Neodôvodnené prerušenie preventívnej terapie statínmi – klinické dôsledky

Milan Kriška¹, Jana Tisoňová¹, Monika Laššánová¹, Andrej Dukát²

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

²V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

Statíny, zaradované do skupiny hypolipidemík, patria aj v súčasnosti k najčastejšie predpisovanej skupine liečiv. Stúpajúci počet štúdií jednoznačne potvrdzuje pri ich užívaní významné zníženie morbidita a kardiovaskulárnej mortality. Hoci existujú práce, ktoré často zvyšujú percepciu rizika statínov, hlavne výskytu myopatie u starších ľudí, väčšina prác potvrdzuje dôležitosť ich používania aj u vyšších vekových skupín a upozorňuje na dôsledky ich vynechania z terapeutických preventívnych schém. V prezentovanej práci analyzujeme príčiny prerušenia terapie, poukazujeme na nebezpečenstvo vzniku syndrómu z vynechania a poukazujeme na možnosti „restartu“ farmakoterapie statínmi.

Kľúčové slová: prevencia morbidita KV, vynechanie statínov, syndróm z vynechania, restart terapie.

Abstract

Statins – drugs belonging to the group of hypolipidemic drugs, are one of the most often prescribed drug groups. There is an increasing number of trials clearly confirming significant decrease of morbidity and cardiovascular mortality while using them. Despite of existing papers reporting an increased risk perception, predominantly myopathy in elderly, great majority of publications confirm statin benefits also in higher age levels and warn about consequences of excluding them from preventive therapeutic schemes. In submitted paper we analyze the risk of withdrawal syndrome and point at the options of „statin restart“.

Key words: prevention of cardiovascular morbidity, withdrawal syndrome, treatment restart.

Znižovanie kardiovaskulárnej (KV) mortality stále patrí medzi priority preventívnej kardiológie a prináša v krajinách s dobre organizovanou zdravotnou starostlivosťou evidentný pokrok. Na uvedenom poklese KV mortality sa podieľajú nielen lieky a moderné revaskularizačné invazívne metódy, ale aj adherencia pacienta k predpísanej liečbe, ktorá je ovplyvnená kvalitou komunikácie s pacientom v dobe pokročilých informačných technológií. Statíny patria ku skupine liečiv s najvyšším potenciálom prínosov za primeranú cenu nákladov za predpokladu, že sú využité racionálne v rámci štandardných terapeutických postupov realizovaných nielen za podpory dobrej informovanosti lekára, ale hlavne v jeho spolupráci

s pacientom (1). Zníženie LDL sa identifikovalo ako vedúci faktor poklesu kardiovaskulárnej morbidita a mortality. Populačné, dobre dizajnované štúdie, spomedzi ktorých bola jednou z prvých škandinávská 4S štúdia (2), alebo v anglosaskom priestore WOSCOPs (3) ako aj ďalšie, definovali stratégiu farmakoterapie u jednotlivých rizikových skupín pacientov v otázke dávky a taktiky používania jednotlivých statínov, najmä v sekundárnej prevencii. Viac otázok nie je zodpovedaných v rámci primárnej prevencie KV ochorení pri rizikových skupinách. Existencia reziduálneho kardiovaskulárneho rizika vytvára otázky, aké farmakoterapeutické postupy zvoliť v rámci prípadne existujúcich limitácií (4, 5, 6). Naposledy USPSTF (The United

States Preventive Services Task Force) dáva odporúčanie pre skupinu 40 – 75-ročných, ak sa vyskytuje u nich aspoň jeden z rizikových faktorov zvýšeného KV rizika (vysoké LDL, hypertenzia, fajčenie, obezita), preventívne brať 20 mg atorvastatínu resp. dávkový ekvivalent (10 mg) rosuvastatínu (6). Pri komplexnom hodnotení farmakoterapeutických možností statínov v súčasnosti jednoznačne prevládajú správy o ich benefitoch pri rizikových pacientoch v strednom a staršom veku (7), najmä pre použitie v sekundárnej prevencii.

