Oseba, pri kateri je prisotna



družinska anamneza prezgodnje bolezni, je od dvakrat do petkrat bolj ogrožena za srčnožilne bolezni.

#### Telesna nedejavnost

Redna telesna vadba zmanjšuje umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni. Ugodno namreč vpliva na druge dejavnike tveganja – zvišuje vrednost HDL holesterola, znižuje vrednost trigliceridov in telesno težo, normalizira zvišan krvni tlak in povečuje toleranco za glukozo.

#### Debelost

Debeli ljudje pogosteje zbolevajo za srčnožilnimi dogodki. Debelost je namreč pogosto povezana z drugimi dejavniki tveganja - zvišan krvni tlak, sladkorna bolezen in nizka raven HDL holesterola).

Med dejavnike tveganja, ki so morebiti povezani s srčnožilnimi dogodki lahko štejemo tudi povišane vrednosti biomarkerjev, kot so C-reaktivni protein (CRP), homocistin, trombogeni dejavniki, adiponektin. Te vrednosti bi lahko uporabili kot nadomestne kazalce pri ocenjevanju tveganja za srčnožilne dogodke. Tako so pri bolnikih, ki so doživeli miokardni infarkt, ugotovili zvišane vrednosti CRP, ki je visokospecifični označevalec vnetja. CRP bi lahko bil opozorilni dejavnik tveganja za pojav možganske kapi ali koronarnega dogodka, saj so njegove vrednosti zvišane tudi do leto dni pred pojavom možganske kapi. Kljub temu še ni čisto raziskano, ali bi z zmanjšanjem CRP pomembno zmanjšali pojavljanje srčnožilnih dogodkov. Zvišana vrednost CRP je namreč precej povezana s prisotnostjo drugih dejavnikov tveganja za aterosklerozo. (4, 5)

Vendar modeli in tabele za ocenjevanje srčnožilne ogroženosti zaenkrat temeljijo predvsem na vrednostih serumskih lipidov – SH, LDL in HDL holesterola ter na vrednostih krvnega tlaka (glej poglavje 1.2.2) (1, 2, 3, 6).

### 1.1.3. Srčnožilne bolezni

Svetovna zdravstvena organizacija uporablja pri proučevanju epidemiologije srčnožilnih bolezni klasifikacijski sistem ICD/MKB (International Classification of

Diseases/Mednarodna klasifikacija bolezni). Po trenutno veljavni verziji ICD-10 med srčnožilne bolezni spadajo revmatska bolezen srca, hipertenzija, koronarna (ishemična) bolezen srca, bolezni pljučne cirkulacije, cerebrovaskularna bolezen, bolezni arterij, arteriol in kapilar, venske bolezni in druge srčnožilne bolezni (7).

#### 1.1.3.1. Ishemična (koronarna) bolezen srca

O ishemični bolezni srca govorimo, ko gre za motnjo v preskrbi srčne mišice s kisikom, bodisi v mirovanju bodisi ob naporu. Osnova bolezenskega dogajanja pri ishemični bolezni srca je običajno ateroskleroza, ki privede do zoženja ali do popolne zapore ene ali več koronarnih arterij. Takšni vrsti ishemične bolezni srca pravimo koronarna bolezen srca. Mnogo redkejši so drugi vzroki, kot sta na primer vnetje ali embolija.

Razdelitev ishemične bolezni srca v posamezne entetite je težavna zaradi prehajanja ene klinične oblike v drugo ali pogoste kombinacije simptomov pri enem bolniku. Po mednarodni klasifikaciji ICD-10 med koronarne bolezni srca štejemo nestabilno in stabilno angino pectoris, akutni in ponovni miokardni infarkt, zaplete po miokardnem infarktu in druge koronarne bolezni srca. Z vidika spoznavanja in zdravljenja, predvsem pa z namenom napovedovanja poteka bolezni in nevarnosti nastanka morebitnih usodnih zapletov, razlikujemo tri pojavne oblike koronarne bolezni srca: kronično stabilno angino pectoris, akutni koronarni sindrom in posebne oblike ishemične bolezni. V primerih, ko koronarna bolezen srca poteka brez simptomov, govorimo o nemi ishemiji.

#### Kronična angina pectoris

Bolezenska osnova kronične angine pectoris je stabilna aterosklerotična leha, ki je prekrita s čvrsto in debelo vezivno kapo. Aterosklerotična leha zoži svetlino koronarne arterije. Če se zožitev koronarnih arterij poveča na 75 %, pride do ishemije srčne mišice pri telesnem naporu, medtem kot zožitev nad 90 % povzroči ishemijo že med mirovanjem. Za kronično angino pectoris so značilna predvsem predvidljiva pojavljanja simptomov pri podobnem ishemičnem pragu. Največkrat jo izzove fizični napor ali psihični stres, ki zaradi pospešenega in ojačenega delovanja srca poveča potrebo srčne mišice po kisiku, ustrezno povečanje preskrbe z njim pa zaradi žilnih sprememb in zmanjšanega dotoka krvi ni mogoče.

Pri zdravljenju kronične angine pectoris uporabljamo predvsem zdravila, ki lajšajo in preprečujejo (nitrati, blokatorji receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov) epizode miokardne ishemije, hkrati pa skušamo zaustaviti napredovanje ateroskleroze in preprečiti njene zaplete.

### Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom nastane zaradi zapleta na nestabilni oziroma aterosklerotični lehi. Le ta zna biti pred pojavom simptomatike sorazmerno nepomembna. Kadar pa se njena tanka vezivna kapa raztrga, pride do značilne tromboze, ki pomembno zoži ali popolnoma zapre svetlino koronarne arterije. Tako pri akutnem koronarnem sindromu razlikujemo tri pojavne oblike: nestabilno angino pectoris, akutni miokardni infarkt, nenadno srčno smrt (z uspešnim ali neuspešnim oživljanjem). Pri miokardnem infarktu je za razliko od nestabilne angine pectoris zapora koronark popolnejša in trajanje ishemije daljše. Zato pride do odmrtja dela srčne mišice. Pri akutnem koronarnem sindromu je pomembno prepoznavanje in hitro ukrepanje. Zdravljenje poteka s takojšnjim raztapljanjem strdka, perkutano koronarno intervencijo (PCI) in poznejšo vstavitvijo žilne opornice. Po odpustitvi domov mora bolnik vse življenje jemati antitrombotična in antikoagulatna zdravila, blokatorje receptorjev beta, ACE zaviralce in če ima povišan holesterol, tudi statine.

### Posebne oblike ishemične bolezni

Med posebne oblike ishemične srčne bolezni uvrščamo angino pectoris z angiografsko normalnimi koronarnimi arterijami, ishemično kardiomiopatijo, ishemične motnje srčnega ritma in ishemično srčno bolezen brez koronarne ateroskleroze.

#### 1.1.3.2. Cerebrovaskularna bolezen

Med najpogostejše cerebrovaskularne bolezni štejemo aterotrombotično možgansko kap, cerebralno embolijo, možganske krvavitve ter druge bolezni (koagulopatije, vaskulopatije, migrene, venozne okluzije). Čeprav po mednarodni klasifikaciji ne spada med bolezni

obtočil, pogosto predstavljamo tranzitorno ishemično atako (TIA) kot cerebrovaskularno bolezen.

## Možganska kap

Možganska kap je posledica delne ali popolne zapore ene od možganskih arterij. Zapora je lahko posledica tromboze (strdek je nastal na mestu) ali embolije (strdek je nastal na drugem mestu, od koder ga je krvni tok odnesel do zoženja, kjer je povzročil zaporo). Znaki nastopijo nenadoma in so odvisni od mesta zapore možganske žile ter velikosti prizadetega možganskega predela. Pri možganski kapi lahko pride do delne ali popolne ohromitve polovice telesa. Zdravljenje možganske kapi pogosto ni uspešno, zato je večji del usmerjeno v primarno preventivo.

## Tranzitorna ishemična ataka (TIA)

Gre za prehodni možganski ishemični napad, bolezenski znaki naj bi izginili v 24 urah po nastanku. Pokaže so kot kratkotrajen napad ohromelosti, mravljinčenja po polovici telesa, motenj govora ali vida. TIA je pogosto znanilec možganske kapi, zato so bolniki, ki so doživeli tak napad, velikokrat zdravljeni z antiagregacijsko in antikoagulantno terapijo.

### 1.1.3.3. Bolezni perifernih arterij in venske bolezni

Tudi periferne arterije najpogosteje prizadene ateroskleroza. Ateromi nastanejo navadno v arterijah nog, posledica pa je postopno slabšanje prekrvavitve ustreznega področja. Pri mišičnem naporu se lahko v mišicah zaradi povečanih potreb pojavi zelo močna, nenadna, ostra bolečina, ki po počitku preneha. Ta znak imenujemo intermitentna klavdikacija (občasno šepanje). Nezdravljena bolezen lahko vodi v gangreno (odmrtje), ki se navadno začne pri prstih in se širi navzgor.

Med najpomembnejše venske bolezni štejemo vensko trombozo, ki je popolna ali delna zamašitev vene s krvnim strdkom. Strdki po navadi nastanejo na mestih, kjer je poškodovana žila ali kjer je tok krvi upočasnen ali oviran. Strdek v žilni svetlini nastane, če se poruši ravnotežje med aktiviranimi faktorji strjevanja krvi in njihovimi zaviralci.

Nastanek strdka dodatno pospešuje še poškodba endotelija ali odsoten in upočasnen tok krvi. Tako venska tromboza najpogosteje prizadene venski sistem nog. Najpomembnejši zaplet venske tromboze je pljučna embolija (1, 2, 3).

#### 1.1.3.4. Epidemiologija srčnožilnih dogodkov

V razvitih deželah so srčnožilne bolezni najpogostejši vzrok obolevanja in umiranja. Zelo pogosto je mogoče pri prebivalcih iz razvitega sveta najti določeno stopnjo ateroskleroze na koronarnem žilju že pri 40. letu starosti. Srčnožilne bolezni so še posebno pomemben vzrok smrti pri moških srednjih let. Tretjina moških v starosti od 54 do 64 let in desetina žensk te starosti umirata zaradi srčnožilnih bolezni (8).

V Sloveniji so srčnožilne bolezni osnovni vzrok smrti vsaj pri 40 % umrlih. Srčnožilne bolezni so tako leta 1996 predstavljale 42,4 %, leta 2005 pa 40,6 % osnovnih vzrokov smrti. Standardizirana stopnja umrljivosti je bila leta 2005 za srčnožilne dogodke 3,83 smrti na 1000 prebivalcev. Največji delež so prispevale koronarna bolezen, cerebrovaskularne bolezni in druge srčnožilne bolezni. Med vzroki smrti zaradi koronarne bolezni je približno polovica akutnih miokardnih infarktov in polovica kroničnih ishemičnih bolezni srca. Koronarna bolezen je hkrati tudi eden izmed najpogostejših vzrokov prezgodnjih bolezni v Sloveniji. Srčnožilne bolezni so prav tako vodilni vzrok pri številu hospitalizacij. Leta 2005 je bilo tako v Sloveniji 38.416 bolnišničnih obravnjav zaradi srčnožilnih bolezni. Glavna vzroka sta bila srčno popuščanje in akutni miokardni infarkt (9).

Poleg podatkov o umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnožilnih bolezni so za Slovenijo znani tudi precej zaskrbljujoči podatki o razširjenosti dejavnikov tveganja za nastanek in napredovanje ateroskleroze. Iz podatkov raziskav CINDI, ki so bile opravljene leta 1990 in 1996 lahko povzamemo, da je med odraslimi slovenskimi prebivalci razširjenost nekaterih poglavitnih znanih dejavnikov tveganja velika. Leta 1996 je raziskava CINDI ugotovila, da so pri več kot 40 % odraslih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka nad priporočenimi vrednostmi, več kot 50 % bolnikov ima neustrezne vrednosti krvnega sladkorja, pri skoraj dveh tretjinah pa so ugotovili določeno vrsto motene presnove maščob (dislipidemije). Raziskava iz leta 2004 o nekaterih tveganih vedenjih, povezanih z zdravjem je pokazala,

da je med odraslimi prebivalci Slovenije v starostnem obdobju med 25 in 64 leti prevalenca hipertenzije 18,8 %, kajenja 23,7 %, sladkorne bolezni 4,3 %, debelosti 15,0 % ter nezadostne telesne dejavnosti 16,0 % (10).

## 1.2. Ocenjevanje srčnožilne ogroženosti

### 1.2.1. Pomen ocenjevanja srčnožilne ogroženosti

Novejše smernice preventive srčnožilne bolezni dajejo prednost ocenjevanju celotne srčnožilne ogroženosti pred oceno posameznega dejavnika tveganja, predvsem kajenja, arterijske hipertenzije in zvišane vrednosti holesterola (11). V klinični praksi imamo pogosto opravka s celotnim človekom, ne zgolj z enim od vidikov njegove ogroženosti. Skupek sočasno prisotnih dejavnikov tveganja ima lahko multiplikativen učinek. Tako je posameznik z več, čeprav zmernimi dejavniki tveganja, bistveno bolj ogrožen za pojav srčnožilnih bolezni, kot posameznik s samo enim visoko izraženim dejavnikom tveganja.

Pri celokupni oziroma globalni ogroženosti poskusimo upoštevati učinek čim večjega števila dejavnikov tveganja. Celokupno ogroženost je primerno uporabiti pri identifikaciji bolnikov, ki potrebujejo hitro in agresivno zmanjšanje dejavnikov tveganja. Večina takih bolnikov bo najverjetneje potrebovala farmakološko zdravljenje. Pomemben je tudi pojem relativne ogroženosti skupine z majhnim tveganjem. Gre za razmerje med incidenco bolezni v populaciji, ki je izpostavljena določenemu dejavniku tveganja, in tisto pri ljudeh, ki takemu vplivu niso izpostavljeni. Relativna ogroženost predvsem odseva dolgoročni vpliv dejavnika tveganja (6). Pomembno je vedeti, da se poveča tveganje za srčnožilni dogodek v prihodnosti, ko je posamezen dejavnik tveganja dolgo nezdravljen.

Ocena srčnožilne ogroženosti je v preventivi pomembna zaradi potrebe po identifikaciji zelo ogroženih oseb, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje, motivacijo posameznika za spremembo življenjskega sloga in večje sodelovanja bolnika pri zdravljenju (6).

### 1.2.2. Modeli in tabele za ocenjevanje koronarne in srčnožilne ogroženosti

Obstajajo številni modeli in metode za ocenjevanje srčnožilne ali koronarne ogroženosti (12, 13). Med najpogosteje uporabljene sodita modela Framingham Heart Study (FHS) (14) in Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (15), med bolj znane pa še modela Dundee (16) in PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) (17). Vsi ti modeli so izdelani na lastnih populacijah in z lastnim sistemom enačb. Večinoma modeli temeljijo

na osmih dejavnikih tveganja, to so starost, spol, sistolični oziroma diastolični krvni tlak, vrednost SH in HDL holesterola oziroma njunega razmerja, kajenje, sladkorna bolezen in hipertrofija levega ventrikla. V izogib zapletenemu računanju so modele poenostavili in naredili tabele za ocenjevanje ogroženosti v klinični praksi, ki zelo olajšujejo delo zdravnikov pri ocenjevanju bolnikovega tveganja. Lastnosti modelov so predstavljene v preglednici 2 in podrobneje opisane v nadaljevanju.

#### 1.2.2.1. Model FHS

Študija *Framingham Heart Study* je največja epidemiološka raziskava o vzrokih in vplivih posameznih dejavnikov tveganja za nastanek srčnožilnih bolezni. Raziskava se je začela leta 1948 in poteka še danes (18). FHS tabele in modeli so najpogosteje uporabljeni modeli za napovedovanje srčnožilnih dogodkov. Raziskovalci so naprej razvili model za ocenjevanje in napovedovanje koronarnih dogodkov (19), ki so ga pozneje razširili še na posamezne srčnožilne dogodke (preglednica 3) (14, 20) in sekundarne koronarne dogodke (21). Za izdelavo modela in tabel so zajeli populacijo 5573 bolnikov med 30. in 74. letom starosti, ki so bili zajeti v osnovni FHS študiji in njeni nadaljevalni študiji. Osnovne meritve v študiji so potekale med letoma 1968 in 1975, preiskovalci pa so sledili bolnikom še 12 let po končani osnovni študiji. V študijo so bili vključeni vsi bolniki, ki so bili stari od 30 do 74 let, katerih podatki za dejavnike tveganja so bili dostopni, ter niso imeli srčnožilne bolezni – možganske kapi, tranzitorne ishemične atake, koronarne bolezni, miokardnega infarkta, kongestivnega srčnega popuščanja ali intermitentne klavdacije.

Pri ocenjevanju tveganja z modelom FHS ni razlike med upoštevanjem sistoličnega oziroma diastoličnega tlaka kot dejavnika tveganja, vendar vseeno preiskovalci priporočajo uporabo sistoličnega krvnega tlaka, kadarkoli podatki to dopuščajo. Pri ravni holesterola v serumu se je pokazalo, da je napovedovanje z uporabo razmerja med SH in HDL holesterolom boljše, kot samo s SH.



*Preglednica 2 – Lastnosti modelov FHS, SCORE, PROCAM in Dundee za ocenjevanje srčnožilnega tveganja*

	FHS	SCORE	PROCAM	Dundee
Zajeta populacija v modelu	5573 bolnikov med 30. in 74. letom starosti	več kot 215.000 bolnikov iz 12 evropskih študij	5389 moških med 35. in 65. letom starosti	5203 moških med 40. in 59 letom starosti
Leto zajetja	1968-1975	1967-1991	1979	1971-1973
Območje napovedovanja	30-74 let moški in ženske	40-65 let moški in ženske	40-65 let moški	35-64 moški in ženske
Izidi	srčnožilni dogodki (preglednica 3)	usodni srčnožilni dogodek	neusodni ali usodni miokardni infarkt	miokardni infarkt ali koronarna smrt
<b>Dejavniki tveganja</b>				
SH	da	da	ne (vključen je LDL holesterol)	da
HDL holesterol	da	da (v nekaterih tabelah)	da	ne
Krvi tlak	sistolčni ali diastolični	sistolčni	sistolčni	sistolčni
Družinska anamneza prezgodnjega koronarnega dogodka	ne	ne	prisotnost miokardnega infarkta	ne
Sladkorna bolezen	da	ne	da	ne
Kajenje	da	da	da	da – število cigaret na dan, ločevanje med nekadilci in nekdanjimi kadilci
Drugi dejavniki tveganja	LVH	ne	serumska vrednost trigliceridov	ne

*Preglednica 3 – Definicije izidov srčnožilnih bolezni, ki jih lahko napovedujemo z modelom FHS*

Napovedan izid z modelom FHS	Definicija izida
miokardni infarkt	miokardni infarkt, vključno s tihim in neprepoznanim miokardnim infarktom
koronarni dogodek/bolezen	miokardni infarkt koronarna smrt stabilna in nestabilna angina pectoris srčno popuščanje
koronarna smrt	nenadna koronarna smrt nemenadna koronarna smrt
možganska kap	možganska kap s tranzitorno ishemično atako
srčnožilni dogodek/bolezen	koronarna bolezen/dogodek možganska kap s tranzitorno ishemično atako periferne žilne bolezni kongestivno srčno popuščanje
srčnožilna smrt	usodni srčnožilni dogodek/bolezen

Največja pomanjkljivost modela FHS je predvsem slaba prenosljivost na druge populacije, saj je bil izdelan na vzorcu belcev srednje starosti. Za uporabo na lokalni ravni je treba model nekoliko prilagoditi z lokalnimi podatki. Model FHS izraža močno nagnjenost k obsežnemu in doslednemu predpisovanju zdravil za zniževanje holesterola in krvnega tlaka, saj precenjuje ogroženost pri populacijah z nizkim tveganjem za srčnožilne dogodke.

Tabele, ki temelji na modelu FHS, se razlikujejo predvsem v razredih ogroženosti bolnika, določitvi meje visoke ogroženosti in dobi napovedovanja. Tabele so narejene ločeno za moške in ženske, kadilce in nekadilce, ob prisotnosti sladkorne bolezni. Lastnosti nekaterih tabel za ocenjevanje koronarne ali srčnožilne ogroženosti so predstavljene v preglednici 4.

Tabele Britanskega kardiološkega združenja (22), evropske tabele (23) in tabele, ki jih uporabljajo v Novi Zelandiji (24), imajo podobno obliko in sestavo, le da je v britanskih tabelah namesto mreže barvnih kvadratov uporabljen graf, ki prikazuje koronarno

ogroženost. Medtem ko vse druge tabele napovedujejo za obdobje 10 let, so tabele iz Nove Zelandije edine, ki napovedujejo srčnožilne dogodke za 5 let. Z novozelandskimi tabelami lahko z upoštevanjem sistoličnega krvnega tlaka in razmerja med SH in HDL holesterolom bolnika uvrstimo v šest različnih razredov ogroženosti – ogroženost manjša od 2,5 %, med 2,5 % in 5 %, med 5 % in 10 %, med 10 % in 15 %, med 15 % in 20 % ter ogroženost, višja od 20 %. Osnovne tabele so narejene za osebe med 40. in 70. letom starosti pozneje so jih razširili še na osebe med 30. in 40. letom starosti ter dodali še tri dodatne razrede ogroženosti med 20 % in 25 %, med 25 % in 30 % ter ogroženost, višja od 30 % (25). Pri tabelah Britanskega kardiološkega združenja je tveganje za koronarni dogodek razdeljeno na tri območja: manj kot 15 %, med 15 % in 30 % ter tveganje, višje od 30 % (22). Evropske tabele pa imajo razrede tveganja manj: od 5 %, med 5 % in 10 %, med 10 % in 20 %, med 20 % in 40 % ter nad 40 % v 10 letih. Pri evropskih tabelah je razmerje med SH in HDL nadomeščeno z vrednostjo SH holesterola, pri tem pa je vrednost HDL predpostavljena na 1,0 mmol/l za moške in 1,1 mmol/l za ženske. Evropske tabele so v rabi tudi v Sloveniji.

Osnovne sheffieldske tabele (26) imajo drugačno zasnovo. Navajajo vrednost serumskega nivoja SH, pri katerem je za bolnika pri različnih kombinacijah sočasnih dejavnikov tveganja tveganje za koronarne dogodke višje od 30 % v naslednjih 10 letih. V teh tabelah ni upoštevan vpliv HDL holesterola, pri postavljanju tabel so preiskovalci predpostavili vrednost HDL holesterola 1,15 mmol/l za moške in 1,4 mmol/l za ženske. V pozneje spremenjenih sheffieldskih tabelah (27) so dodali vpliv HDL holesterola. Tako tabele pokažejo razmerje med SH in HDL holesterolom, nad katerim ima bolnik ob sočasno prisotnih dejavnikih tveganja letno ogroženostjo za koronarni dogodek višjo od 1,5 % oziroma 3,0 %.

*Preglednica 4 – Lastnosti tabel za ocenjevanje srčnožilne ogroženosti, ki temeljijo na modelu FHS*

Tabele	Območje napovedovanja (v letih)	Doba napovedovanja	Opredelitev visoke ogroženosti	Dejavniki tveganja
Sheffieldske tabele	moški 30-70 let ženske 35-70 let (dveletni interval)	10 let	ogroženost za koronarne dogodke > 30 % v 10 letih	- starost, spol, SH - prisotnost kajenja (da/ne), hipertenzije (da/ne), sladkorne bolezni (da/ne), LVH (da/ne)
Spremenjene sheffieldske tabele	moški 26 -70 let ženske 34 -70 let (dvoletni interval)	10 let	letna ogroženost za koronarni dogodek > 1,5 %	- starost, spol, razmerje SH in HDL holesterola - prisotnost kajenja (da/ne), hipertenzije (da/ne), sladkorne bolezni (da/ne), LVH (da/ne),
Tabele Britanskega kardiološkega združenja	34-74 let (desetletni interval)	10 let	ogroženost za koronarni dogodek > 15 % v 10 letih	- starost, spol, vrednost sistoličnega krvnega tlaka (110-210mmHg), razmerje SH in HDL holesterola - prisotnost kajenja (da/ne), sladkorne bolezni (da/ne), LVH (da/ne)
Novozelandske tabele	40-70 let (desetletni interval)  Razširjene tabele: 30-70 let	5 let	ogroženost za srčnožilne dogodke > 15 % v 5 letih	- starost, spol, vrednost SH, vrednost sistoličnega krvnega tlaka (120-180 mmHg) - prisotnost kajenja (da/ne), sladkorne bolezni (da/ne), LVH (da/ne)
Evropske tabele SCORE	40-70 let (desetletni interval)	10 let	ogroženost za srčnožilne dogodke > 20 % v 10 letih	- starost, spol, vrednost SH, vrednost sistoličnega krvnega tlaka (120-180 mmHg) - prisotnost kajenja (da/ne), sladkorne bolezni (da/ne), LVH (da/ne)

### 1.2.2.2. Modeli SCORE

Druga verzija evropskih tabel SCORE (23) je temeljila na modelu FHS. Poleg že omenjenih slabosti modela FHS, slabe prenosljivosti na evropsko populacijo in težav pri uporabi lokalnih podatkov, je vprašljiva tudi definicija srčnožilnih kliničnih izidov, ki jih uporablja ta model. Največja razlika se pojavi predvsem pri angini pektoris, ki ima široko paleto diferencialno diagnostičnih možnosti. Našteti razlogi so vodili do tretje verzije evropskih tabel SCORE (15), ki temeljijo na lastnih epidemioloških podatkih. V pripravo modela in tabel je bilo vključenih 215.000 oseb iz študij v 12 evropskih državah - Finska, Rusija, Norveška, Velika Britanija, Škotska, Danska, Švedska, Belgija, Nemčija, Italija, Francija in Španija. Ravno veliko in reprezentativna podatkovna baza evropskih podatkov, ki so jo uporabili pri konstrukciji, naj bi bila glavna prednost tabel. Model SCORE omogoča razvoj in vključevanje podatkov za nove kohorte, formule v ozadju pa se lahko uporabijo glede na lokalno dostopne dejavnike tveganja.

Tabele in modeli tretje verzije SCORE (15) so izdelani ločeno za evropske populacije z nižjim tveganjem, predvsem populacije sredozemskih držav, in za populacije z višjim tveganjem, v katere so vključene druge evropske populacije (28). Razdelitev populacij v skupini z nižjim in visokim tveganjem je bila narejena na podlagi epidemioloških podatkov o srčnožilni umrljivosti. Modeli in tabele SCORE so izdelane za moške in ženske posebej, ocenjujejo pa ogroženost na podlagi SH oziroma razmerja med SH in HDL holesterolom.

Tveganje za usodne srčnožilne dogodke je računano iz dveh ločenih tveganj, in sicer tveganja za usodne koronarne dogodke in tveganja za usodne nekoronarne dogodke, ki sta medsebojno združljivi. Z napovedovanjem celokupne srčnožilne ogroženosti so preiskovalci bolj poudarili posledice srčnožilne bolezni, saj nekoronarni dogodki v populacijah z nižjim tveganjem predstavljajo velik delež srčnožilnih bolezni. Njihova glavna pomanjkljivost je, da je mogoče z njimi oceniti le tveganje, ali bomo v prihodnjih 10 letih zaradi srčnožilne bolezni doživeli usoden dogodek, ne pa, ali bomo za eno izmed oblik aterosklerotične bolezni tudi zboleli. Pri sodobnih načinih zdravljenja ateroskleroze zgolj preprečevanje usodnih dogodkov velikokrat ni več v ospredju zanimanja. Podrobnejša definicija usodnega srčnožilnega dogodka je v preglednici 5.

*Preglednica 5 – Definicija srčnožilnega dogodka v modelu SCORE*

Napovedan izid z modelom SCORE	Definicija izida
Usodni srčnožilni dogodek	Vzrok smrti (po kodah ICD-9) 401 – 405 bolezni hipertenzije 410 – 414 ishemična bolezen srca 426 – 429 druge oblike srčnih bolezni 430 – 438 cerebrovaskularne bolezni 440 – 443 ateroskleroza, anevrizma, periferne vaskularne bolezni Vključene so tudi 798.1 in 798.2 (nenadna smrt zaradi nepoznanega vzroka)  Iz navedenih vzrokov so izključeni 426.7, 429.0, 430.0, 432.1, 437.2, 437.4, 437.5

### 1.2.2.3. Model PROCAM

Projekt *PROCAM* (17) se je začel leta 1979 in od takrat zajel že več kot 40.000 bolnikov, starih med od 18 do 65 let. Pri bolnikih spremljajo pojavnost miokardnega infarkta, možganske kapi, žilne demence, raka in smrti. V analizo za izdelavo modela za ocenjevanje koronarne ogroženosti so zajeli 5389 moških v starosti med 35 in 65 leti, ki niso imeli predhodnega koronarnega dogodka, miokardnega infarkta, možganske kapi ali ishemične bolezni srca. Model napoveduje tveganje za glavni koronarni dogodek v obdobju 10 let. Glavni koronarni dogodek je definiran kot nenadna srčna smrt, usodni in neusodni miokardni infarkt. Prednost modela *PROCAM* je, da zraven SH in HDL holesterola kot dejavnike tveganja vsebuje tudi vrednost trigliceridov in LDL holesterola ter prisotnost družinske anamneze prezgodnjega koronarnega dogodka. Velika omejitev pa je dejstvo, da model napoveduje ogroženost le za moško populacijo. Pri tem je ogroženost za ženske ocenjena kot štirikrat manjša.

#### 1.2.2.4. Model Dundee

Model Dundee (18) je bil izdelan na podlagi podatkov 5203 moških v starosti med 40 in 59 let. Model poda tveganje za obdobje petih let za miokardni infarkt in koronarno smrt na podlagi vrednosti SH, sistoličnega krvnega tlaka in prisotnosti kajenja, ter nato bolnika glede na starost in spol uvrsti v lasten sistem štetja ogroženosti. Sistem podaja vrednosti med 1 (visoko tveganje, ukrepanje potrebno) in 100 (nizko tveganje, ukrepanje ni potrebno). Prednost modela Dundee je, da razlikuje med nekadilci in nekdanjimi kadilci, medtem ko pri kadilcih upošteva povprečno število pokajenih cigaret na dan.

### **1.3. Smernice za določanje globalne koronarne ogroženosti in zdravljenje hiperlipidemije v Sloveniji**

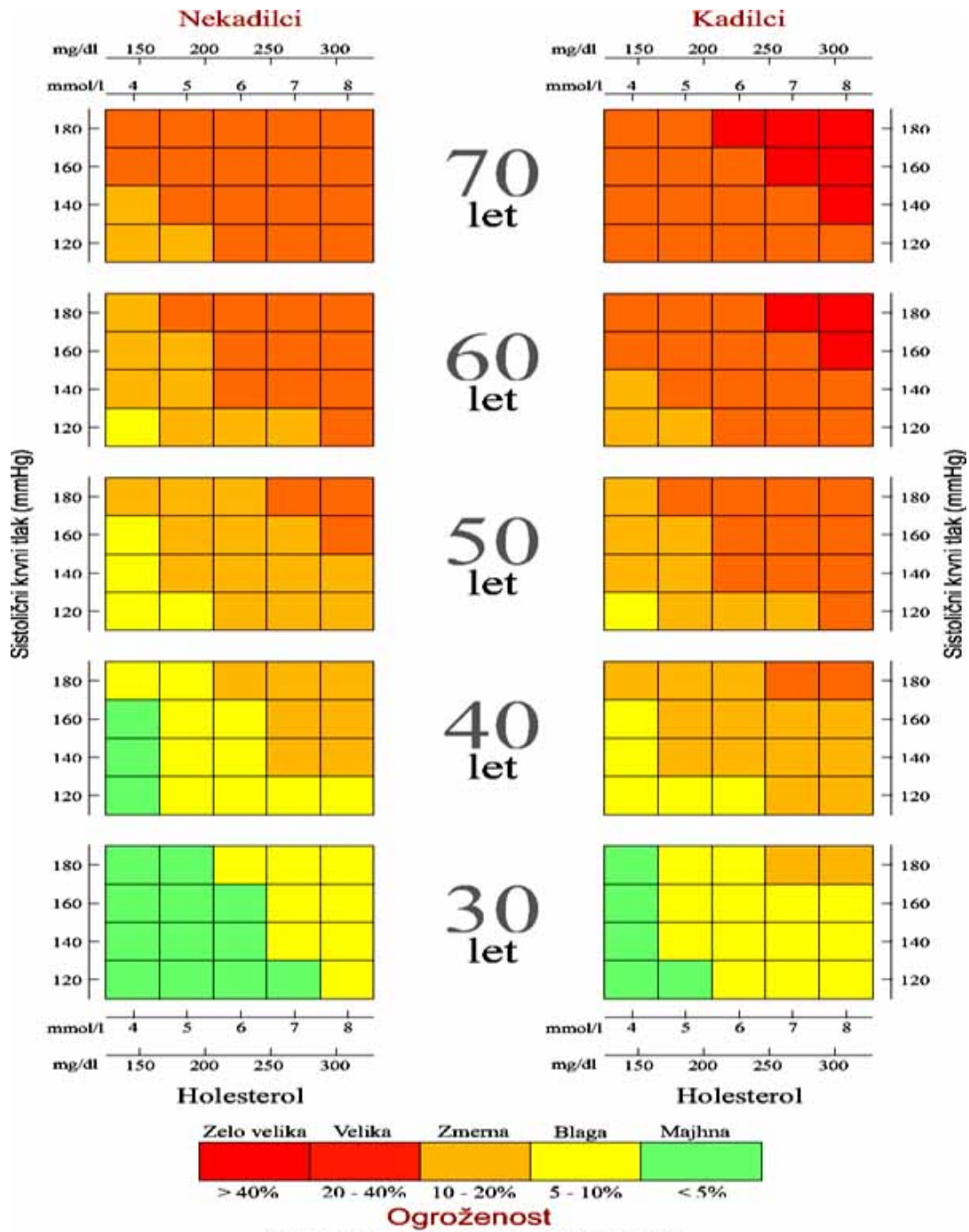
Slovenski forum za preventivo bolezni srca in ožilja je leta 2000 sprejel vsebino druge izdaje skupnih evropskih priporočil s področja srčnožilne medicine o preventivi koronarnih bolezni v klinični praksi (6). Globalno koronarno ogroženost oziroma verjetnost pojavljanja koronarnih dogodkov, predvsem neusodnega miokardnega infarkta, koronarne smrti in novo nastale angine pektoris, napovedujemo z barvnimi tabelami, ki temeljijo na modelu FHS. Tabele (slika 1 in 2) so pripomoček za spremljanje odločitve o tem, kako je treba pri bolniku ukrepati glede življenjskega sloga oziroma ali je treba uporabiti zdravila za zniževanje krvnega tlaka oziroma holesterola.

Za oceno bolnikove absolutne ogroženosti vedno uporabimo izhodiščno vrednost sistoličnega krvnega tlaka in prvo naključno vrednosti SH. Kadilski status je treba določiti na način, da se bo v opredelitvi zrcalila dolgotrajnejša izpostavljenost. Za oceno kadilskega statusa tako vedno vzamemo status kajenja znotraj zadnjih petih let. Bolnike, pri katerih je ocenjena absolutna ogroženost za koronarne dogodke v prihodnjih 10 letih višja od 20 %, opredelimo za visoko ogrožene. Za bolnike s sladkorno boleznijo posebnih tabel ne uporabljamo, saj velja, da so vse osebe s sladkorno boleznijo zelo ogrožene za aterosklerozo. Uporaba tabel za določanje ogroženosti ne pride v poštev pri bolnikih s koronarno boleznijo, pri družinski hiperholesterolemiji in drugih oblikah dednih displipidemij ter motenemu delovanju ledvic. Dejanska koronarna ogroženost je višja, kot jo pokažejo tabele pri osebah z družinsko anamnezo prezgodnje koronarne bolezni, osebah s hipetrigliceridemijo, ženskah s prezgodnjo menopavzo, osebah z moteno toleranco za glukozo ter bolnikih s sladkorno boleznijo (6).





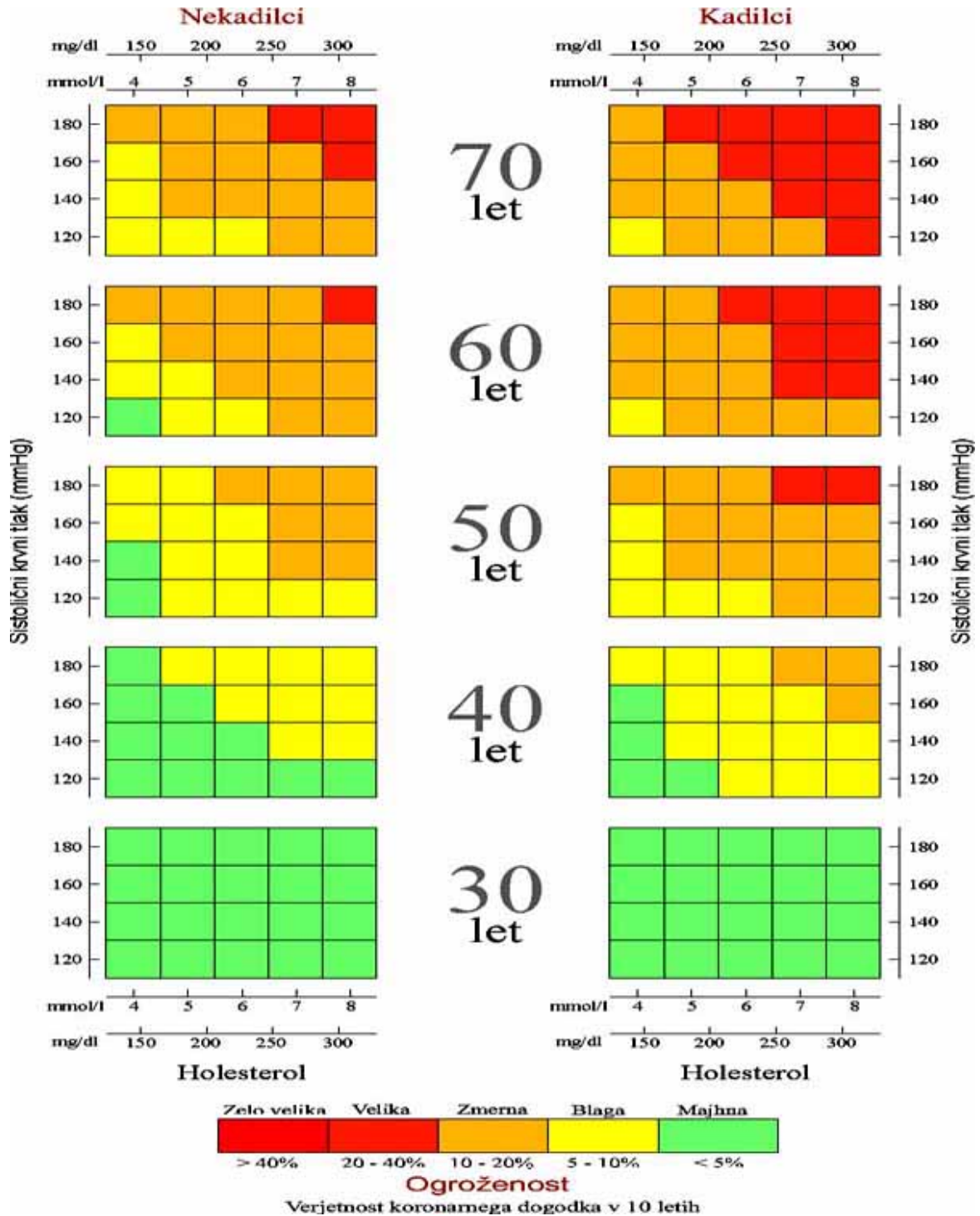
# MOŠKI, ogroženost s koronarno boleznijo



Slika 1 – Tabela za ugotavljanje koronarne ogroženosti v primarni preventivi za moške v Sloveniji

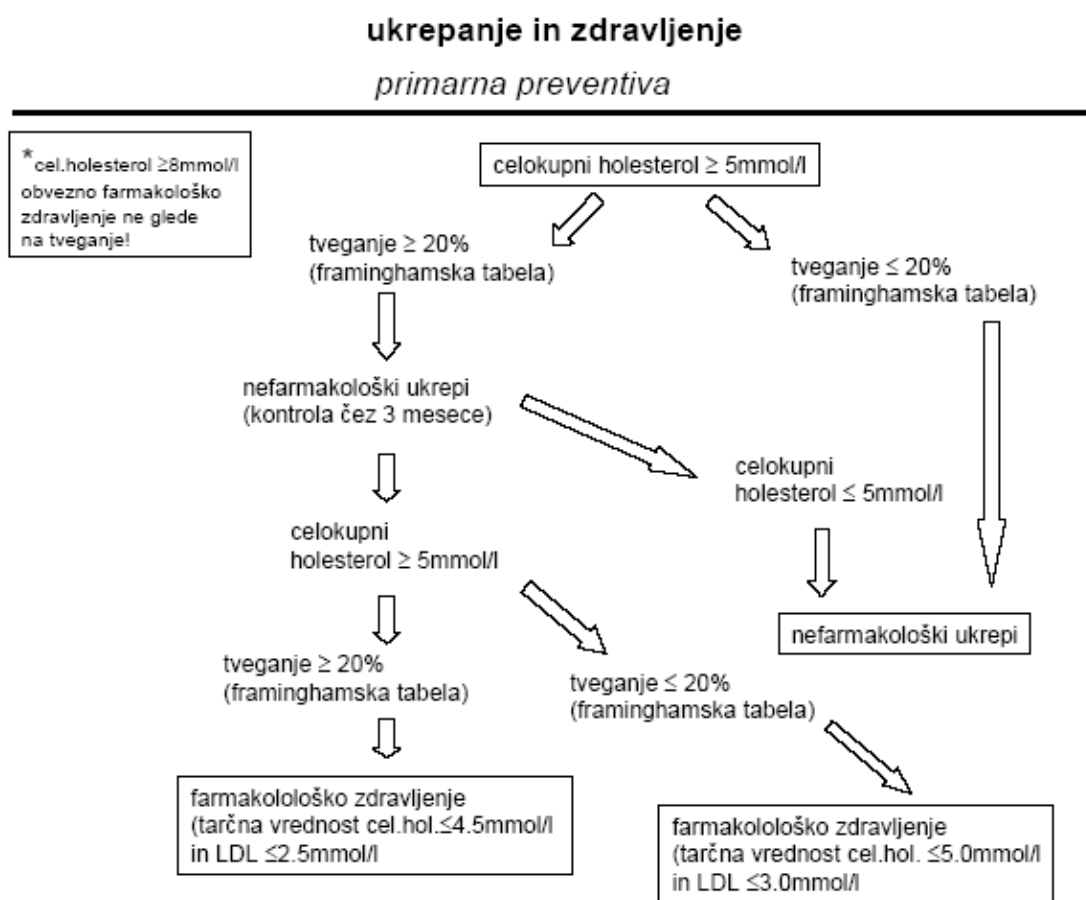


## ŽENSKE, ogroženost s koronarno boleznijo



Slika 2 – Tabela za ugotavljanje koronarne ogroženosti v primarni preventivi za ženske v Sloveniji

Slovenske smernice za zdravljenje hiperlipidemije (29) zdravijo skladno z zadnjimi evropskimi smernicami (30), se pa razlikujejo od evropskih po načinu ocenjevanja koronarne ogroženosti. V Sloveniji tako uporabljamo tabele na osnovi modela FHS. Način ocenjevanja ogroženosti smo podrobneje opisali v prejšnjem podpoglavju. Predpisovanje zdravil za nižanje vrednosti serumskega holesterola je upravičena, če je ogroženost bolnika višja kot 20 % v naslednjih 10 letih. Odločitev in potek zdravljenja v primarni preventivi sta prikazana na sliki 3 (29).