Dôvodom na zamyslenie sú však nové diskusie spochybňujúce prínosy širokej preskripcie statínov v pomere k ich rizikám na pôde mienkotvorných medicínskych časopisov

(Lancet, BMJ, NEJM a iné) v ostatnom roku. V tejto súvislosti sa vynárajú otázky potreby presnejšej stratifikácie pacientov s dokázateľným prospechom liečby (1, 8). Diskusie na tému uplatnenia statínov v primárnej a sekundárnej prevencii pokračujú teraz v kontexte hľadania pozície pre novú skupinu hypolipidemík, inhibítorov PCSK9 (na trhu t. č. dostupný evolocumab a alirocumab).

Z výsledkov robustných, dobre dizajnovaných štúdií vyplýva, že väčšia časť pacientov s porovnateľnou mierou KV rizika, napriek rovnakým podmienkam liečby statínmi, aj po maximálnom zvýšení dávok „superstatínov“, nedosahuje terapeutický cieľ a neznižuje sa u nich významne morbidita ani mortalita (9). Pre túto skupinu pacientov s typom tzv. „reziduálnej rezistencie“ môžu byť riešením práve PCSK9 inhibítory. Pre ich plošné použitie je v súčasnosti vážnym limitujúcim faktorom ich vysoká cena a nedostupné výsledky o ich dlhodobom používaní. Do spomenutej indikačnej skupiny pacientov nedosahujúcich terapeutické ciele rozhodne nepatria pacienti nonadherentní k užívaniu statínov. V súčasnosti pribúdajú dôkazy, že jednou z hlavných príčin zlyhania preventívnej farmakoterapie statínmi je okrem farmakodynamickej rezistencie práve vysoká miera nonadherencie (1,10, 11) pacientov, ktorá je priamo úmerná dĺžke trvania tejto terapie. Vzhľadom na rozsah a obmedzené možnosti cieleného komentára, obmedzíme sa na vybrané problémy komunikácie a adherencie pri preventívnej terapii statínmi.

Pribeh a dôsledky nonadherencie pri farmakoterapii KV chorôb – ciele pri statínoch

Prvým problémom môže byť skutočnosť, že pacient si nevyzdvihne predpísaný recept a statín nezačne užívať aj napriek stanovenej diagnóze (dyslipoproteinémia, stav po infarkte myokardu a pod.), aj napriek predchádzajúcemu súhlasu so spôsobom dohodovenej komplexnej terapie. Jednou z príčin takéhoto rozhodnutia môže byť cena lieku, čiže výška doplatku pacientom, čo bolo dokumentované počas ekonomickej krízy po roku 2008 (10).

O tomto fenoméne vedia aj slovenskí lekári v klinickej praxi, pričom ale ich poznatky v odbornej literatúre chýbajú. Existenciu nižšej

adherencie tohto typu k liečbe statínmi sledoval v českom regióne Strojil a spol. z Olomouca, ktorí zistili, že až 17,2 % pacientov si predpísaný statín vôbec z lekárne nevyzdvihne (11). Možno predpokladať, že ďalšie užívanie 80 % pacientov, ktorí si statín vybrali z lekárne do domáceho používania, nie je v súlade s navrhnutou schémou podávania. Podobné výsledky autori práce prezentujú z pilotných projektov, ale kompletná publikovaná štúdia ešte nebola v SR uskutočnená (12).

Ďalším problémom farmakoterapie statínmi je náhle prerušenie terapie, o ktorej sme písali už pred desaťročím (13), pričom kriticky treba priznať, že analytické štúdie k objasneniu problému tejto témy prakticky nepribudli (7, 15).

Periodicky sa však v určitých kruhoch zvyšuje riziko myopatie ako dôvodu prerušenia terapie, podobné sú aj riziká novovzniknutého diabetu alebo hepatopatie (15, 16). Navyiac, neodborná medializácia problému myopatie spolupôsobí na udržiavaní trendu nonadherencie pri terapii statínmi. Je potrebné zdôrazniť, že expertné články o negatívnych dôsledkoch tejto farmakoterapie sú publikované stále bez výsledkov konfirmatívnych štúdií, ktoré ešte neboli uskutočnené.

Kritika nadneseného rizika bola už našou témou v minulosti (4). Najnovšie v prehľadovej práci Collins a spoluautori na stránkach renomovaného medicínskeho časopisu Lancet (7) opakovane zdôrazňujú, že nadhodnotenie poliekového rizika paradoxne znižuje bezpečnosť preventívnej farmakoterapie používaním inej, viac rizikovej skupiny hypolipidemík. Nadhodnoteným rizikom a nezriedka prehnanými obavami sa obmedzuje aj prístup indikovaných pacientov k statínom, pričom je to v dobe, keď ešte nie je k dispozícii alternatívna hypolipidemická farmakoterapia. Prioritnú hrozbu pre efektívnu farmakoterapiu predstavuje rastúca nonadherencia, podmienená publikovaním tendenčných, nekritických, nejednoznačných, často vedecky nepodložených názorov na toxicitu statínov.