Slika 3 – Postopek ukrepanja in potek zdravljenja v primarni preventivi srčnožilnih bolezni v Sloveniji (29)

Zaželene vrednosti SH in LDL holesterola v primarni preventivi so  $\leq 5$  mmol/l oziroma  $\leq 3$  mmol/l. Bolniku, pri katerem je vrednost skupnega holesterola višja od 5 mmol/l, najprej ocenimo tveganje za koronarni dogodek. Če je tveganje ni visoko, bolniku priporočamo nefarmakološke ukrepe in ga spremljamo v najmanj petletnih intervalih. Če je tveganje visoko, za tri mesece priporočamo nefarmakološko zdravljenje in nato ponovimo pregled.

Farmakološko zdravljenje uvedemo, če ima bolnik še vedno vrednosti SH in LDL holesterola nad priporočenimi. Izjema ostajajo bolniki, pri katerih kljub znižanju vrednosti holesterola pod tarčne vrednosti ostaja visoko tveganje. Takrat uvedemo farmakološko zdravljenje z namenom doseči vrednosti SH manj od 4,5 mmol/l in LDL manj od 2,5 mmol/l (29).

Pri farmakološkem zdravljenju uporabljamo zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. Zdravila prve izbire so statini, sledijo jim adsorbenti žolčnih kislin, nikotinska kislina in njeni derivati, fibrati in druga zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov. Ko dosežemo ciljne vrednosti holesterola, zdravljenja z zdravili ne prekinjamo. Bolnike tudi ves čas zdravljenja spodbujamo, da se držijo zdravega načina življenja (29).

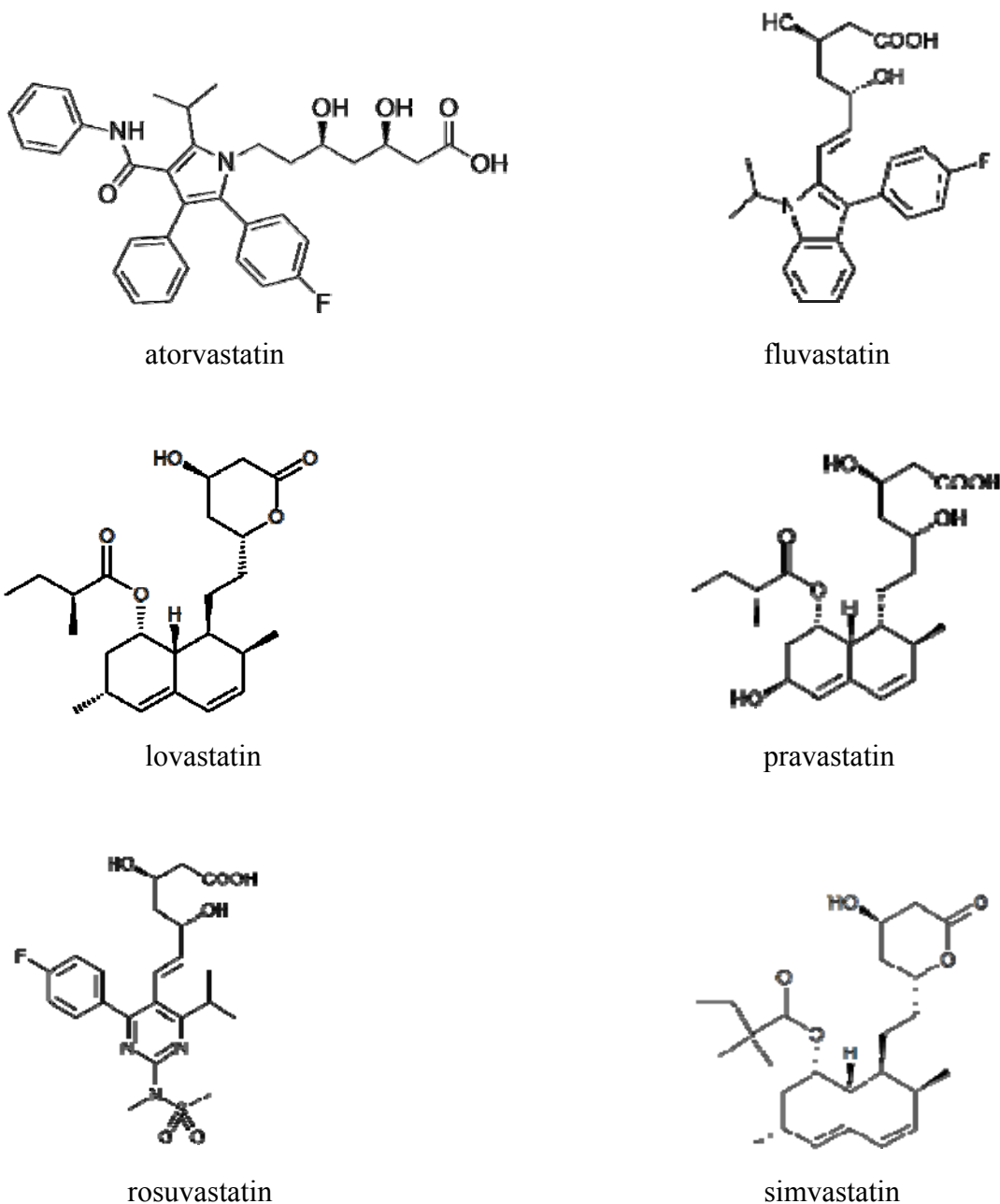
#### 1.4. Zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini)

V zadnjem desetletju so statini oziroma zaviralci 3-hidroksi-3-metilglutarilkoencima-A (HMG-CoA) reduktaze postali prva izbira pri zniževanju povišanih vrednosti serumskega holesterola in posledičnem preprečevanju srčnožilnih bolezni. (29). Statini (slika 4) predvsem učinkovito znižujejo vrednost LDL holesterola, hkrati pa znižujejo SH in zvišujejo HDL holesterol. Klinične študije potrjujejo učinkovitost statinov pri preprečevanju srčnožilnih dogodkov v primarni (31) in sekundarni preventivi (32, 33), ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo (34) in bolnikih s sočasno povišanima SH in krvnim tlakom (35).

Statini s svojo stransko verigo strukturno posnemajo HMG-CoA in tako kompetitivno zavirajo delovanje HMG-CoA reduktaze. Le-ta v jetih katalizira pretvorbo HMG-CoA do mevalonata (36, 37). Ta reakcija je ključnega pomena v biosintezi holesterola. S tem statini zmanjšujejo jetrno sintezo holesterola ter znatno znižajo znotrajcelično vrednosti sterolov. Posledično spodbudijo prepisovanje genov za nastanek receptorjev za LDL holesterol in tako povečajo privzem tako LDL in VLDL holesterola iz krvi v jetra. S tem se v krvi zmanjša koncentracija LDL holesterola (36, 37). Odvisno od jakosti statini znižajo vrednosti LDL holesterola od 20 do 55 %, SH med 15 in 40 % ter zvišajo vrednost HDL holesterola do 10 % (38, 39, 40). Kljub potrjeni učinkovitosti statinov pri preprečevanju koronarnih in srčnožilnih dogodkov obstajajo pomisleki o učinkovitosti statinov pri preprečevanju cerebrovaskularnih dogodkov. Tako je zadnja metaanaliza (89) sicer pokazala znižanje tveganja vseh cerebrovaskularnih dogodkov, vendar so statini nesignifikantno povečali tveganje za hemoragično možgansko kap.

Poleg delovanja na serumski holesterol imajo statini še dodatne pleotropne učinke. Statini dodatno zavirajo oksidacijo LDL holesterola ter prek zniževanja vrednosti endotelina izboljšujejo endotelno funkcijo. Hkrati stabilizirajo aterosklerotični plak, preprečujejo zlepljanje trombocitov, izboljšajo fibrinolizo, znižujejo ekspresijo tkivnega faktorja ter z neposrednim delovanjem na makrofage in monocite zavirajo vnetne procese (37). Statini prav tako znižujejo vrednost C-reaktivnega proteina (CRP), ki je pomemben kazalec tveganja za srčnožilne dogodke (41). S tem statini še dodatno zavirajo proces ateroskleroze. Novejše študije pa kažejo tudi na učinkovitost statinov pri zdravljenju

osteoporozе, zniževanju tveganja za demenco ter zniževanju vnetnega odgovora pri transplantaciji srca (37).



Slika 4 – Strukturne formule statinov, ki so registrirani v Sloveniji

Statini se dobro absorbirajo, se predsystemske metabolizirajo in izločajo skozi jetra. Običajno se odmerjajo zvečer pred spanjem, jemanje med obrokom pa zmanjša njihovo biološko uporabnost. Pri zdravljenju s statini redko pride do neželenih učinkov.

Najpogostejši stranski učinki so prebavne motnje, zgaga in trebušne bolečine. Med resnejšimi stranskimi pojavi je vpliv na jetra, ki se kaže s porastom aktivnosti serumskih transaminaz, in miopatija, ki se kaže kot mišične bolečine in oslabelost ter porast aktivnosti kreatinkinaze za 10-krat ali več nad normalno vrednost. Miopatija lahko napreduje v rabdomiolizo (razpad mišičnih vlaken), kar lahko vodi do akutne ledvične odpovedi. Nevarnost miopatije se poveča ob sočasni uporabi fibratov in uporabi zdravil, ki zavirajo citokrom P450, kot so na primer ciklosporin, antimikotika ketokonazol in itrakonazol, ter antibiotika eritromicin in klaritromicin. (36, 37). Za klinično uporabo so v Sloveniji registrirani atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg), fluvastatin (20 mg, 40 mg, 80 mg), lovastatin (20 mg, 40 mg), pravastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg), rosuvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg) in simvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg).

#### 1.4.1. Statini kot zdravila brez recepta

Leta 2004 so v Veliki Britaniji spremenili režim predpisovanja za simvastatin 10 mg. Simvastatin od takrat ni dostopen samo na recept, temveč je tudi na voljo v lekarnah kot zdravilo brez recepta (42, 43). Pri tem je prodaja statina omejena na bolnike, ki imajo nizko (10 % do 15 %) tveganje za koronarne dogodke po veljavnih britanskih smernicah. Farmacevt mora pred prodajo statina oceniti bolnikovo tveganje na podlagi spola, starosti in dejavnikov tveganja, ki mu jih pove bolnik. Merjenje sistoličnega krvnega tlaka in vrednosti SH, LDL ali HDL holesterola je priporočljivo, vendar ni obvezno. Med bolnike z nizkim tveganjem štejemo moške starejše od 55 let, ter moške med 45 in 54 leti ter ženske starejše od 55 let, ob sočasni prisotnosti dejavnikov tveganja - kajenje, debelost ali družinska anamneza koronarnega dogodka (44). Tovrsten režim prodaje simvastatina 10 mg lahko vodi do pogostejšega z navodili neskladnega jemanja statina, kar lahko vodi do večje pojavnosti neželenih učinkov predvsem pri starejših bolnikih in bolnikih, ki sočasno jemljejo več različnih zdravil. V tem ima bistveno vlogo pravilno svetovanje farmacevta pri prodaji statina, zaradi tega je krovna britanska zveza farmacevtov in proizvajalec izdala smernice (44) in navodila (45) za prodajo simvastatina 10 mg za farmacevte in vse bolnike.

Trenutno je Velika Britanija edina država, kjer se dobi simvastatin 10 mg v lekarnah kot zdravilo brez recepta. FDA (Food Drug Administration) je podoben predlog za lovastatin 10 mg v Združenih državah Amerike že dvakrat zavrnila (46).



## 2. NAMEN

V nalogi želimo napovedati učinkovitost terapije s statini pri preprečevanju srčnožilnih dogodkov v Sloveniji v primarni preventivi. To bomo izvedli s pomočjo modelov za napovedovanje srčnožilnih dogodkov ter podatkov o učinkovitosti statinov na ravni nadomestnih kazalcev. Za ta namen bomo postavili orodje za računanje tveganja za srčnožilne dogodke v Microsoft Excelu in napovedovali dogodke za obdobje 10 let.

V prvem delu diplomskega dela bomo primerjali modela SCORE in FHS, ju uporabili na splošni populaciji v Sloveniji med 25. in 64. letom starosti ter predstavili omejitve in prednosti obeh modelov pri napovedovanju posameznih srčnožilnih dogodkov. V nadaljevanju naloge bomo na podlagi učinkovitosti statinov na zniževanje vrednosti SH in LDL holesterola ter zviševanje HDL holesterola napovedali vpliv terapije s statini na preprečevanje srčnožilnih dogodkov. Z modelom FHS, ki je trenutno v veljavi v Sloveniji, bomo na izbrani populaciji napovedali število preprečenih posameznih srčnožilnih dogodkov v obdobju 10 let, in sicer s posameznimi jakostmi statinov, ki so registrirani v Sloveniji.

Ocenili bomo ali bi znižanje tarčne vrednosti LDL holesterola s trenutno priporočene vrednosti 3,0 mmol/l na vrednost 2,5 mmol/l zmanjšala število srčnožilnih dogodkov. Na podlagi porazdelitve vrednosti LDL holesterola v populaciji bolnikov, ki imajo koronarno ogroženost nad 20 % in povišano vrednost holesterola, bomo izračunali povprečno znižanje SH in HDL holesterola, s katero dosežemo tarčno vrednost LDL holesterola 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/l. Povprečno znižanje SH in HDL holesterola bomo izračunali s pomočjo povprečnega odmerka, ki je potreben za dosego tarčne vrednosti 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/L. Tega pa bomo izračunali iz deleža bolnikov, ki naj bi jemali ustrezen odmerek statina, s katerim bi dosegli zahtevano tarčno vrednost LDL holesterola.

S hipotetičnimi primeri bolnikov bomo poskušali ugotoviti, kakšen vpliv bi imela v Sloveniji sprememba meje ogroženosti tveganja za koronarne dogodke kot začetek upravičenosti zdravljenja s statini, in sicer z vrednosti 20 na 30 %. Število preprečenih dogodkov v Sloveniji bomo izračunali s pomočjo povprečnega tveganja za srčnožilne dogodke, relativnega znižanja tveganja za srčnožilne dogodke v terapiji s statini in deleža

bolnikov, ki so upravičeni do zdravljenja s statini. Pri tem bomo upoštevali tudi delež bolnikov, ki bi se odločili za samozdravljenje.

V zadnjem delu naloge bomo ocenili, kolikšen vpliv na preprečevanje srčnožilnih dogodkov v Sloveniji bi lahko imela terapija s simvastatinom 10 mg, če bi bila njegova najmanjša jakost dostopna v lekarnah kot zdravilo brez recepta. Število preprečenih dogodkov v Sloveniji bomo izračunali na podlagi hipotetičnih primerov bolnikov. Pri tem bomo upoštevali delež bolnikov, ki bi se za terapijo odločili, in delež, ki bi na njej vztrajali.

Naše rezultate bomo primerjali z dostopnimi podatki o učinkovitosti statinov na preprečevanje srčnožilnih dogodkov v kliničnih raziskavah in jih kritično ovrednotili na podlagi omejitev napovedovanja z modeli.

### 3. METODE

#### 3.1. Primerjava napovednih modelov za srčnožilne dogodke na splošni populaciji v Sloveniji

Število srčnožilnih dogodkov za obdobje 10 let na lastnostih splošne populacije v Sloveniji smo napovedali z modeloma SCORE (15) in FHS (14). Modela se v obliki tabel uporabljata v nacionalnih smernicah za ocenjevanje koronarne oziroma srčnožilne ogroženosti (47, 48). Tako se v evropskih smernicah za ocenjevanje srčnožilne ogroženosti uporablja model SCORE, medtem ko je v Sloveniji še vedno v uporabi model FHS (29, 30). Njun sistem enačb hkrati omogoča natančen izračun tveganja ogroženosti na podlagi vrednosti SH, HDL holesterola, vrednostih sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka, starosti in prisotnosti sladkorne bolezni ali kajenja pri obeh spolih.

Povprečne vrednosti splošne populacije v Sloveniji, ki smo jih uporabili pri napovedovanju srčnožilnih dogodkov, so prikazane v preglednici 6. Povprečne vrednosti SH in HDL holesterola ter sistoličnega krvnega tlaka smo povzeli iz raziskave CINDI (angl. Countrywide Intergrated Noncommunicable Disease Intervention Programme), ki je bila opravljena v Sloveniji leta 1996 (49, 50). CINDI deluje v sklopu Svetovne zdravstvene organizacije z namenom preprečevanja in zmanjševanja razširjenosti kroničnih bolezni ter promocije zdravja med prebivalci (51). Delež kadilcev smo povzeli po raziskavi dejavnikov tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije, ki je leta 2001 zajela 9034 prebivalcev Slovenije med 25. in 64. letom starosti (10).

*Preglednica 6 – Povprečne vrednosti SH, HDL, povprečnega sistoličnega krvnega tlaka in deleža kadilcev, ki smo jih uporabili v 10-letni napovedi srčnožilnih dogodkov z modeloma FHS in SCORE*

Spol	Delež kadilcev (%)	Povprečni sistolični krvni tlak (mmHg)	Vrednost SH v krvi (mmol/l)	Vrednost HDL v krvi (mmol/l)
Moški	28,1	131	5,74	1,16
Ženske	20,1			

Za oceno števila srčnožilnih dogodkov za vso slovensko populacijo smo pridobili število prebivalcev po posameznih starostnih skupinah iz Statističnega urada Republike Slovenije (52). Srednje vrednosti, ki smo jih uporabili v modelih, delež posameznih starostnih skupin v populaciji in delež posameznega spola znotraj njih so predstavljeni v preglednici 7.

*Preglednica 7 – Število prebivalcev v Sloveniji po posameznih starostnih skupinah leta 2007*

Starostna skupina (leto)	Srednja vrednost starostne skupine (leto)	Število prebivalcev	Delež (%)	Delež moških (%)
25-29	27	153.171	13,3	51,9
30-34	32	150.054	13,0	51,6
35-39	37	145.826	12,6	51,1
40-44	42	156.963	13,6	50,8
45-49	47	154.131	13,4	50,9
50-54	52	157.864	13,7	51,5
55-59	57	135.402	11,7	50,5
60-64	62	100.975	8,7	47,9
Skupaj		1.154.386	100	

Z orodjem (slika 5 in 6), ki smo ga postavili v programu Microsoft Excel, smo napovedali število posameznih srčnožilnih dogodkov za obdobje 10 let. Enačbe in posamezni koraki, ki smo jih uporabili pri postavljanju orodja, so predstavljeni v prilogi 1. Pri modelu SCORE smo uporabili enačbe za ocenjevanja tveganja pri populacijah z višjim tveganjem, saj v te spada tudi slovenska (15, 28).

4								
5	Spol	0						
6	Starost	57	<b>Tveganje za nastanek</b>					
7			Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
8	SBP (mmHg)	131	12,74%	5,92%	2,69%	1,93%	58,48%	2,88%
9	SH (mmol/l)	5,74						
10	HDL (mmol/l)	1,16						
11	Razmerje (SH/HDL)	4,948						
12								
13	Kajenje	0						
14	Diabetes	0						
15	ECG - LVH	0						
16								
17	Doba napovedovanja	10						
18								

Slika 5 – Orodje v Excelu za izračun tveganja za različne srčnožilne dogodke z modelom FHS

3								
4								
5	Starost	57	<b>Tveganje za nastanek</b>					
6			Usodni srčnožilni dogodek			Usodni koronarni dogodek		
7	SBP (mmHg)	131	Moški	Ženske	Moški	Ženske		
8	SH (mmol/l)	5,74	9,78%	5,08%	9,62%	3,17%		
9								
10	Kajenje	0						
11								
12								

Slika 6 – Orodje v Excelu za izračun tveganja za različne srčnožilne dogodke z modelom SCORE

Pri napovedovanju števila srčnožilnih dogodkov smo predpostavili enake vrednosti SH, HDL in sistoličnega krvnega tlaka za vse bolnike, kadilce in nekadilce, v vseh starostnih razredih. Enačbe SCORE ne napovedujejo srčnožilnih dogodkov za bolnike s sladkorno boleznijo in hipertrofijo levega ventrikla, zato smo predpostavili, da splošna populacija ne zajema bolnikov teh dveh dejavnikov tveganja.

Število dogodkov smo izračunali tako, da smo pri različnih starostnih skupinah uporabili srednje vrednosti starostnih skupin iz preglednice 7. Vsaki starostni skupini smo pripisali

povprečno vrednost SH, in HDL holesterola ter sistoličnega krvnega tlaka ter tako izračunali število srčnožilnih dogodkov za oba spola ločeno pri prisotnosti oziroma odsotnosti kajenja kot dejavnika tveganja. Podatke smo nato utežili z deležem posamezne starostne skupine, deležem spola v posamezni starostni skupini in deležem kadilcev te populacije. Napovedali smo število prvih koronarnih dogodkov, miokardnih infarktov, koronarnih smrti, možganskih kapi, srčnožilnih smrti in vseh srčnožilnih dogodkov z modelom FHS ter usodnih srčnožilnih dogodkov in usodnih koronarnih dogodkov z SCORE modelom. Pri tem smo z SCORE modelom izračunali število koronarnih dogodkov in število nekoronarnih dogodkov ločeno ter jih kasneje sešteli, da smo dobili skupno število usodnih srčnožilnih dogodkov.

Število srčnožilnih dogodkov smo preverili z občutljivostjo analizo, tako da smo uporabljene vrednosti za SH, HDL holesterol, sistolični krvni tlak ter delež kadilcev ločeno povečali oziroma zmanjšali za  $\pm 10\%$  od uporabljenih vrednosti SH, pri čemer smo preostale vrednosti pustili nespremenjene.

### **3.2. Izračun učinkovitosti terapije s statini pri bolnikih s povišano vrednostjo SH in visoko koronarno ogroženostjo**

Statini oziroma zaviralci HMG-CoA reduktaze dokazano zmanjšujejo posamezne srčnožilne dogodke pri bolnikih s povišano vrednostjo SH, LDL holesterola ter visoko koronarno ogroženostjo (32, 33, 53). Z modelom FHS smo napovedali število preprečenih srčnožilnih dogodkov pri bolnikih, in sicer na podlagi učinkovitosti statinov pri zniževanju SH in zviševanju HDL holesterola pri bolnikih s povišano vrednostjo SH ali z visoko koronarno ogroženostjo. Takšne bolnike bi po slovenskih smernicah za zdravljenje hiperlipidemije lahko zdravili s statinsko terapijo (29).

#### **3.2.1. Epidemiološki podatki**

Za napoved števila dogodkov smo potrebovali karakteristike populacije, ki ima povišano vrednost serumskega holesterola in visoko koronarno ogroženost. Ker podatki za Slovenijo med nastajanjem diplome niso bili dostopni, smo se odločili poiskati populacijo, na osnovi katere bi lahko podlagi število srčnožilnih dogodkov tudi za našo populacijo.

Pri iskanju populacije smo izhajali iz dveh metaanaliz, ki sta analizirali učinkovitost statinov pri preprečevanju srčnožilnih dogodkov ter učinkovitost statinov pri zniževanju LDL holesterola pri posameznih odmerkih statinov (40, 54). Pri pregledu študij, ki so bile vključene v metaanalizo, smo upoštevali naslednje kriterije. Študija je morala imeti dostopne podatke o povprečni vrednosti in standardni deviaciji za SH, LDL in HDL holesterol, povprečno vrednost sistoličnega krvnega tlaka ter starosti bolnikov, delež moških bolnikov in delež kadilcev, zajetih v študijo. Zaželeno je bilo, da je bila študija izvedena predvsem na populaciji brez predhodnega srčnožilnega dogodka. Študije, ki so zajemale bolnike s hipertenzijo (55) ali sladkorno boleznijo (34) oziroma so bile izvedene le na moški populaciji (33) ali populaciji, ki je imela predhodne srčnožilne bolezni (53), so bile izključene. Hkrati študija ni smela biti izvedena na neevropskih populaciji (31), temveč na evropski, ki po evropskih smernicah spada med populacije z višjim tveganjem (28) za srčnožilne dogodke.

Podatke smo povzeli po 12-tedenski tedenski, randomizirani, multicentrični študiji DISCOVERY (angl. Direct Statin Comparison of LDL-C Values: An Evaluation of

Rosuvastatin Therapy Compared with Atorvastatin ) (56), ki je bila narejena leta 2004 v 210 centrih na Finskem, Irskem in v Islandiji ter je primerjala učinkovitost 10 mg rosuvastatina in 10 mg atorvastatina. Študija je vključila 1024 bolnikov, ki so imeli povišano koronarno ogroženost ali diagnosticirano hiperholesterolemijo. Vključitveni kriteriji so bili: več kot 20 % tveganje za koronarni dogodek ne glede na prisotnost sladkorne bolezni ali aterosklerotičnega dogodka; vrednost LDL holesterola več kot 3,5 mmol/l oziroma 3,1 mmol/l pri bolnikih, ki so že prejeli farmakološko zdravljenje proti hiperholesterolemiji. Lastnosti populacije so predstavljene v preglednici 8.

*Preglednica 8 – Lastnosti populacije, ki smo jih uporabili v napovedi števila srčnožilnih dogodkov*

	Povprečna vrednost (SD)
Starost (leto)	61 (10)
SH (mmol/l)	6,7 (0,9)
HDL (mmol/l)	1,4 (0,3)
LDL (mmol/l)	4,5 (0,8)
SBP (mmHg)	144 (17)
Delež kadilcev (%)	26,4
Delež moških (%)	55,3

### 3.2.2. Učinkovitost statinov pri zmanjševanju vrednosti SH in LDL holesterola ter zviševanju vrednosti HDL holesterola

Za oceno učinkovitosti posameznih jakosti statinov na preprečevanje srčnožilnih dogodkov smo potrebovali podatke o učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti SH in LDL holesterola ter zvišanju HDL holesterola. Pri tem smo upoštevali jakosti vseh registriranih statinov v Sloveniji, pri katerih je registrirana indikacija za hiperholesterolemijo in se uporabljajo v primarni preventivi srčnožilnih bolezni (57-63). Učinkovitost smo želeli povzeti po študiji, ki je primerjala vse jakosti posameznih statinov in njihov vpliv tako na SH kot tudi na LDL in HDL holesterol.



Učinkovitost atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina in simvastatina smo povzeli po klinični študiji STELLAR (angl. Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) (64). STELLAR je bila 6-tedenska, randomizirana, multicentrična študija, ki je primerjala učinkovitost omenjenih pri posameznih jakostih atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina in simvastatina pri bolnikih brez predhodnega srčnožilnega dogodka. Ker študija STELLAR ne podaja učinkovitosti lovastatina in fluvastatina, smo te povzeli po metaanalizi, ki je primerjala učinkovitost posameznih jakosti statinov (39). Učinkovitost posameznih jakosti statinov pri zmanjševanju vrednosti SH in LDL holesterola ter zviševanju HDL holesterola, ki smo jih uporabili pri napovedi števila preprečenih srčnožilnih dogodkov v terapiji s statini, je v preglednici 9.

Z enačbami FHS smo napovedali vpliv terapije s statini na število preprečenih koronarnih dogodkov, miokardnih infarktov, koronarnih smrti, možganskih kapi, srčnožilnih dogodkov in srčnožilnih smrti za obdobje 10 let. Pri tem smo na podlagi lastnosti izbrane populacije izračunali število preprečenih posameznih srčnožilnih dogodkov, ločeno za oba spola ter jih nato utežili z deležem moških in deležem kadilcev. Rezultate smo podali kot število posameznih srčnožilnih dogodkov na 1000 bolnikov in jih projicirali na slovensko populacijo. Pri projekciji smo uporabili podatek o deležu prebivalcev, ki imajo povišan LDL holesterol in bi potrebovali zdravljenje s statini. V raziskavi CINDI iz leta 1996 je bilo takih 34,39 % (50). Za število prebivalcev v Sloveniji, smo uporabili podatek Statističnega urada Republike Slovenije za leto 2007. Tega leta je bilo v Sloveniji 2.025.866 prebivalcev (52).

*Preglednica 9 – Učinkovitost posameznih jakosti statinov pri zniževanju vrednosti SH in LDL holesterola ter zviševanju vrednosti HDL holesterola*

Statin	Jakost (mg)	Znižanje SH (%)	Zvišanje HDL (%)	Znižanje LDL (%)
Atorvastatin	10	27	6	37
	20	32	5	43
	40	36	4	48
	80	39	2	51
Fluvastatin	20	16	5	22
	40	20	5	26
	80*	21	7	30
Lovastatin	20	18	6	25
	40	22	8	31
	80	30	10	40
Pravastatin	10	15	3	20
	20	17	4	24
	40	21	6	30
Rosuvastatin	10	33	8	49
	20	38	9	52
	40	40	10	55
Simvastatin	10	20	5	28
	20	26	6	35
	40	28	5	39
	80	33	7	46

\*učinkovitost fluvastatina 80 mg je povzeta po učinkovitosti oblike XL (podaljšano sproščanje)

### 3.3. Sprememba tarčne vrednosti LDL holesterola

Veljavne smernice v Sloveniji za hiperholesterolemijo v primarni preventivi srčnožilnih bolezni priporočajo tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l. Pri bolnikih, ki imajo koronarno ogroženosti višjo od 20 % ne glede na prisotnost srčnožilne bolezni, strokovnjaki priporočajo tarčne vrednosti LDL holesterola 2,5 mmol/l (29). Na izbrani populaciji (preglednica 8) smo z modelom FHS ugotavljali vpliv spremembe tarčne vrednosti LDL holesterola s 3,0 mmol/l na 2,5 mmol/ na število srčnožilnih dogodkov.

Za ta namen smo morali izračunati povprečno znižanje SH oziroma povprečno zvišanje HDL holesterola s posameznim statinom. Tega smo izračunali iz deleža bolnikov, ki prejemajo posamezno jakost statina. Deleže pa smo dobili s pomočjo deleža bolnikov, ki dosežejo s posamezno jakostjo statina tarčno vrednost LDL holesterola 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/l.

#### 3.3.1. Izračun deleža bolnikov, ki prejemajo posamezno jakost statina

Treba je bilo določiti delež bolnikov, ki dosežejo tarčno vrednost LDL holesterola. Le te smo določili s pomočjo povprečne vrednosti in standardnega odklona vrednosti LDL holesterola iz izbrane populacije. Pri tem smo si pomagali z gama porazdelitvijo, priporočeno za vrednosti, ki so porazdeljene asimetrično v desno (65). Gama porazdelitev je definirana s parametroma *alfa* in *lambda*, ki se izračunata s pomočjo srednje vrednosti ( $\bar{x}$ ) in standardnega odklona (SD). Z enačbama 1 in 2 smo izračunali parametra *alfa* in *lambda*.

$$alfa = \frac{\bar{x}^2}{SD^2} \quad (1)$$

$$lambda = \frac{x}{SD^2} \quad (2)$$

V našem primeru sta parametra *alfa* in *lambda* imela vrednosti 31,64063 oziroma 7,03125. Povprečni vrednosti LDL holesterola in njegovemu standardnemu odklonu smo s programom WinBugs (66) prilagajali porazdelitev gama.

Odziv vseh bolnikov na zdravljenje ni vedno enak. Tako učinkovitost statina pri znižanju vrednosti LDL holesterola ni vedno enaka povprečni vrednosti, temveč se distribuira po različnih vrednostih okoli nje. Za upoštevanje te variabilnosti smo uporabili beta porazdelitev, ki je priporočena porazdelitev za verjetnosti in deleže (65). Beta porazdelitev je definirana s parametroma *alfa* in *beta*, ki se izračunata s pomočjo srednje vrednosti in standardnega odklona.

$$alfa = \bar{x}^2 \times \frac{1 - \bar{x}}{SD^2} \quad (3)$$

$$beta = \frac{\{\bar{x} \times (1 - \bar{x})\}}{SD^2} - \bar{x}^2 \times \frac{1 - \bar{x}}{SD^2} \quad (4)$$

Ker študija STELLAR (64) in metaanaliza Hilleman (39) ne podajata standardnih odklonov znižanja LDL holesterola pri posameznem statinu, smo standardni odziv pridobili iz raziskave Palmer (67) za atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin in simvastatin ter iz študije CURVES (68) za lovastatin. Iz standardnih odklonov in srednjih vrednosti znižanja LDL (znižanje %) smo izračunali koeficient variacije (KV).

$$KV = \frac{SD}{Znižanje\%} \quad (5)$$

Z izračunanimi vrednostmi KV iz enačbe 5 in srednjimi vrednostmi znižanja LDL holesterola (Znižanje %<sub>1</sub>), povzetimi iz študiji STELLAR in metaanalize Hilleman, smo izračunali nove standardne odklone (SD<sub>1</sub>) za posamezno jakost statina.

$$SD_1 = KV \times Znižanje\%_1 \quad (6)$$

Izračunani SD<sub>1</sub>, ki smo jih uporabili za izračun parametrov beta porazdelitve z enačbama 3 in 4, so predstavljeni v preglednici 10.

*Preglednica 10 – Vrednosti  $SD_1$ , ki smo jih uporabili za izračun parametrov beta porazdelitve za posamezne jakosti statina*

Statin/Jakost	$SD_1$ (%)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin	11	14	13	14
Fluvastatin	/	10	11	10
Lovastatin	/	11	7	7
Pravastatin	11	11	13	/
Simvastatin	14	11	13	11
Rosuvastatin	14	14	13	/

S programom Winbugs smo z upoštevanjem gama porazdelitve vrednosti LDL holesterola izbrane populacije in beta porazdelitve za variabilnost odziva na zdravljenje znotraj populacije izračunali delež bolnikov ( $x$ ), ki so dosegli tarčno vrednosti 3,0 mmol/l ali 2,5 mmol/l s posamezno jakostjo statina. Z upoštevanjem deleža bolnikov, ki so pod tarčno vrednostjo, in ne potrebujejo zdravljenja s statinom ( $p$ ), smo z enačbami od 7 do 10 izračunali delež bolnikov, ki prejemajo posamezno jakost statina ( $U$ ).

$$U(10mg) = \frac{x(10mg) - p}{1 - p} \quad (7)$$

$$U(20mg) = \frac{x(10mg) - p}{1 - p} - U(10mg) \quad (8)$$

$$U(40mg) = \frac{x(20mg) - p}{1 - p} - U(20mg) \quad (9)$$

$$U(80mg) = 1 - U(40mg) \quad (10)$$

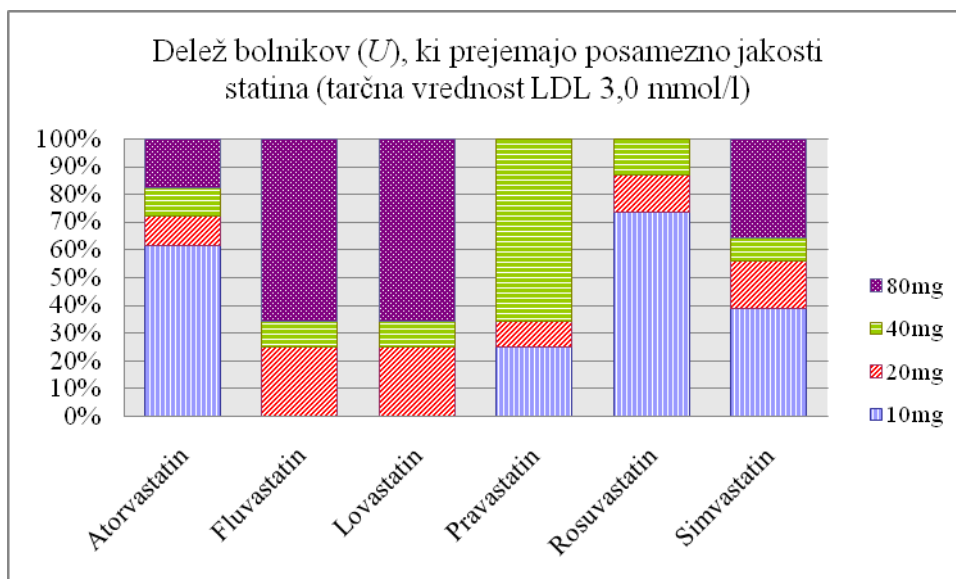
Pri tem smo upoštevali, da je bolnik prešel na višjo jakost statina, če ni dosegel tarčne vrednosti z začetno jakostjo. Za bolnike, ki niso dosegli tarčne vrednosti LDL holesterola, smo upoštevali, da so ostali na najvišji jakosti posameznega statina. Deleži bolnikov, ki prejema posamezne jakosti statina, pri tarčni vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/l, so predstavljeni v preglednicah 11 in 12 ter na grafih 1 in 2.

*Preglednica 11 – Delež bolnikov (%), ki prejema posamezne jakosti statina pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l*

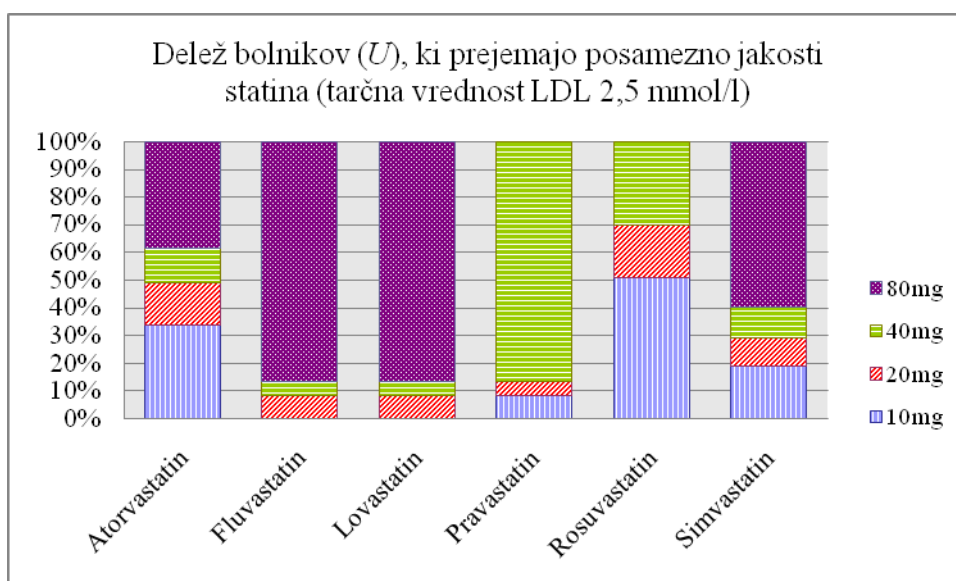
Statin/Jakost	Delež bolnikov (%)				Skupaj (%)
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Atorvastatin	61,16	11,06	9,93	17,84	100
Fluvastatin	/	24,86	9,16	65,98	100
Lovastatin	/	24,97	8,96	66,07	100
Pravastatin	24,80	9,25	65,95	/	100
Simvastatin	38,89	17,00	8,08	36,03	100
Rosuvastatin	73,51	13,47	13,02	/	100

*Preglednica 12 – Delež bolnikov (%), ki prejema posamezne jakosti statina pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 2,5 mmol/l*

Statin/Jakost	Delež bolnikov (%)				Skupaj (%)
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Atorvastatin	33,56	15,49	12,42	38,53	100
Fluvastatin	/	8,23	4,98	86,79	100
Lovastatin	/	8,30	5,03	86,67	100
Pravastatin	8,16	5,28	86,56	/	100
Simvastatin	19,02	9,95	10,96	60,07	100
Rosuvastatin	50,66	19,14	30,20	/	100



Graf 1 – Prikaz deleža bolnikov, ki prejemajo posamezne jakosti statinov pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l



Graf 2 – Prikaz deleža bolnikov, ki prejemajo posamezne jakosti statinov pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 2,5 mmol/l

### 3.3.2. Izračun povprečnega znižanja vrednosti SH in zvišanja HDL za statine

Povprečno učinkovitost znižanja vrednosti SH in zvišanja vrednosti HDL holesterola za posamezen statin smo izračunali tako, da smo utežili srednje vrednosti učinkovitosti

(preglednica 9) posamezne jakosti z deležem bolnikov na jakosti statina (preglednici 11 in 12). Povprečna učinkovitost znižanja vrednosti SH in zvišanja vrednosti HDL holesterola za statine je podana v preglednici 13.

*Preglednica 13 – Povprečna učinkovitost znižanja vrednosti SH in zvišanja vrednosti HDL holesterola za statine pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l in 2,5 mmol/l*

Tarčna vrednost LDL holesterola	3,0 mmol/l		2,5 mmol/l	
Statin	Znižanje SH (%)	Zvišanje HDL (%)	Znižanje SH (%)	Zvišanje HDL (%)
Atorvastatin	30,58	4,98	33,52	4,06
Fluvastatin	19,67	6,32	20,54	6,74
Lovastatin	26,29	8,82	28,60	9,57
Pravastatin	19,14	5,07	20,30	5,65
Simvastatin	26,35	5,89	29,28	6,30
Rosuvastatin	34,58	8,40	36,07	8,80

Povprečne učinkovitosti iz preglednice 13 smo uporabili pri izračunu števila prvih srčnožilnih dogodkov z modelom FHS za obdobje 10 let, in sicer za obe tarčni vrednosti LDL holesterola. Pri tem smo ravnali po enakih korakih kot v poglavju 3.1. Število dogodkov smo podali na 1000 bolnikov in jih projicirali na Slovenijo po enakem postopku kot v prejšnjem poglavju diplomske naloge.



### **3.4. Izračun vpliva spremembe koronarne ogroženosti na število srčnožilnih dogodkov**

Smernice v primarni preventivi srčnožilnih dogodkov vse bolj priporočajo zniževanje srčnožilne ogroženosti in ne samo zdravljenje posameznega dejavnika tveganja (15, 29). Trenutno veljavne slovenske smernice priporočajo farmakološko zdravljenje dejavnikov tveganja za bolnike z visokim koronarnim tveganjem (29). Ker srčnožilne bolezni predstavljajo veliko breme v zdravstvenem sistemu, smo ocenili vpliv spremembe srčnožilne ogroženosti na število prvih srčnožilnih dogodkov ter število preprečenih dogodkov ob aplikaciji terapije s statini. Pri tem smo predpostavili, da bi se farmakološko zdravljenje s statini predpisalo le za bolnike, s koronarno ogroženostjo višjo od 30 %, medtem ko bi si bolniki z ogroženostjo med 20 in 30 % plačali terapijo sami. Število preprečenih dogodkov v terapiji s statini v obeh scenarijih smo izračunali za obdobje 10 let, in sicer za slovensko populacijo med 25. in 64. letom starosti.

#### **3.4.1. Ocena tveganja za srčnožilne dogodke**

Oceno tveganja za posamezne srčnožilne dogodke smo izvedli s pomočjo hipotetičnih primerov bolnikov iz tabel FHS, ki jih v Sloveniji uporabljamo za ocenjevanje koronarne ogroženosti. V območju visokega tveganja (>20 %) smo določili bolnike z vrednostmi SH in sistoličnega krvnega tlaka. Pri tem smo upoštevali naslednje vrednosti SH (4,5,6,7 in 8 mmol/l) ter sistoličnega krvnega tlaka (120, 140, 160 in 180 mmHg). Posameznim hipotetičnim (navedeni so v prilogi 3) primerom smo z modelom FHS izračunali tveganje za srčnožilne dogodke ter relativno znižanje tveganja pri zdravljenju s statinom za obdobje 10 let. Za učinkovitost statina pri zniževanju vrednosti SH in zviševanju vrednosti HDL smo uporabili povprečno učinkovitost rosuvastatina, ki smo jo izračunali v poglavju 3. Ker je veljavna različica tabel FHS v Sloveniji osnovana samo na SH holesterolu, smo za vrednosti HDL holesterola predpostavili naslednje vrednosti - za moške 1,0 mmol/l in za ženske 1,1 mmol/l. Za posamezne starostne skupine (53, 63, 70) smo izračunali povprečne vrednosti (*r*) tveganja za srčnožilne dogodke in relativno znižanje tveganja (RRR) pri terapiji s statini. Podatki za koronarne dogodke so podani v preglednici 14, povprečna tveganja za preostale srčnožilne dogodke in relativno znižanje s statinom pa v prilogi 4.

*Preglednica 14 – Podatki, ki smo jih uporabili za izračun vpliva spremembe srčnožilne ogroženosti pri bolnikih z visoko koronarno ogroženostjo*

Spol	Starostna skupina (v letih)	Število preb. (N)	Delež bolnikov z 20-40 % tveganjem (Pd)	Delež bolnikov z 20-30 % tveganjem (Pd <sub>1</sub> )	Delež bolnikov z 30-40 % tveganjem (Pd <sub>2</sub> )	Tveganje za koronarni dogodek (r)	Relativno znižanje tveganja (RRR)
moški	40-49	151.212	19 %	12 %	7 %	26,23 %	28,52 %
	50-59	149.708	44 %	30 %	14 %	28,92 %	26,96 %
	60-64	48.344	56 %	37 %	19 %	28,60 %	27,31 %
ženske	50-59	143.558	14 %	9 %	5 %	26,01 %	28,63 %
	60-64	52.631	29 %	19 %	10 %	25,23 %	28,94 %

### 3.4.2. Izračun števila preprečenih srčnožilnih dogodkov

Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s statinsko terapijo smo izračunali s pomočjo deleža bolnikov (Pd), pri katerih je koronarna ogroženost od 20 do 40% (69), števila prebivalcev znotraj starostne skupine (N), povprečnega tveganja za srčnožilne dogodke (*r*) in relativnega znižanja tveganja za srčnožilni dogodek ob aplikaciji statina (RRR). Število preprečenih dogodkov (NNEP) smo po enačbi 11 (71) izračunali ločeno za posamezne starostne skupine

$$NNEP = N \times r \times Pd \times Pe \times RRR \quad (11)$$

in jih nato sešteli. Pri tem smo predpostavili, da je delež bolnikov, ki jemljejo statine (Pe) enak 100 %.

V nadaljevanju smo ločeno izračunali število preprečenih dogodkov v primeru, da je meja koronarnega tveganja za začetek zdravljenja s statini 20 oziroma 30 %. Epidemiološki podatki o številu prebivalcev, ki imajo ogroženost med 20 in 30 % oziroma 30 do 40 % niso dostopni, saj večina smernic bolnike z visokim tveganjem opredeljuje bolnike z 20 do 40 % tveganjem. Zato smo predpostavili, da je razmerje med bolniki z 20 do 30 % ogroženostjo in 30 do 40 % ogroženostjo 2:1, in tako dobili delež bolnikov v posameznih

skupinah tveganja ( $Pd_1$  in  $Pd_2$ ). Pri dvigu meje ogroženosti za začetek zdravljenja na več kot 30 % smo upoštevali tudi delež bolnikov, ki v tem primeru ne bi bili upravičeni do zdravljenja s statini, bi se pa zanj odločili samostojno ( $Pe$ ). Upoštevali smo, da bi se v takem primeru za zdravljenje odločilo 20 % bolnikov (70).

V naši analizi smo naredili tudi občutljivostno analizo naše predpostavke, da je razmerje med bolniki z 20-30 % ogroženostjo in 30-40 % ogroženostjo 2:1. Tako smo izračunali število preprečenih srčnožilnih dogodkov tudi pri razmerju 1:1 oziroma 3:1 v korist bolnikov s koronarno ogroženostjo med 20 in 30 %.

### **3.5. Izračun vpliva terapije s statini na srčnožilne dogodke pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo**

Bolniki s koronarno ogroženostjo med 10 in 20 % po slovenskih smernicah niso zdravljeni s farmakološko terapijo. Takšnim bolnikom se priporoči sprememba življenjskega sloga in ponovni preventivni pregled čez 5 let. S pomočjo modela FHS smo analizirali vpliv terapije pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo, če bi obstajala možnost samozdravljenja z 10 mg simvastatinom, ki je leta 2004 v Veliki Britaniji prešel na listo zdravil, ki se izdajajo brez recepta.

#### **3.5.1. Ocena tveganja za srčnožilne dogodke**

Pri oceni tveganja za srčnožilne dogodke smo ravnali po enakem postopku kot v prejšnjem poglavju. Pri tem smo upoštevali vrednosti SH (4,5,6, in 7 mmol/l) ter sistoličnega krvnega tlaka (120, 140, 160 in 180 mmHg). Posamezni hipotetični primeri bolnikov, ki smo jih zajeli pri izračunu, so navedeni v prilogi 5. Učinkovitost simvastatina na zniževanje vrednosti SH in zviševanje HDL holesterola smo uporabili iz študije STELLAR (preglednica 9). Povprečno tveganje za koronarni dogodek ( $r$ ) v posameznih starostnih skupinah in relativno znižanje tveganja (RRR) s simvastatinom 10 mg so v preglednici 15. Število preprečenih srčnožilnih dogodkov smo izračunali za obdobje petih let. Takšna je namreč doba med priporočenima preventivnima pregledoma po slovenskih smernicah. Tveganja za preostale srčnožilne dogodke in relativna znižanja s simvastatinom so v prilogi 6.

*Preglednica 15 – Podatki, ki smo jih uporabili za izračun vpliva terapije s statini pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo*

Spol	Starostna skupina (v letih)	Število preb. (N)	Delež bolnikov z 10-20 % tveganjem (Pd)	Tveganje za koronarni dogodek (r)	Relativno znižanje tveganja (RRR)
moški	40-49	151.212	50 %	7,73 %	31,08 %
	50-59	149.708	45 %	8,88 %	29,94 %
	60-64	48.344	13 %	8,49 %	30,45 %
ženske	50-59	143.558	47 %	7,64 %	31,18 %
	60-64	52.631	58 %	7,11 %	31,63 %

### 3.5.2. Izračun števila preprečenih srčnožilnih dogodkov

Število preprečenih dogodkov smo izračunali po enačbi 12,

$$NNEP = N \times r \times Pd \times Pe \times Pa \times RRR \quad (12)$$

in sicer z enakim postopkom kot v prejšnjem poglavju. Ker bi se bolnik za takšno samozdravljenje odločil prostovoljno, smo pri izračunih upoštevali delež bolnikov, ki bi se odločili za zdravljenje s statini ( $Pe$ ), in delež bolnikov, ki bi na terapiji s statini vztrajali ( $Pa$ ). Podatke smo pridobili iz dostopne literature, in sicer za vrednosti  $Pe = 0,20$  in  $Pa = 0,56$  (70, 72).

Opravili smo še občutljivostno analizo za parametra  $Pe$  in  $Pa$  glede na  $\pm 10\%$  spremembe njunih vrednosti.

## 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 4.1. Število srčnožilnih dogodkov na splošni populaciji v Sloveniji v obdobju 10 let

Skupno število posameznih prvih srčnožilnih dogodkov v Sloveniji, za populacijo med 25 in 64 letom starosti, napovedano z modeloma FHS in SCORE za obdobje 10 let je predstavljeno v preglednicah 16 in 17. Z modelom FHS smo napovedali 72.948 koronarnih dogodkov, 34.718 miokardnih infarktov, 10.020 koronarnih smrti, 11.454 možganskih kapi, 13.077 srčnožilnih smrti in 288.523 vseh srčnožilnih dogodkov. Rezultati z modelom SCORE dajejo podobne rezultate, saj smo z njimi napovedali 15.891 usodnih srčnožilnih dogodkov, od tega 11.892 usodnih koronarnih dogodkov. Tako bi ocenjena letna incidenca z modelom FHS na podlagi povprečnih vrednosti holesterola, sistoličnega krvnega tlaka in prisotnosti kajenja bila 0,6 % za koronarni dogodek, 0,3 % za miokardni infarkt, 0,1 % za možgansko kap, 0,08 % za koronarno smrt, 0,11 % za srčnožilno smrt in 2,5 % za srčnožilni dogodek. Z modelom SCORE pa bi bila letna incidenca 0,14 % za usodnih srčnožilni dogodek ter 0,10 % za usodni koronarni dogodek.

V Sloveniji natančnih podatkov o letnih incidencah za srčnožilne bolezni nimamo. Raziskava iz leta 2004 je ocenila splošno prevalenco preživelega miokardnega infarkta, možganske kapi (10). Prevalenci za prebivalce v starosti od 25 in 64 let sta znašali 1,4 % za miokardni infarkt in 0,9 % za možgansko kap. Pri tem je potrebno upoštevati, da je bila raziskava opravljena s pomočjo vprašalnikov. Naše rezultate bi lahko okvirno primerjali tudi z raziskavo, ki je bila med letom 1989 in 1991 opravljena pod okriljem Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (10). Raziskava je ugotovila prevalenco preživelega miokardnega infarkta 0,5 % in prevalenco angine pectoris 2,5 %. Epidemiološki podatki kažejo, da je bilo leta 2000 število hospitaliziranih 1842 bolnikov zaradi prvega akutnega miokardnega infarkta (105). Če upoštevamo, da je 40 % vseh akutnih miokardnih infarktov obravnavanih v bolnišnici, bi lahko ocenili, da letna incidenca prvih akutnih miokardnih infarktov v Sloveniji znaša 4600 primerov. Naši rezultati pa kažejo, da bi v Sloveniji prišlo do 3472 akutnih miokardnih infarktov. Ugotovimo lahko, da ob upoštevanju nekaterih omejitev, ki so predstavljene v nadaljevanju naloge, z modeli za napovedovanje srčnožilnih dogodkov dobimo okvirne vrednosti posameznih srčnožilnih dogodkov za slovensko populacijo.

Rezultati občutljivostne analize za oba modela so pokazali, da so koronarni dogodki in koronarne smrti predvsem povezani z vrednostnimi SH in HDL holesterola, medtem ko je število možganskih kapi srčnožilnih smrti odvisno predvsem od višine sistoličnega krvnega tlaka. Naši rezultati potrjujejo podatke iz literature (6), da je arterijska hipertenzija pomembnejši dejavnik tveganja za možgansko kap, razmerje med SH in HDL holesterolom za koronarne dogodke, kajenje in sladkorna bolezen pa sta močnejša dejavnika tveganja za periferno arterijsko bolezen udov.

*Preglednica 16 – Število srčnožilnih dogodkov, izračunanih z modelom FHS za obdobje 10 let za splošno slovensko populacijo*

	Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Število dogodkov	72.946	34.718	10.020	11.454	288.523	13.077
<b>Občutljivostna analiza</b>						
SH (mmol/l) 5,17-6,37	63.352– 81.992	29.273– 40.180	8061– 11.799	11.454– 11.485	273.766– 301.798	11.294– 14.855
HDL (mmol/l) 1,04–1,28	83.855– 63.864	41.501– 29.571	12.372– 8171	11.485– 11.454	304.363– 274.586	15.182– 11.392
krvni sistolični tlak (mmHg) 118–144	60.980– 85.100	26.318– 44.064	6976– 13.546	7858– 16.321	250.737– 324.792	9110– 17.842
<b>Delež kadilcev (%)</b>						
Moški 25,3-30,1	71.275– 73.954	32.904– 35.795	9611– 10.525	11.142– 11.645	283.668– 291.314	12.653– 13.321
Ženske 18,1-22,1						

Model SCORE, ki ga v Sloveniji ne uporabljamo, daje primerljive rezultate kot model FHS za srčnožilne izide. Kljub temu pa zaradi različnih definicij srčnožilnih dogodkov ne moremo popolnoma enačiti rezultatov. Upoštevati moramo, da definicija usodnega srčnožilnega dogodka ne zajema stabilne in nestabilne angine pectoris ter neusodnega

miokardnega infarkta, pri katerih so vrednosti SH in HDL holesterola ter njuno razmerje velik dejavnik tveganja (14, 15).

*Preglednica 17 – Število usodnih srčnožilnih dogodkov, izračunanih z modelom SCORE za obdobje 10 let za splošno slovensko populacijo*

	Usodni srčnožilni dogodek	Usodni koronarni dogodek
Število dogodkov	15.891	11.892
Občutljivostna analiza		
SH (mmol/l) 5,17-6,37	14.345- 19.338	10.529-11.990
krvni sistolični tlak (mmHg) 118-144	12.382-20.324	9425-14.692
Delež kadilcev (%):		
Moški 25,3 %-30,1%	15.311-16.215	11.422-12.151
Ženske 18,1 %-22,1 %		

Pri napovedovanju srčnožilnih dogodkov z modeli moramo biti pozorni na nekatere omejitve modelov. Z modeli lahko napovedujemo le, če so znani podatki za vse prisotne dejavnike tveganja. Delujejo le pri bolnikih z zmerno do visoko povišanimi dejavniki tveganja, niso pa priporočljivi pri bolnikih z zelo visokimi dejavniki tveganja, kot so visok krvni tlak (> 180 mmHg), huda hiperholesterolemija (SH > 8mmol/l), verižno kajenje ali diabetično nefropatijo (6, 14, 15). Hkrati moramo upoštevati, da so modeli izdelani na podlagi meritev posameznih dejavnikov tveganja, ki so jih zajemali najmanj pred desetletjem. Tako so bile klinične študije, na katerih temelji model FHS, narejene približno pred 40 leti, enačbe SCORE pa so osnovane na študijah, ki so bile izvedene med letoma 1967 in 1991 (14, 15). Pri tem moramo upoštevati možnost, da sta se v tem času pojavnost dejavnikov tveganja in s tem globalno tveganje spremenila.



Največja težava modelov ostaja prenosljivost na druge populacije. Največkrat je v razpravi prenosljivost modela FHS na populacije, ki z nižjo incidenco srčnožilnih bolezni. Validacijske študije o prenosljivosti modela FHS kažejo različne izide (73, 74, 75). Raziskovalci nedavno objavljene študije so ugotovili, da model FHS dobro napoveduje tveganje pri prebivalcih Avstralije in Nove Zelandije, medtem ko je napovedovanje tveganja za evropske populacije omejeno s precenjenim tveganjem, zato potrebuje prilagoditev (76). Prav ta pomanjkljivost je bila eden izmed glavnih vzrokov, da so se evropska združenja, ki delujejo na srčnožilnem področju, odločila za nove lastne enačbe SCORE (15), ki omogočajo boljše ocenjevanje. Njihova največja pomanjkljivost pa sta predvsem neupoštevanje sladkorne bolezni kot dejavnika tveganja in ocenjevanje tveganja le za usodne srčnožilne dogodke.

Čeprav zdravniška združenja priporočajo modele in tabele SCORE in FHS za spremljanje srčnožilne ogroženosti med zdravljenjem, moramo upoštevati, da sami modeli ne izkazujejo elastičnosti (6). Pri zdravljenju se sicer vrednosti dejavnika tveganja (SH, HDL holesterol ali sistolični krvni tlak) vrnejo na normalno vrednost, vendar srčnožilna ogroženost takega bolnika ni enaka ogroženosti zdravega človeka z enakimi vrednostmi dejavnikov tveganja. Tako so nekatere različice modela FHS pokazale, da je priporočljiva prilagoditev enačb za bolnike z antihipertenzivno terapijo, ki so dosegli priporočene vrednosti krvnega tlaka. Bolniki, ki so po naravni poti dosegli tarčne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka, imajo namreč nižje tveganje za srčnožilne dogodke, kot tisti, ki so to dosegli z antihipertenzivno terapijo (21, 77).

Tako model SCORE kot FHS ne vključujeta nekaterih dejavnikov tveganja srčnožilnih dogodkov (14, 15). Enačbe ne upoštevajo vpliva vrednosti trigliceridov, debelosti, metaboličnega sindroma, družinske hiperholesterolemije, kronične bolezni ledvic in družinske anamneze prezgodnje koronarne bolezni na tveganje za srčnožilne dogodke. Prav debelost je pomemben dejavnik tveganja za srčnožilne dogodke pri ocenjevanju dolgoročne ogroženosti, medtem ko je šibkejši dejavnik tveganja pri kratkoročnem ocenjevanju (6). Študije dokazujejo, da se z naraščanjem indeksa telesne mase bolnikom povečuje tveganje za razvoj koronarnega dogodka možganske kapi (78). Tudi povišana vrednost trigliceridov in kronična bolezen ledvic sta dokazani kot neodvisna dejavnika

tveganja za srčnožilne dogodke (77, 79). Med bolniki s kronično boleznijo ledvic srčnožilne bolezni predstavljajo največji delež obolevnosti in smrtnosti (80).

Za razliko od modela FHS model SCORE ne vključuje prisotnosti sladkorne bolezni kot dejavnika tveganja. Razlog za to je premajhna incidenca bolnikov s sladkorno boleznijo v študijah, na podlagi katerih je model SCORE izdelan. Zaradi pomembnosti in specifičnosti sladkorne bolezni nameravajo pripraviti za bolnike s sladkorno boleznijo ločene tabele (15). Trenutno zanje ocenjevanja ne uporabljamo, saj so v večini trenutno veljavnih smernic za preprečevanje srčnožilnih bolezni upoštevani kot bolniki z visokim tveganjem (6, 10, 48).

Neustrezna je tudi določitev kadilskega statusa. FHS in SCORE namreč klasificirata bolnika kot kadilca oziroma nekadilca. To pomeni, da je bolnik, ki pokadi eno cigareto na dan, klasificiran kot kadilec, bolnik, ki pa je pred tem dolga leta kadil, klasificiran kot nekadilec. Zato navodila za ocenjevanje priporočajo, da se pri bolniku status kajenja določi za obdobje zadnjih pet let (81). Poleg tega je bolj smiselno, da se pri bolnikih, mlajših od 50 let, uporablja ocenjevanje ogroženosti na podlagi diastoličnega krvnega tlaka, medtem ko je pri bolnikih, starejših od 60 let, priporočljivo uporabiti ocenjevanje na podlagi sistoličnega krvnega tlaka ali srčnega utripa (82).

Tudi naš način napovedovanja števila srčnožilnih dogodkov ima nekaj omejitev. Povprečne vrednosti SH, HDL holesterola in sistoličnega krvnega tlaka so bile povzete po raziskavi CINDI (50), ki je zajela populacijo bolnikov leta 1996/1997, medtem ko je bil delež kadilcev povzet po raziskavi o dejavnikih tveganja iz leta 2004 (10). Obstaja verjetnost, da naši podatki ne odražajo dejanskih povprečnih vrednosti trenutne populacije, saj se je delež bolnikov z diagnosticirano arterijsko hipertenzijo in hiperholesterolemijo med leti 1996 in 2004 povečal. Na drugi strani pa podatki kažejo, da se je v istem obdobju zmanjšal delež kadilcev. (10, 83).

Pri napovedovanju smo pripisali enako povprečno vrednost SH in HDL holesterola ter sistoličnega krvnega tlaka tako moškim kot ženskam pri vseh starostih, ne glede na prisotnost kajenja. Povprečne vrednosti holesterola se zvišujejo s starostjo in se razlikujejo med spoloma. V Framinghamskem kohortu je bil povprečen SH za moške v starostnih

skupinah med 35 in 44 leti 5,4 mmol/l, med 45 in 54 leti 5,6 mmol/l in med 55 in 64 leti 5,7 mmol/l. Pri ženskah pa v istih starostnih skupinah 5,0 mmol/l, 5,6 mmol in 6,2 mmol/l. Hkrati je s starostjo pri obeh spolih naraščal delež bolnikov s hipertenzijo, kar seveda posledično pomeni višjo povprečno vrednost sistoličnega krvnega tlaka (84). Podobno kažejo razpoložljivi podatki za Slovenijo. Podatki iz raziskave CINDI leta 1996 in raziskave o dejavnikih tveganja iz leta 2004, kažejo, da se delež bolnikov, ki imajo povišan SH, povišan sistolični krvni tlak in znižan HDL povečuje s starostjo ter se razlikuje med spoloma (10, 50). Analogno kadilci nimajo enakih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka kot nekadilci. Delež kadilcev, ki je imel diagnosticirano hipertenzijo, je bil 25,7 %, medtem ko je bilo nekadilcev 15,3 %. Prav tako smo pri našem napovedovanju upoštevali samo razliko med deležem kadilcev med spoloma, nismo pa upoštevali razlike med posameznimi starostnimi skupinami. Podatki kažejo, da delež kadilcev ni enak v vseh starostnih skupinah. Delež namreč narašča do starostne skupine med 30 in 39 leti (29,4 % pri moških), nato pa začne upadati in je pri skupini med 60 in 64 leti samo še 10,8 % (10, 85).

V našem napovedovanju nismo upoštevali bolnikov s sladkorno boleznijo in hipertrofijo levega ventrikla. Bolniki s sladkorno boleznijo so nagnjeni k višjemu krvnemu tlaku, znižani vrednosti HDL, povišani vrednosti trigliceridov in LDL holesterola (10, 86). Ogroženost za zbolevanje in smrt zaradi bolezni srca in žilja je pri moških s sladkorno boleznijo dva- do štirikrat višja, pri ženskah pa celo tri- do petkratkrat višja. Ker smo iz napovedovanja izpustili bolnike s sladkorno boleznijo, smo podcenili skupno število srčnožilnih dogodkov v Sloveniji. Ob upoštevanju 4,3 % incidence sladkorne bolezni in 4-5 % letnega tveganja za srčnožilne dogodke, bi lahko ocenili, da bi lahko v Sloveniji prišlo do dodatnih 2000 do 3000 srčnožilnih dogodkov, povezanih s sladkorno boleznijo. Kljub nekajkratnemu povišanju tveganja za srčnožilne bolezni, ki jo povzroči prisotnost hipertrofije levega ventrikla, je prevalenca te bolezni tako majhna, da se lahko ob nedostopnosti podatka o prisotnosti tudi izpusti.

#### **4.2. Število preprečenih srčnožilnih dogodkov pri bolnikih s povišano vrednostjo SH in visoko koronarno ogroženostjo v terapiji s statini**

Izračunano število srčnožilnih dogodkov v izbrani populaciji in preprečenih srčnožilnih dogodkov na 1000 bolnikov v 10 letih pri terapiji s statini ter projekcija na slovensko populacijo sta podana v preglednicah 18 in 19. Za našo izbrano populacijo napovedujemo do 154 koronarnih dogodkov, 83 miokardnih infarktov, 38 koronarnih smrti, 37 možganskih kapi, 467 srčnožilnih dogodkov ter 48 srčnožilnih smrti. Rezultati nam kažejo, da bi lahko s statinsko terapijo preprečili od 29 do 80 koronarnih dogodkov, od 19 do 50 miokardnih infarktov, od 10 do 25 koronarnih smrti, od 29 do 91 srčnožilnih dogodkov ter od 9 do 25 srčnožilnih smrti. Pri tem je najnižjo učinkovitost pri preprečevanju srčnožilnih dogodkov izkazal pravastatin 10 mg, najvišjo pa rosuvastatin 40 mg. V kolikor te rezultate pretvorimo v relativno znižanje števila dogodkov, dobimo znižanje od 19 % do 52 % za koronarne dogodke, od 23 % do 60 % za miokardne infarkte, od 26 % do 66 % za koronarne smrti, od 6 % do 19 % za srčnožilne dogodke od 19 % do 52 % za srčnožilne smrti.

Naši rezultati se delno ujemajo s podatki iz klinični študij, ki nam kažejo različne rezultate. Tako so statini signifikantno znižali tveganje za koronarni dogodek v raziskavah AFCAPS/TEXCAPS (angl. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) (33) in WOSCOP (angl. West of Scotland Coronary Study) (31), medtem ko te povezave v študijah PROSPER (angl. Pravastatin in Eldery Individuals at Risk of Vascular Disease) (87) in ALLHAT-LLT (35) (angl. Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) niso dokazali. Metaanaliza iz leta 2006 (88), ki je zajemala 42.484 bolnikov v primarni preventivi srčnožilnih bolezni, je pokazala, da statini signifikantno znižajo tveganje za glavne koronarne dogodke (v metaanalizi definirana kot neusoden miokardni infarkt in koronarna smrt) za 29,2 %, tveganje za glavne cerebrovaskularne dogodke (opredeljene kot usodna in neusodna možganska kap) pa za 14,4 %. Med drugim pa so raziskovalci tudi ugotovili, da terapija s statini ne zmanjša koronarne smrti in skupne umrljivosti.

*Preglednica 18 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s posameznimi jakostmi statinov, izračunanih z modelom FHS (na 1000 bolnikov)*

Statin	Jakost (mg)	Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Brez terapije s statini		154	83	38	37	467	48
Atorvastatin	10	54	34	18	0	56	17
	20	61	38	20	0	65	19
	40	68	42	22	0	73	21
	80	71	44	23	0	77	22
Fluvastatin	20	34	22	12	0	34	11
	40	41	26	14	0	41	13
	80	46	30	15	0	47	15
Lovastatin	20	40	25	13	0	40	13
	40	49	31	16	0	50	16
	80	63	40	21	0	68	20
Pravastatin	10	29	19	10	0	29	9
	20	35	23	12	0	35	11
	40	44	28	15	0	45	14
Simvastatin	10	42	27	14	0	42	13
	20	52	33	17	0	54	17
	40	55	35	18	0	57	17
	80	65	41	21	0	70	21
Rosuvastatin	10	66	41	21	0	71	21
	20	76	47	24	0	85	24
	40	80	50	25	0	91	25

*Preglednica 19 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s posameznimi jakostmi statinov, izračunanih z modelom FHS – projekcija na slovensko populacijo*

Statin	Jakost (mg)	Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Brez terapije s statini		107.291	57.826	26.474	25.778	325.357	33.441
Atorvastatin	10	37.622	23.688	12.541	0	39.015	11.844
	20	42.498	26.474	13.934	0	45.285	13.237
	40	47.375	29.261	15.327	0	50.859	14.631
	80	49.465	30.655	16.024	0	53.646	15.327
Fluvastatin	20	23.688	15.327	8360	0	23.688	7664
	40	28.565	18.114	9754	0	28.565	9057
	80	32.048	20.901	10.450	0	32.745	10.450
Lovastatin	20	27.868	17.417	9057	0	27.868	9057
	40	34.138	21.598	11.147	0	34.835	11.147
	80	43.892	27.868	14.631	0	47.375	13.934
Pravastatin	10	20.204	13.237	6967	0	20.204	6270
	20	24.384	16.024	8360	0	24.384	7664
	40	30.655	19.507	10.450	0	31.351	9754
Simvastatin	10	29.261	18.811	9754	0	29.261	9057
	20	36.228	22.991	11.844	0	37.622	11.844
	40	38.318	24.384	12.541	0	39.712	11.844
	80	45.285	28.565	14.631	0	48.769	14.631
Rosuvastatin	10	45.982	28.565	14.631	0	49.465	14.631
	20	52.949	32.745	16.721	0	59.219	16.721
	40	55.736	34.835	17.417	0	63.399	17.417

Naši rezultati, napovedani z modelom FHS, ne pokažejo nikakršnega vpliva statinov na preprečevanje možganske kapi. Najverjetnejša razlaga je, da model FHS možgansko kap predvsem povezuje z visokim sistoličnim krvnim tlakom in hkrati slabo zajema povezanost med vrednostjo holesterola in možgansko kapjo. Na slabše napovedovanje FHS enačb pri možganski kapi so opozorili tudi sestavljavci tega modela (14). Pri tem je treba opozoriti, da so nizke vrednosti holesterola povezane z nižjo incidenco ishemične možganske kapi in hkrati z višjim tveganjem za hemoragično možgansko kap (89). Dodatno se v našem primeru vpliv terapije s statini izraža le v nižji vrednosti SH in višji vrednosti HDL holesterola, medtem ko pozitiven vpliv statinov na možgansko kap pripisujejo tudi njihovim pleotropnim učinkom, ki zajemajo protivnetne in antitrombotične učinke, antioksidativno delovanje ter izboljšanje razpoložljivosti NO. Nekatere klinične študije so pokazale 19-25 % znižanje tveganja za možgansko kap pri terapiji s statini (32, 90). Metaanaliza, ki so jo izvedli Henyan in sodelavci (89), je pokazala, da so statini signifikantno za 17 % znižali tveganje za vse cerebrovaskularne dogodke in za 21 % znižali tveganje za ishemično možgansko kap, medtem ko so nesignifikantno povečali tveganje za hemoragično možgansko kap.

Ker se v našem primeru vpliv terapije s statini izraža predvsem skozi učinkovitost statinov pri zmanjševanju vrednosti SH in LDL holesterola ter zviševanju HDL holesterola, je pomembno, da smo izbrali primerljive podatke o učinkovitosti. Učinkovitost pri zniževanju LDL (preglednica 9) je tako primerljiva z zadnjim sistematskim pregledom učinkovitosti statinov pri zniževanju LDL holesterola, objavljenim leta 2008 (38). Nekoliko je nižja le učinkovitost fluvastatina 80 mg, vendar moramo upoštevati, da smo v našem primeru uporabili podatke za obliko s podaljšanim sproščanjem, ki je registrirana tudi v Sloveniji. Učinkovitost na zniževanje SH in HDL holesterola pa je primerljiva z že objavljenimi kliničnimi študijami (40, 67). Nekoliko se razlikujejo le za pravastatin, za katerega klinične študije kažejo višjo učinkovitost pri zvišanju HDL holesterola.

Slovenski podatki za bolnike s povišanim holesterolom oziroma visoko koronarno ogroženostjo niso bili dostopni, zato smo bili primorani poiskati nadomestno populacijo, ki bi čim bolj odražala slovensko. Ocenjevanje števila preprečenih srčnožilnih dogodkov na podlagi druge populacije predstavlja veliko omejitev. Težavo predstavljajo klinične študije, ki večinoma zajemajo moške srednjih let, medtem ko je delež žensk, zajetih v raziskave, le

10 %. Študije prav tako pogosto ne vključujejo starejših bolnikov (91). Naša raziskava je bila narejena na populaciji bolnikov z Irske, Islandije in Finske. Podatki o dejavnikih tveganja med irsko populacijo kažejo primerljive podatke pri pojavnosti sladkorne bolezni (na Irskem 4 %, v Sloveniji 4,3 %) in deleža kadičev (za Irsko 19 %, za Slovenijo 24 %). Manjša razlika je pri incidenci hipertenzije; 50 % proti 40 %, nekoliko višja pa je pri deležu bolnikov s hiperholesteloremijsko (na Irskem 80 % proti 65 % v Sloveniji). Kljub temu je povprečna vrednost SH pri splošnem prebivalstvu v enakih starostih skupinah podobna (5,63 mmol/l, 5,72 mmol/l) (92, 93). Raziskava na Finskem je pokazala podobno primerljivost, le da je bil delež hiperholesterolemije v populaciji nekoliko nižji (94). Za islandsko populacijo podatki o pojavnosti dejavnikov tveganja niso bili dostopni. Vse tri populacije sodijo po klasifikaciji SCORE v populacije z višjim tveganjem za srčnožilne dogodke (28). V grobem bi tako lahko to populacijo zajeto v študiji DISCOVERY, označili za primerljivo s slovensko.

Rezultati kažejo velik razpon med najbolj (rosuvastatin 40 mg) in najmanj učinkovitim statinom (pravastatin 10 mg). To lahko pripišemo predvsem omejitvam napovedovanja z modelom, neelastičnosti enačb in slabši prenosljivosti na evropske populacije. Nekatere omejitve napovedovanja z modeli smo predstavili že v prejšnjem poglavju. Med drugim je ocenjevanje srčnožilne ogroženosti in posledično napovedovanje števila dogodkov priporočeno predvsem za posameznega bolnika in njegove vrednosti dejavnikov tveganja. Upoštevati moramo, da z aplikacijo povprečnih vrednosti SH, HDL holesterola ter sistoličnega krvnega tlaka lahko pride do nekaterih odstopanj. Hkrati smo za napovedovanje predpostavili z navodili skladno jemanje statinov, čeprav podatki seveda kažejo drugače (95). Prav tako naši rezultati zajemajo posamezne jakosti statinov, primerneje bi bilo oceniti vpliv terapije posameznega statina, kar smo tudi storili v poglavju 3.3.



### **4.3. Vpliv spremembe tarčne vrednosti LDL holesterola na število preprečenih srčnožilnih dogodkov v terapiji s statini**

Število izračunanih preprečenih srčnožilnih dogodkov pri tarčni vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/l je prikazano v preglednici 20. S posameznimi statini bi preprečili od 40 do 70 koronarnih dogodkov, od 26 do 44 miokardnih infarktov, od 13 do 22 koronarnih smrti, od 40 do 76 srčnožilnih dogodkov in od 13 do 22 srčnožilnih smrti na 1000 bolnikov. Tudi v tem primeru se je med najučinkovitejšimi izkazala terapija z rosuvastatinom. Ponovno nismo opazili nobenega vpliva na preprečevanje možganske kapi pri zdravljenju s statini. Naši rezultati na podlagi modela FHS kažejo, da sprememba tarčne vrednosti LDL holesterola s 3,0 mmol/l na 2,5 mmol/l ne prinaša dodatnega števila preprečenih srčnožilnih dogodkov. Tako smo izračunali, da bi lahko preprečili od 2 do 5 koronarnih dogodkov, 1 do 2 miokardnih infarktov, 1 koronarno smrt, od 2 do 6 srčnožilnih dogodkov in 1 do 2 srčnožilni smrti na 1000 bolnikov. Rezultati projekcije na slovensko populacijo so predstavljeni v preglednici 21.

Pri rezultatih moramo upoštevati, da izračuni v našem primeru temeljijo na povprečnem znižanju vrednosti SH in povprečnem zvišanju HDL, ki smo jih dobili iz deleža bolnikov, ki jemljejo posamezno jakost statina. Izračunali smo jih na podlagi vrednosti LDL holesterola. Kljub temu, da SH in HDL holesterol najbolj odražata tveganje za srčnožilne dogodke, je v klinični praksi vrednost LDL holesterola pogosto podlaga za začetek farmakološkega zdravljenja (29, 96). Naš način računanja ima seveda omejitve, primarno delovanje statinov je namreč nižanje vrednosti LDL holesterola, medtem ko je delovanje na SH in HDL holesterol nekoliko nižje. S tem, ko premaknemo tarčno vrednosti LDL holesterola k nižji vrednosti, se poveča delež bolnikov, ki prejemajo višje jakosti posameznih statinov (preglednica 13 in 14, ter grafa 1 in 2). Vendar se ta premik le malo odraža pri povprečni učinkovitosti statinov na nivo SH in HDL holesterola. Tako je razlika med povprečnim znižanjem SH in zvišanjem HDL holesterola v več primerih le 1 %. Ta pa se izraža v majhni razliki števila preprečenih srčnožilnih dogodkov.

Podatki kažejo, da vsako zmanjšanje serumskega LDL holesterola za 1 mmol/l zmanjšuje tveganje za srčnožilne dogodke in umrljivost za 21 % oziroma 12 % (54). Medtem ko klinični podatki pri bolnikih s koronarno boleznijo podpirajo agresivnejše zniževanje LDL

holesterola, so podatki v primarni preventivi zelo skopi. V sekundarni preventivi agresivnejša terapija prispeva k 18 % znižanju miokardnega infarkta in 17 % znižanju možganske kapi (97). Tako evropske (30) in tudi slovenske smernice (29) priporočajo za te bolnike tarčne vrednosti LDL holesterola 2,5 mmol/l, medtem ko ameriške smernice postavljajo mejo celo na 2,0 mmol/l (96). Ena izmed redkih študij, ki je proučevala vpliv agresivnejše terapije s statini na debelino koronarne intime meda, je sicer pokazala njeno zmanjšanje, vendar raziskovalci zaradi premajhnega števila podatkov o umrljivosti niso dokazali zmanjšanja umrljivosti pri agresivni terapiji s statini (98).

Pri agresivnejšem zmanjševanju LDL holesterola s statini se odpira predvsem vprašanje varnosti zdravljenja. Rezultati analiz kažejo na enako pojavnost stranskih učinkov pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli agresivnejšo terapijo, kot pri bolnikih z navadno terapijo (97). Kljub temu obstaja možnost, da bo v klinični praksi, predvsem zaradi sočasne uporabe več zdravil, prišlo do večje pojavnosti neželenih učinkov.

*Preglednica 20 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s statini pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/ in razlika pri spremembi tarčne vrednosti*

Statin	Tarčna vrednost (mmol/l)	Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Brez terapije s statini		154	83	38	37	466	48
Atorvastatin	3,0	60	38	20	0	63	19
	2,5	63	40	21	0	68	20
	razlika	3	2	1	0	5	1
Fluvastatin	3,0	42	27	14	0	43	14
	2,5	44	28	15	0	45	14
	razlika	2	1	1	0	2	0
Lovastatin	3,0	56	36	19	0	59	18
	2,5	93	38	20	0	65	19
	razlika	5	2	1	0	6	1
Pravastatin	3,0	40	26	13	0	40	13
	2,5	42	27	14	0	43	14
	razlika	2	1	1	0	3	1
Simvastatin	3,0	53	34	18	0	55	17
	2,5	58	37	19	0	62	19
	razlika	5	3	1	0	7	2
Rosuvastatin	3,0	70	44	22	0	76	22
	2,5	73	45	23	0	80	23
	razlika	3	1	1	0	4	1

*Preglednica 21 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s statini pri upoštevanju tarčne vrednosti LDL holesterola 3,0 mmol/l oziroma 2,5 mmol/ in razlika pri spremembi tarčne vrednosti – projekcija na slovensko populacijo*

Statin	Tarčna vrednost (mmol/l)	Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Brez terapije s statini		107.282	57.821	26.472	25.775	324.631	33.438
Atorvastatin	3,0	41.798	26.472	13.933	0	43.888	13.236
	2,5	43.888	27.865	14.629	0	47.371	13.933
	razlika	2090	1393	697	0	3483	697
Fluvastatin	3,0	29.259	18.809	9753	0	29.955	9753
	2,5	30.652	19.506	10.450	0	31.349	9753
	razlika	1393	697	697	0	1393	0
Lovastatin	3,0	39.012	25.079	13.236	0	41.101	12.539
	2,5	64.787	26.472	13.933	0	45.281	13.236
	razlika	3483	1393	697	0	4180	697
Pravastatin	3,0	27.865	18.112	9056	0	27.865	9056
	2,5	29.259	18.809	9753	0	29.955	9753
	razlika	1393	697	697	0	2090	697
Simvastatin	3,0	36.922	23.686	12.539	0	38.315	11.843
	2,5	40.405	25.775	13.236	0	43.191	13.236
	razlika	3483	2090	697	0	4876	1393
Rosuvastatin	3,0	48.764	30.652	15.326	0	52.944	15.326
	2,5	50.854	31.349	16.023	0	55.731	16.023
	razlika	2090	697	697	0	2787	697

#### **4.4. Vpliv spremembe koronarne ogroženosti na število preprečenih srčnožilnih dogodkov v terapiji s statini**

V preglednici 22 so prikazani podatki o številu srčnožilnih dogodkov, ki smo jih izračunali z modelom FHS za obdobje 10 let, in sicer na hipotetični populaciji z visokim tveganjem (20-40 %) za koronarne dogodke, ter vpliv terapije s statinom pri različnih scenarijih, ki smo jih predpostavili. Tako bi, ob upoštevanju, da statine prejemajo vsi bolniki z visokim tveganjem, kot to priporočajo slovenske smernice, s statini preprečili 27,5 % koronarnih dogodkov, 29 % miokardnih infarktov, 38 % koronarnih smrti, 8 % srčnožilnih dogodkov in 31 % srčnožilnih smrti. Kljub temu pa bi v tej populaciji v 10 letih zabeležili 31.399 koronarnih dogodkov, 22.201 miokardnih infarktov, 8873 koronarni smrti, 10.131 možganskih kapi, 100.817 srčnožilnih dogodkov in 10.069 srčnožilnih smrti. Rezultati vpliva terapije s statinom nam kažejo nižje relativno znižanje srčnožilnih dogodkov s statinom kot rezultati iz prejšnjih poglavij, v katerih smo izračunali vpliv posamezne jakosti in celotne terapije s statinom. So pa podatki bližje rezultatom zadnje objavljene metaanaliza (87). To lahko pripišemo predvsem dejstvu, da smo v hipotetičnih primerih obravnavali vse bolnike, z visoko ogroženostjo, in ne samo tistih, ki imajo predvsem povišane vrednosti SH ali LDL holesterola. Kot smo v prejšnjih poglavjih že ugotovili, terapija s statini, po izračunih z modelom FHS, ne preprečuje možganske kapi.

Če bi se meja koronarne ogroženosti, ki jo uporabljamo za začetek zdravljenja s statini, spremenila z 20 na 30 %, bi se število srčnožilnih dogodkov v populaciji z visokim tveganjem drastično povečalo. Tako bi 10 letih zabeležili dodatnih 9078 koronarnih dogodkov, 6863 miokardnih infarktov, 3906 koronarnih smrti, 6774 srčnožilnih dogodkov in 3252 srčnožilnih smrti. Število srčnožilnih dogodkov se nekoliko zmanjša, če upoštevamo, da bi si del bolnikov (20 %) sam plačal zdravljenje s statini. Ob vedno večji osveščenosti prebivalstva o srčnožilnih boleznih in dejavnikih tveganja zanje je ta scenarij verjetnejši od prejšnjega, v katerem se noben bolnik ne bi odločil za zdravljenje s statinom. Naša predpostavka o premiku meje koronarne ogroženosti z 20 na 30 % kot začetek zdravljenja je izjemno konservativna, a ne nemogoča. S prihodom vedno več dragih bioloških zdravil seveda obstaja možnost, da se del stroškov za zdravljenje preventive srčnožilnih bolezni preloži na bolnike, s čimer pa bi se seveda delež bolnikov, ki bi prejeli terapijo s statini, močno zmanjšal.

Naš način napovedovanja ima nekaj pomanjkljivosti. Prvič, podatki o deležu bolnikov v posameznih starostnih skupinah so povzeti po raziskavi iz leta 1996. Obstaja možnost, da se je delež bolnikov z visoko koronarno ogroženostjo, spremenil. O tem smo že razpravljali v prejšnjih poglavjih tega diplomskega dela. Drugič, pri številu bolnikov smo upoštevali le bolnike do 64. leta starosti, starejših namreč leta 1996 niso zajeli v raziskavo. Ker je pri starejših višje tveganje za srčnožilne dogodke, bi sprememba meje prispevala k dodatnemu številu srčnožilnih dogodkov. In tretjič smo, ko smo predpostavili vse mogoče hipotetične bolnike z visokim tveganjem, morda precenili vrednosti krvnega tlaka in SH. Bolniki z visokim krvnim tlakom (180 mmHg) najverjetneje prejemajo antihipertenzivno terapijo in imajo nižji tlak, kot smo ga predpostavili. Kljub temu smo se za ta pristop odločili, saj podatki za Slovenijo kažejo, da ima le samo 9,1 % bolnikov, ki prejemajo antihipertenzivno terapijo, urejen krvni tlak. Povprečni sistolični tlak bolnikov s hipertenzijo pa je celo 150 mmHg (99). Četrto, naša predpostavka, da je razmerje med bolniki z 20-30 % in 30-40 % ogroženostjo 2:1, je hipotetična. Tako evropske kot slovenske smernice namreč ne poznajo ločnice med tema dvema skupinama, temveč v skupino z visokim tveganjem zajemajo bolnike z 20-40 % ogroženostjo. Pri tem smo število preprečenih dogodkov izračunali tudi za primera, če je razmerje med bolniki z 20-30 % in 30-40 % ogroženostjo 1:1 oziroma 3:1. Rezultati občutljivostne analize kažejo, da bi se pri kateremkoli razmerju število srčnožilnih dogodkov bistveno zvišalo, če bi prišlo do spremembe koronarne ogroženosti kot meje za začetek zdravljenja s statini (priloga 6).

Tudi tokrat v izračunih nismo upoštevali populacije s sladkorno boleznijo, z upoštevanjem te bi dobili še višje število srčnožilnih dogodkov. Kot v prejšnjih poglavjih smo tudi tukaj pri bolnikih predpostavili z navodili popolnoma skladno jemanje statinov, kljub temu, da je v klinični praksi to nižje (100).

*Preglednica 22 – Število srčnožilnih dogodkov pri slovenski populaciji z visokim tveganjem za srčnožilne dogodke in vpliv terapije s statini, če bi bila meja koronarne ogroženosti za začetek zdravljenja s statini spremenjena iz 20 % na 30 %*

	Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Število dogodkov v populaciji	43.410	31.261	14.326	10.257	109.188	14.677
Začetek zdravljenja pri ogroženosti > 20 %						
Število dogodkov v populaciji	31.399	22.201	8873	10.131	100.817	10.069
Število preprečenih dogodkov s statini (NNEP)	12.011	9060	5453	126	8371	4608
Začetek zdravljenja pri ogroženosti > 30 %						
Število dogodkov v populaciji	40.477	29.064	12.779	10.218	107.591	13.323
Število preprečenih dogodkov s statini (NNEP)	2933	2197	1547	39	1597	1354
Število dogodkov v populaciji ob upoštevanju, da se 20 % bolnikov odloči za samozdravljenje (Pe)	39.130	25.857	14.115	10.204	116.724	12.832
Število preprečenih dogodkov s statini (NNEP)	4280	3207	2111	53	2668	1845

#### 4.5. Vpliv terapije s statini na srčnožilne dogodke pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo

V preglednici 23 je predstavljen vpliv terapije s simvastatinom 10 mg pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo, ki smo jo za Slovenijo izračunali za obdobje petih let. Če bi bil simvastatin 10 mg dostopen kot zdravilo brez recepta, bi v slovenski populaciji v petih letih lahko preprečili 679 koronarnih dogodkov, 490 miokardnih infarktov, 124 koronarnih smrti 1094 srčnožilnih dogodkov in 86 srčnožilnih smrti. Naši rezultati so ocenjeni na podlagi hipotetičnih primerov bolnikov in na podlagi učinkovitosti simvastatina 10 mg na zniževanje vrednosti SH in zviševanje vrednosti HDL holesterola. Omejitve našega napovedovanja s hipotetičnimi primeri smo opisali v prejšnjem poglavju.

*Preglednica 23 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov s simvastatinom 10 mg v Sloveniji pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo*

Spol	Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Število preprečenih dogodkov s statini (NNEP)	679	490	124	4	1094	86
Občutljivostna analiza						
Pe (0,18 – 0,22)						
Pa (0,50 – 0,62)	550-822	397-593	100-150	3-4	886-1324	69-104

Pe = delež bolnikov, ki se odločijo za terapijo s statini

Pa = delež bolnikov, ki na terapiji vztraja

Če primerjamo vpliv terapije s statini in spremembo življenjskega sloga na koronarne dogodke, lahko vidimo, da je vpliv spremembe življenjskega sloga pri slovenski populaciji trikrat večji od ocenjenega vpliva terapije s statini. Delež bolnikov, ki se odločijo za spremembo življenjskega sloga, je namreč višji od deleža bolnikov (101), ki se odločijo za samozdravljenje s statini (69). Hkrati je tudi delež bolnikov, ki na terapiji s statini ostajajo,



nižji od deleža bolnikov, ki se odločijo vztrajati pri zdravem načinu življenja (preglednica 24).

*Preglednica 24 – Primerjava vpliva terapije s simvastatinom 10 mg in spremembe življenjskega sloga v Sloveniji pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo*

Terapija	Pe	Pa	Relativno znižanje za koronarni dogodek (RRR)	Število preprečenih koronarnih dogodkov (NNEP)
Simvastatin 10 mg	20 %	56 %	31 %	679 [550-822]
Sprememba življenjskega sloga	52 %	65 %	16 %	1629 [1337-2152]

Pe = delež bolnikov, ki se odločijo za terapijo s statini

Pa = delež bolnikov, ki na terapiji vztraja

Pri tem nismo mogli oceniti deleža bolnikov, ki bi se odločili za spremembo življenjskega sloga in terapijo s statini, zato ne moremo oceniti skupnega učinka obeh terapij pri populaciji z nižjim tveganjem. Kljub temu lahko sklepamo, da bi statini dodatno prispevali k znižanju števila vseh srčnožilnih dogodkov. Podatki podobne študije, ki na ameriški populaciji analizirala vpliv terapije s statini, kažejo, da lahko statini pripomorejo k dodatni preprečitvi srčnožilnih dogodkov. Raziskovalci so predlagali, da statini naj ne bi bili dostopni samo bolnikom z visoko koronarno ogroženostjo (72).

Odločitev v Veliki Britaniji, da se simvastatin 10 mg uvede kot zdravilo, dostopno v lekarnah brez recepta, je sprožila veliko polemik in vprašanj. Del stroke, ki temu ni naklonjen, je zaskrbljen predvsem zaradi majhnega števila kliničnih podatkov o dolgotrajnosti in učinkovitosti zdravljenja z najnižjimi jakostmi statinov. Zaradi lažje dostopnosti statinov in težjega nadzorovanja zdravljenja pa obstaja višja stopnja tveganja za pojav stranskih učinkov in interakcij z drugimi zdravili. Previdnost je prisotna predvsem zaradi dejstva, da gre za prvo zdravilo brez recepta, ki se v kronični bolezni uporablja dolgotrajno. Ker ocenjevanje tveganja za srčnožilne dogodke pri izdaji statina poteka samo na podlagi spola, starosti in dejavnikov tveganja, ki jih pove bolnik sam, se pojavlja tudi skrb o netočni oceni bolnikovega tveganja. Tako bi lahko prišlo do podcenitve ogroženosti in slabše identifikacije sprememb v vrednostih drugih lipidov (102, 103). Ta omenjeni problem se v Veliki Britaniji poskušajo odpraviti s stalnim izobraževanjem

farmacevtov in doslednim izvajanjem svetovanja ob prodaji simvastatina (104). Po drugi strani pa takšna ureditev daje bolnikom možnost, da proaktivno pristopijo k zmanjšanju tveganja za srčnožilne dogodke. Tako se olajša dostop do zdravljenja, poveča se osveščenost prebivalcev o dejavnikih tveganja in srčnožilnih boleznih, in pride do prihrankov v zdravstveni blagajni.

Največja pozornost je namenjena povečanju tveganja za neželene učinke ob nenadzorovani uporabi simvastatina. Podatki kliničnih študij kažejo, da se stranski učinki pri jemanju statinov pojavijo pri 0,5 % bolnikov. Ob upoštevanju deleža bolnikov, ki bi se za zdravljenje odločili in pri njem tudi vztrajali, bi v Sloveniji v petih letih prišlo do 304 manjših stranskih učinkov, kot so miaglija, miopatija ali povišane vrednosti jetrnih testov. Hudi stranski učinki, kot je rabdomioliza so zelo redki. Do večjega tveganja za stranske učinke bi prihajalo predvsem pri starejših in bolnikih, ki jemljejo veliko drugih zdravil, vendar bi lahko to tveganje zmanjšali s pravilnim svetovanjem v lekarni ob prodaji statina.

Kljub navedenim ugotovitvam rezultati kažejo, da bi pravilno samozdravljenje lahko prispevalo k dodatnemu zmanjšanju srčnožilnih boleznih. Izvesti bi morali podrobnejšo analizo o vplivu nižje jakosti statina pri osebah z nižjo ogroženostjo, na podlagi katere bi bilo treba razmisliti o preklopu statinov na zdravila brez recepta, seveda pod nadzorovanimi pogoji.

## 5. ZAKLJUČEK

Srčnožilne bolezni so v razvitih državah vodilni vzrok smrti in zbolewnosti. V diplomski nalogi smo ovrednotili napovedovanje srčnožilnih dogodkov na osnovi nadomestnih kazalcev v terapiji s statini v Sloveniji.

Z uporabo modelov smo za obdobje 10 let napovedali število srčnožilnih dogodkov v Sloveniji in vpliv terapije s statini pri njihovem preprečevanju. Največja omejitev našega diplomskega dela je uporaba podatkov o povprečnih vrednostih SH in HDL iz raziskave CINDI, ki je bila izpeljana leta 1996, ter uporaba nadomestne populacije bolnikov s povišanim holesterolom in visoko koronarno ogroženostjo. Izbrani podatki so nam sicer omogočili uporabo rezultatov za slovensko populacijo, vendar bi za boljšo analizo potrebovali dostopne podatke o trenutnih povprečnih vrednostih SH, LDL in HDL holesterola, sistoličnega krvnega tlaka ter deleža kadičcev po posameznih starostnih skupinah.

Pri primerljivih srčnožilnih izidih smo dobili podobne rezultate tako z uporabo modela FHS kot z uporabo modela SCORE. Za napovedovanje števila srčnožilnih dogodkov je primernejši FHS, saj v svojih enačbah upošteva vpliv HDL holesterola in sladkorne bolezni. Hkrati omogoča napovedovanje tudi za neusodne srčnožilne dogodke. Z modeli za napovedovanje srčnožilnih dogodkov ne moremo napovedati vpliva statinov na preprečevanje možganske kapi. V uporabljenih modelih se vpliv terapije s statini izraža le v nižji vrednosti SH in višji vrednosti HDL, medtem ko je vpliv statinov na preprečevanje možganske kapi povezan predvsem z njihovim protivnetnim in antitrombotičnim delovanjem.

Rezultati števila preprečenih srčnožilnih dogodkov pri terapiji s posameznimi jakostmi statinov kažejo, da bi s statini znižali koronarne dogodke od 19 % do 52 %, miokardni infarkt od 23 % do 60 %, koronarno smrt od 26 % do 66 %, srčnožilne dogodke od 6 % do 19 % ter srčnožilno smrt od 19 % do 52 % . Najučinkovitejši je bil rosuvastatin 40 mg, medtem ko je najnižjo učinkovitost izkazal pravastatin 10 mg. Naši rezultati se le delno ujemajo z rezultati kliničnih študij, kar bi lahko pripisali omejitvam pri napovedovanju z modeli.

Naši rezultati na podlagi modela FHS kažejo, da sprememba tarčne vrednosti LDL holesterola s 3,0 mmol/l na 2,5 mmol/l v primarni preventivi ne zvišuje števila preprečenih srčnožilnih dogodkov. S terapijo s statini bi tako v 10 letih preprečili le od 1 do 7 posameznih srčnožilnih dogodkov na 1000 zdravljenih bolnikov.

Na drugi strani bi sprememba meje koronarne ogroženosti, ki jo uporabljamo za začetek zdravljenja s statini, z 20 % na 30 % povečala število srčnožilnih dogodkov v Sloveniji. Tako bi v 10 letih zabeležili dodatnih 9078 koronarnih dogodkov, 6863 miokardnih infarktov, 3906 koronarnih smrti, 6774 srčnožilnih dogodkov in 3252 srčnožilnih smrti. Tudi ob upoštevanju, da bi si del bolnikov sam plačal zdravljenje s statini, bi število srčnožilnih dogodkov še vedno ostalo bistveno višje.

S tem, ko bi bil simvastatin 10 mg dostopen kot zdravilo brez recepta za osebe z nizkim tveganjem za srčnožilne dogodke (10-20 % ogroženost), bi z njim lahko v 5 letih potencialno preprečili 679 koronarnih dogodkov, 490 miokardnih infarktov, 124 koronarnih smrti 1094 srčnožilnih dogodkov in 86 srčnožilnih smrti. Vpliv terapije bi bil v takem primeru trikrat manjši kot vpliv spremembe življenjskega sloga. Predvsem zaradi, kot kažejo izkušnje iz Velike Britanije, nizkega deleža ljudi, ki bi se za samozdravljenje odločili in pri njem tudi vztrajali. Pri tem nismo mogli oceniti deleža bolnikov, ki bi se odločili hkrati za spremembo življenjskega sloga in terapijo s statini. Tako posledično ne moremo oceniti skupnega učinka obeh terapij pri populaciji z nižjim tveganjem. Kljub temu bi bilo ob dodatnih dokazih o učinkovitosti in varnosti nižjih jakosti statinov pri preprečevanju srčnožilnih dogodkov smiselno razmisliti o preklopu statinov na zdravila brez recepta pod nadzorovanimi pogoji.

## 6. LITERATURA

1. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Trejta izdaja, Ljubljana 2005: 181-213
2. Lajovic J (urednik). Vse o srcu, Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije, Ljubljana 1996: 50-82 in 112-41, 256-82 in 736-61
3. Ribarič S. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije, 9.izdaja, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana 2003: 235-50
4. Wang TJ, Gona P, Larson MG et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2006;25: 2361-9
5. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and Other Emerging Blood Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: C19-31
6. Fras Z. Splošna načela za ocenjevanje globalne absolutne ogroženosti za bolezn srca in žilja in priporočila, ki veljajo v Sloveniji. (dostopno na [www.jupsline.net](http://www.jupsline.net), dostopano 10. 1. 2008)
7. Svetovna zdravstvena organizacija (dostopno na [www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online](http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online), dostopano 3. 5. 2008)
8. Tusek-Bunc K. Kako najlažje zmanjšati srčnožilno tveganje. Kersnik J (ur.). VII. Fajdigovi dnevi. Kronična bolečina, hiperlipidemije, menopavza, hipertenzija, podporno zdravljenje rakavih bolnikov, erektilne motnje. Zbornik predavanj, Kranjska Gora, 14. - 15. 10. 2005. Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, Ljubljana 2005, str. 49-59
9. Zdravstveno statistični letopis Slovenije 2005, Inštitut za zdravje Slovenije (dostopno na [www.ivz.si](http://www.ivz.si), dostopano 3.5.2008)
10. Zaletel-Kragelj L, Fras Z, Maučec-Zakotnik J (uredniki). Tvegana vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije. CINDI Slovenija, Ljubljana 2004
11. Ballantyne C, Arrol B, Shepherd J. Lipids and CVD management: Towards a global consensus. *Eur Heart J* 2005;26: 2224-31
12. Poulter N. Global risk of cardiovascular disease. *Heart* 2003;89: 2-5
13. Jones AF, Walker J, Jewkes C et al. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart* 2001;85: 37-43

14. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF et al. Cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 1990;121: 293-8
15. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24: 987-1003
16. Tunstall-Pedoe H. The Dundee coronary risk-disk for management of change in risk factors. *BMJ* 1991;303: 744-7
17. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105: 310-5
18. Framingham Heart Study (dostopno na [www.framingham.com](http://www.framingham.com), dostopano 10. 1. 2008)
19. Kannel WB, Mc Gee, Gordon T. A general cardiovascular risk profil: The Framingham Study. *Am J Cadiol* 1976;38: 46-51
20. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, et al. An updated Coronary Risk Profile – A statement for Health Professionals, *Circulation* 1991;83: 356-62
21. D'Agostino RB, Mason WR, Huse DM et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from The Framingham Study. *American Heart Journal*, 2000;139: 272-81
22. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recomendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: Summary. *BMJ* 2000;320: 705-6
23. Wood D, De Backer G, Feargeman O et al. Joint European Societies' recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Atherosclerosis* 1998;140: 199-270
24. National Heart Foundation. Clinical guidelines for the assesment and management of dyslipidemia. *NZ Med J* 1996;109: 224-32
25. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000;320: 709-10
26. Ramsey LE, Haq IU, Jackson PR et al. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996;348: 387-8

27. Wallis EJ, Ramsey LE, Haq IU et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000;320: 671-6
28. Evropska kardiološka zveza (dostopna na [www.escardio.org/heartscore](http://www.escardio.org/heartscore), dostopano 10. 1. 2008)
29. Šabovič M, Zdravljenje hiperlipidemije. Kersnik J (ur.). VII. Fajdigovi dnevi. Kronična bolečina, hiperlipidemije, menopavza, hipertenzija, podporno zdravljenje rakavih bolnikov, erektilne motnje. Zbornik predavanj, Kranjska Gora, 14. - 15. 10. 2005. Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, Ljubljana 2005, str. 33-8
30. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003;10: S1-78
31. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results from AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279: 1615-22
32. Pedersen TR, Kjeldhus J, Berg K et al. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344: 1383-9
33. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333: 1301-7
34. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durringtonh PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96
35. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Study Group. Major Outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288: 2998-3007
36. Williams DA, Lemke Tl. Foye's Principle of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, 5. Izdaja 2002
37. Rang HP, Dale MM. Pharmacology. 5.izdaja, 306-13, Edinburgh 2005
38. Kos M, Obradovič M, Kristl J. Sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL. *Farm Vest* 2007;58: 155-65

39. Hilleman D, Phillips J, Mohiuddin S et al. A population-based treat to target pharmaco-economic analysis of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1999;21: 536-62
40. Edwards JE, Moor RA. Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 2003;4: 18
41. Balk EM, Lau J, Goudas LC et al. Effects of Statins on Nonlipid Serum Markers Associated with Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med.* 2003;139: 670-82
42. Dyer O. Consumers' Association voices concern at over the counter statins. *BMJ* 2004; 329: 310
43. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Reclassification summary for simvastatin POM to P. (dostopno na <http://medicines.mhra.gov.uk>, dostopano 25. 2. 2008)
44. Royal Pharmaceutical Society: Practice Guidance: OTC simvastatin 10mg. *Pharm J* 2004; 273:169-70
45. Johnson & Johnson MSD Consumer Pharmaceuticals. Zocor Heart-Pro Pharmacist Training Guide, 2004
46. Dyer O. FDA rejects sale of over the counter statins. *Brit Med J* 2005;330:614
47. Wood D. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80: S1-29
48. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-97
49. Zavod MON (dostopno na [www.med.over.net/javne\\_datoteke/novice/datoteke/11625-Preventiva-v-DM-2007.ppt](http://www.med.over.net/javne_datoteke/novice/datoteke/11625-Preventiva-v-DM-2007.ppt), dostopano 10. 1. 2008)
50. Bobnar I. Koronarna bolezen v povezavi s hiperlipoproteinemijo s kliničnega, epidemiološkega in farmakološkega vidika. Diplomsko delo. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2001
51. CINDI Slovenija (dostopno na [www.cindi-slovenija.net](http://www.cindi-slovenija.net), dostopano 10. 1. 2008)
52. Statistični urad Republike Slovenije, Centralni register prebivalstva (dostopno na [www.stat.si](http://www.stat.si), dostopano 25. 2. 2008)
53. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1997;336: 153-62



54. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Colaborators. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366: 1267-78
55. Sever PS, Dalhof B. Poulter NR et al Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinaviaa Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361: 1149-58
56. Strandeberg TE, Feely J, Sigurdson EL. Twelve-Week, Multicenter, Randomized, Open-Label Comparison of the Effects of Rosuvastatin 10 mg/d and Atorvastatin 10 mg/d in High-Risk Adults: A Discovery Study. *Clin Ther* 2004;26: 1821-33
57. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Simvastatin Lek. Datum revizije 30.11.2005 (dostopno na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net), dostopano 25. 2. 2008)
58. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Holetar. Datum revizije 22.6.2001 (dostopno na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net), dostopano 25. 2. 2008)
59. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Pralip. Datum revizije 5.12.2003 (dostopno na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net), dostopano 25. 2. 2008)
60. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lescol. Datum revizije 23.5.2005 (dostopno na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net), dostopano 25. 2. 2008)
61. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lescol XL. Datum revizije 23.5.2005 (dostopno na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net), dostopano 25. 2. 2008)
62. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Atoris. Datum revizije 22.4.2005 (dostopno na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net), dostopano 25. 2. 2008)
63. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Crestor. Datum revizije 8.12.2006 (dostopno na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net), dostopano 25. 2. 2008)
64. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*, 2003;92: 152-60
65. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G et al. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002;22: 290-308
66. MS Windows operating version of BUGS: Bayesian Analysis Using Gibbs Sampling (dostopno na [www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/), dostopano 12. 10. 2007)

67. Palmer SJ, Bradey AJ, Ratcliff AE. The cost-effectiveness of a new statin (rosuvastatin) in the UK NHS. *Int J Clin Pract* 2003;57: 792-800
68. Jones P, Kafonek S, Laurora I et al. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in Patients with Hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998;81: 582-7
69. Maučec-Zakotnik J. Ogroženost Slovencev za kardiovaskularne in druge kronične bolezni. *ISIS* 2000;9: 56-9
70. Gotto AM. Over the counter statins and cardiovascular disease prevention: perspectives, challenges and opportunities. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78: 213-7
71. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178: 576-84
72. Brass EP. Consumer behaviour in the setting of over-the-counter statin availability: lessons from the consumer use study of OTC Mevacor. *Am. J Cardiol* 2004;94: 22F-9F
73. Hense HW, Schulte H, Lowel H et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;23: 937-45
74. Brindle P, Emberson J, Lampe F et al. Predictable accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective, cohort study. *BMJ* 2003;327: 1267-72
75. Haq IU, Ramsey LE, Yeo WW et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999;81: 40-6
76. Eichler K, Puhan A, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am J Heart* 2007;153: 722-31
77. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994;25: 40-3
78. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, et al. Lifetime Health and Economic Consequences of Obesity. *Arch Intern Med* 1999;159: 2177-83
79. 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* 1996;77: 1179-84
80. Sornak MJ, Levey AS. Kidney disease as a risk factor for development of CVD. *Hypertension* 2005;42: 1050-65

81. Fras Z. Ocenjevanje srčno-žilne ogroženosti v klinični praksi ter dodatna vloga presnovnih dejavnikov. (dostopno na [www.jupsline.net](http://www.jupsline.net), dostopano 10. 1. 2008)
82. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging?: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103: 1245-9
83. Maučec – Zakotnik J, Lainščak M. Preventiva bolezni srca in žilja. *Zdrav Vestn* 2003;72: 261-3
84. Lloyd-Jones DM, Larson MG, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353: 89-92
85. Slejko L. Dejavniki tveganja in stopnja ogroženosti z boleznimi srca in ožilja. *ISIS* 2001;Dec 48-50
86. Winocour PH, Fisher M. Prediction of cardiovascular risk in people with diabetes. *Diabet Med* 2003;20: 515-27
87. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360: 1623-30
88. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Statin Therapy – A Meta-analysis of Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2006;166: 2307-13
89. Henyan NM, Riche DM, East HE et al. Impact of Statins on Risk of Stroke: A Meta-Analysis. *Ann Pharmacother* 2007;41: 1937-45
90. The long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339: 1349-57
91. Bandyopadhyay A, Bayer AJ, O'Mahony MS. Age and gender bias in statin trials. *Q J Med* 2001;94:127-32
92. Creagh D, Neilson S, Collins A et al. Established cardiovascular disease and CVD risk factors in a primary care population of middle-aged Irish men and women. *Ir Med J* 2002;95: 298-301
93. Shelley E, Daly L, Collins C, et al. Cardiovascular risk factors changes in Kilkenny Health Project. A community health promotion programme. *Eur Heart J* 1995;16: 723-5
94. Ketola E, Klockars A. Computer-assisted telephone interview (CATI) in primary care. *Fam Pract* 1999;16: 179-83

95. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu V. Adherence with Statin Therapy in Elderly Patients With or Without Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2002;288: 462-7
96. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110: 227-39
97. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PL et al. 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: 2055-60
98. Accetto R, Žemva A, Dolenc P. Nadzor hiperetenzije v Republiki Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2001;70: 279-83
99. LaFleur J, Thompson CJ, Joish VN, et al. Adherence and persistence with single-dosage form extended release niacin/lovastatin compared with statins alone or in combination with extended-release niacin. *Ann Pharmacother* 2006;40: 7-8
100. Eriksson KM, Westborg CJ, Eliasson MCE. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors. The Bjorkans study. *Scand J Public Health* 2006;34: 453-61
101. Gibson L. Moves to sell statins over the counter raises concerns. *Brit Med J* 2004;328: 1221
102. Barter PJ, Rye KA. The Argument Against the Appropriateness of Over-the-Counter Statins. *Circulation* 2006;114: 1315-20
103. Gotto AM. Over-the-counter Statin Are Worth Considering in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006;114: 1310-14
104. Gemmel I, Verma A, Harrison RA. Should We Encourage Over-The-Counter Statins? A population Perspective for Coronary Heart Disease Prevention. *Am J Cardiovascular Drugs* 2007;4: 299-302
105. Berger DM, Pečar-Čad S. Epidemiologija kardiovaskularne bolezni. *Farm Vestn* 2003; 54: 105-11.

## 7. PRILOGE

### 7.1. PRILOGA 1 - Izračun 10-letnega tveganja za usodne srčnožilne dogodke in usodne koronarne dogodke z modelom SCORE.

Izračunali smo tveganje (enačba 13 in 14) za koronarne bolezni in druge srčnožilne bolezni ( $S_0$ ), ločeno glede na bolnikovo trenutno starost ( $t$ ) in bolnikovo starost čez 10 let, z uporabo parametrov  $\alpha$  in  $p$  iz preglednice 25.

$$S_0(t) = \exp\{-(\exp(\alpha))(t - 20)^p\} \quad (13)$$

$$S_0(t + 10) = \exp\{-(\exp(\alpha))(t - 10)^p\} \quad (14)$$

Z uporabo koeficientov  $\beta$  iz preglednice 26 smo izračunali (enačba 15) uteženo vsoto ( $w$ ) za SH (mmol/l), sistolični krvni pritisk (mmHg) in kajenje (prisotnost = 1, neprisotnost = 0). Uteženo vsoto smo izračunali ločeno za koronarne dogodke in druge srčnožilne dogodke.

$$w = \beta_{SH} \times (SH - 6) + \beta_{SBP} \times (SBP - 120) + \beta_{kajenje} \times kajenje \quad (15)$$

Izračunali smo preživetje ( $S$ ) pri trenutni starosti bolnika ( $t$ ) in čez 10 let za koronarne dogodke in druge srčnožilne dogodke, in sicer s pomočjo  $w$ ,  $S_0$  in  $S_0$ , izračunanih v enačbah 13-15.

$$S(t) = \{S_0(t)\} \exp(w) \quad (16)$$

$$S(t + 10) = S_0(t + 10) \exp(w) \quad (17)$$

Nato smo izračunali desetletno verjetnost preživetja ( $S_{10}$ ) iz verjetnosti preživetja ( $S$ ) pri bolnikovi trenutni starosti in čez 10 let (enačba 18).

$$S_{10}(t) = \frac{S(t + 10)}{S(t)} \quad (18)$$

Izračunali smo 10-letno tveganje za usodne koronarne dogodke in druge srčnožilne dogodke ter jih sešteli v skupno tveganje (enačba 19 in enačba 20).

$$Risk_{10} = 1 - S_{10}(t) \quad (19)$$

$$CVD Risk_{10}(t) = CHD Risk_{10}(t) + Non-CHD Risk_{10}(t) \quad (20)$$

Preglednica 25 – Parametra  $\alpha$  in  $p$  za računanje usodnih srčnožilnih dogodkov z modelom SCORE

		Usodni koronarni dogodek		Drugi usodni srčnožilni dogodki	
		$\alpha$	$p$	$\alpha$	$p$
Populacije z nizkim tveganjem	moški	-22,1	4,71	-26,7	5,64
	ženske	-29,8	6,36	-31,0	6,62
Populacije z visokim tveganjem	moški	-21,0	4,62	-25,7	5,47
	ženske	-28,7	6,23	-30,0	6,42

Preglednica 26 – Parametri  $\beta$  za računanje usodnih srčnožilnih dogodkov z modelom SCORE

	Usodni koronarni dogodek	Usodni srčnožilni dogodek (brez usodnega koronarnega dogodka)
$\beta_k$	0,71	0,63
$\beta_{SH}$	0,24	0,02
$\beta_{SBP}$	0,018	0,022

## 7.2. PRILOGA 2 - Izračun 10-letnega tveganja za srčnožilne dogodke z modelom FHS

Iz koeficientov  $\beta_n$  in koeficientov dejavnikov tveganja  $R_n$  (preglednica 27) smo izračunali parameter  $\mu$  (enačba 21). Pri dejavnikih tveganja uporabimo za spol ženska = 1 in moški = 0, starost v letih, sistolični krvni tlak v mmHg, SH in HDL v mmol ali mg/dl, za prisotnost kajenja, diabetesa in hipertrofije levega ventrikla uporabimo 1, za odsotnost pa vrednost 0.

$$\mu = \beta_0 + \beta_1 \times R_1 + \dots + \beta_{12} \times R_{12} \quad (21)$$

Nato smo iz parametrov  $\theta_0$ ,  $\theta_1$  in  $\mu$  izračunali koeficient  $\sigma$  z enačbo 22.

$$\log(\sigma) = \theta_0 + \theta_1 \times \mu \quad (22)$$

Tveganje za posamezen srčnožilni dogodek (*RISK*) izračunamo z enačbama 23 in 24.

$$u = \frac{\log(t) - \mu}{\sigma} \quad (23)$$

$$RISK = 1 - \exp(-\exp(u)) \quad (24)$$

Preglednica 27 – Parametri  $\beta$  za računanje srčnožilnih dogodkov z modelom FHS

Koef.	Dejavniki tveganja	Koronarni dogodek	Mioakardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
$\theta_0$		0,9145	3,4064	2,9851	-0,4312	0,6536	0,8207
$\theta_1$		-0,2784	-0,8584	-0,9142	/	-0,2402	-0,4346
$\beta_0$		15,5305	11,4712	11,2889	26,5116	18,8144	-5,0385
$\beta_1$	Spol	28,4441	10,5109	0,2332	0,2019	-1,2146	0,2243
$\beta_2$	ln (starost)	-1,4792	-0,7965	-0,944	-2,3741	-1,8443	8,237
$\beta_3$	{ln (starost)} <sup>2</sup>	/	/	/	/	/	-1,2109
$\beta_4$	ln (starost) x spol	-14,4588	-5,4216	/	/	0,3668	/
$\beta_5$	{ln (starost)} <sup>2</sup> x spol	1,8515	0,7101	/	/	/	/
$\beta_6$	ln (SBP)	-0,9119	-0,6623	-0,588	-2,4643	-1,4032	-0,8383
$\beta_7$	kajenje	-0,2767	-0,2675	-0,1367	-0,3914	-0,3899	-0,1618
$\beta_8$	ln (SH/HDL)	-0,7181	-0,4277	-0,3448	-0,0229	-0,539	-0,3493
$\beta_9$	diabetes	-0,1759	-0,1534	-0,0474	-0,3087	-0,3036	-0,0833
$\beta_{10}$	diabetes x spol	-0,1999	-0,1165	-0,2233	-0,2627	-0,1697	-0,2067
$\beta_{11}$	ECG-LVH	-0,5865	/	-0,1237	-0,2355	-0,3362	-0,2946
$\beta_{12}$	ECG-LVH x spol	/	-0,1588	/	/	/	/



**7.3. PRILOGA 3 – Hipotetični primeri za ocenjevanje povprečnega tveganja pri bolnikih z visoko koronarno ogroženostjo**

*Preglednica 28 – Hipotetični primeri bolnikov z visoko koronarno ogroženostjo, ki smo jih uporabili za ocenjevanje povprečnega tveganja*

Spol	Starost (v letih)	Tlak (mmHg)	Holesterol (v mmol/l)	Prisotnost kajenja
Moški	45	180	7,8	DA
		55	160	8
	62	180	7,8	NE
		120	8	DA
		140	6,7,8	DA
		160	6,7,8	DA
		180	5,6,7,8	DA
		120	8	NE
		140	6,7,8	NE
		160	6,7,8	NE
		180	5,6,7	NE
		120	6,7,8	DA
		140	5,6,7,8	DA
		160	4,5,6,7	DA
		180	4,5,6	DA
Ženski	55	180	7,8	DA
	62	180	8	NE
		140	7,8	DA
		160	7,8	DA
		180	6,7,8	DA

**7.4. PRILOGA 4 – Povprečna tveganja za srčnožilne dogodke in relativna znižanja tveganja za srčnožilne dogodke pri terapiji z rosuvastatinom**

*Preglednica 29 – Povprečna tveganja za ostale srčnožilne dogodke (r)*

Spol	Starostna skupina (v letih)	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Moški	40-49 let	21,03 %	8,01 %	4,95 %	77,16 %	7,35 %
	50-59 let	20,98 %	10,37 %	6,32 %	78,90 %	9,80 %
	60-64 let	19,22 %	10,90 %	7,26 %	78,82 %	12,03 %
Ženske	50-59 let	18,30 %	5,91 %	7,42 %	38,93 %	7,09 %
	60-64 let	16,50 %	6,92 %	7,97 %	38,57 %	9,38 %

*Preglednica 30 – Relativno znižanje tveganja za ostale srčnožilne dogodke pri terapiji z rosuvastatinom (RRR)*

Spol	Starostna skupina (v letih)	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Moški	40-49 let	28,35 %	40,20 %	1,24 %	6,59 %	33,54 %
	50-59 let	27,96 %	36,64 %	1,22 %	6,01 %	31,05 %
	60-64 let	29,59 %	36,22 %	1,23 %	6,09 %	29,61 %
Ženske	50-59 let	30,79 %	43,59 %	1,22 %	18,18 %	33,80 %
	60-64 let	32,19 %	41,56 %	1,21 %	18,12 %	31,49 %

**7.5. PRILOGA 5 - Hipotetični primeri za ocenjevanje povprečnega tveganja pri bolnikih z nizko koronarno ogroženostjo**

*Preglednica 31 – Hipotetični primeri bolnikov z nizko koronarno ogroženostjo, ki smo jih uporabili za ocenjevanje povprečnega tveganja*

Spol	Starost (v letih)	Sistolični krvni tlak (mmHg)	SH (v mmol/l)	Prisotnost kajenja	
Moški	45	180	6,7	NE	
		160	7	NE	
		140	7	NE	
		180	4,5,6	DA	
		160	5,6,7	DA	
		140	5,6,7	DA	
		120	5,6,7	DA	
		180	4,5,6	NE	
	55	160	5,6,7	NE	
		140	5,6,7	NE	
		120	5,6,7	NE	
		180	4	DA	
		160	4,5	DA	
		140	4,5	DA	
		120	5,6,7	DA	
		180	4	NE	
	62	160	4,5	NE	
		140	4,5	NE	
		120	5,6,7	NE	
		140	4,5	DA	
120		4,5	DA		
Ženski		45	180	7,	DA
		55	180	6,7	NE
			160	7	NE
	140		7	NE	
	180		4,5,6	DA	
	160		5,6,7	DA	
	140		5,6,7	DA	
	120		7	DA	

Spol	Starost (v letih)	Sistolični krvni tlak (mmHg)	SH (v mmol/l)	Prisotnost kajenja
	62	180	4,5,6,7	NE
		160	5,6,7	NE
		140	6,7	NE
		120	7	NE
		180	4,5	DA
		160	4,5,6	DA
		140	4,5,6	DA
		120	5,6,7	DA

**7.6. PRILOGA 6 - Povprečna tveganja za srčnožilne dogodke in relativna znižanja tveganja za srčnožilne dogodke pri terapiji s simvastatinom 10 mg**

*Preglednica 32 – Povprečna tveganja za druge srčnožilne dogodke (r)*

spol	starostna skupina (v letih)	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Moški	40-49 let	5,55 %	0,95 %	0,98 %	43,53 %	0,73 %
	50-59 let	5,24 %	1,50 %	1,37 %	46,24 %	1,18 %
	60-64 let	4,50 %	1,48 %	1,41 %	46,68 %	1,45 %
Ženske	50-59 let	4,34 %	0,58 %	1,48 %	11,94 %	0,70 %
	60-64 let	3,48 %	0,75 %	1,78 %	11,99 %	1,08 %

*Preglednica 33 – Relativno znižanje tveganja za druge srčnožilne dogodke pri terapiji s simvastatinom 10 mg (RRR)*

spol	starostna skupina (v letih)	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Moški	40-49 let	35,39 %	46,07 %	0,97 %	11,23 %	35,32 %
	50-59 let	35,69 %	42,65 %	0,97 %	10,49 %	32,99 %
	60-64 let	37,55 %	43,30 %	0,97 %	10,52 %	32,37 %
Ženske	50-59 let	37,69 %	49,12 %	0,97 %	21,33 %	35,54 %
	60-64 let	39,38 %	47,31 %	0,97 %	21,22 %	33,49 %

**7.7. PRILOGA 7 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov pri spremembi meje koronarne ogroženosti – občutljivostna analiza**

*Preglednica 34 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov, če bi bila meja koronarne ogroženosti za začetek zdravljenja s statini spremenjena z 20 % na 30 %, in ob predpostavki, da je razmerje med bolniki z 20-30 % koronarno ogroženost in bolniki z 30-40 % ogroženostjo 1:1*

	Koronarni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Začetek zdravljenja pri ogroženosti > 30 %						
Število dogodkov v populaciji	38.967	27.932	10.434	10.198	106.782	12.631
Število s statini preprečenih dogodkov (NNEP)	4443	3329	2345	59	2406	2046
Število dogodkov v populaciji ob upoštevanju, da se 20 % bolnikov odloči za samozdravljenje (Pe)	38.013	27.216	11.582	10.189	106.023	12.283
Število s statini preprečenih dogodkov (NNEP)	5397	4045	2744	68	3165	2394

*Preglednica 35 – Število preprečenih srčnožilnih dogodkov, če bi bila meja koronarne ogroženosti za začetek zdravljenja s statini spremenjena z 20 % na 30 %, in ob predpostavki, da je razmerje med bolniki z 20-30 % koronarno ogroženost in bolniki z 30-40 % ogroženostjo 3:1*

	Koronarno srčni dogodek	Miokardni infarkt	Koronarno srčna smrt	Možganska kap	Srčnožilni dogodek	Srčnožilna smrt
Pričetek zdravljenja pri ogroženosti > 30 %						
Število dogodkov v populaciji	36.674	26.215	10.771	10.168	105.540	11.573
Število s statini preprečenih dogodkov (NNEP)	6736	5046	3555	89	3648	3104
Število dogodkov v populaciji ob upoštevanju, da se 20 % bolnikov odloči za samozdravljenje (Pe)	36.114	25.794	10.536	10.162	105.093	11.368
Število s statini preprečenih dogodkov (NNEP)	7296	5467	3790	95	4095	3309