Problémy, ktoré spôsobuje **nonadherencia** (starším pojmom aj noncompliance) sú dobre známe už dlhodobo a dokumentovalo ich viacero prác v minulosti. Medzi najcitovanejšie patrí hĺbková analýza príčinné spolupráce pacienta s lekárom v renomovanom časopise New England Journal of Medicine,

Oesteberga a Blaschkeho (17). Vzťahu pacient – lekár, vzájomnej komunikácii lekárov, lekárov s farmaceutmi a ďalšími pracovníkmi v zdravotníctve sa venuje v tomto storočí čoraz viac autorov, čo dokladuje množstvo prác (18 – 21). Je potrebné kriticky poznamenať, že analytické práce tohto typu stále chýbajú vo východnej ale aj v strednej Európe, až na niektoré výnimky citované vyššie. Pri hlbšej analýze nonadherencie prekvapuje, že statíny oproti antihypertenziám, psychofarmakám, alebo antidiabetikám boli zatiaľ v tomto smere na pokraji záujmu (7)

Dôsledky nonadherencie

Dôsledky nonadherencie bývajú obvykle dramatické – dokázané je zvyšovanie KV mortality, ale aj tragické – ako sú kritické stavy po náhlom prerušení terapie statínmi, či dokonca letálne – prípady po náhlých KV príhodách. Je dávno všeobecne známe, už na úrovni učebnicových faktov, že náhle prerušenie napríklad terapie glukokortikoidmi, kardiovaskulárnymi liečivami, ako sú betablokátoři, majú pre pacienta dramatické dôsledky. Lekári a pacienti to rešpektujú a ak musí dôjsť k prerušeniu, vysadzujú sa tieto lieky postupne, znižovaním dávok.

V súčasnosti každý lekár v terénnej praxi pozná dôsledky po náhlom prerušení terapie kortikoidmi alebo beta-blokátormi a dôsledne naň upozorňuje svojich pacientov (učebnicové fakty), rovnako koná farmaceut pri vydávaní receptu s týmito skupinami liečiv. V prípade statínov ide o menej komunikovaný problém, pričom väčšina kolegov v klinickej praxi tento fakt nepozná, a prirodzene nonadherenciu pri terapii statínmi podceňuje, napriek existujúcim dôkazom, že po nepravidelnom podávaní, vynechaní dávok, prerušení ich podávania, dochádza k významnému zvýšeniu KV morbidity a mortality (19–25). O fenoméne náhleho prerušenia farmakoterapie v súvislosti so statínmi sa však hovorí pomerne málo medzi odbornou aj laickou verejnosťou (16). Nezriedka sa stáva, že pacient statíny vysadí sám, bez konzultácie alebo informovania ordinujúceho lekára.

Ak pacient prestane užívať statín, môže tiež vzniknúť klasický syndróm vynechania terapie (withdrawal syndrom), ktorý je pri tejto liekovej skupine opísaný ako náhla trombotická príhoda, alebo vznik akútneho koronárneho

syndrómu (17, 18). Klinicky relevantné výsledky najmä štúdie ROMCAT o vplyve liečby statínmi na stabilitu a veľkosť aterosklerotického plátu boli predmetom diskusie kardiológov v rámci CME portálu Medscape v júli 2015. Nechýbal názor, že kľúčové je prerušenie načasované v podmienkach rozvíjajúceho sa akútneho koronárneho syndrómu, kedy pokles ochranného vplyvu statínu v kombinácii s vysokými koncentraciami proinflatórných a protrombotických markerov potencuje ruptúru aterosklerotických plátov (19).

Retrospektívne štúdie u pacientov prijatých pre koronárny syndróm potvrdili horšiu prognózu pacientov po prerušení užívania statínu v priebehu niekoľkých dní od prijatia (20). V prospektívnej, randomizovanej štúdii pacientov s hemisférickou ischemickou cievnou mozgovou príhodou bolo trojdňové prerušenie liečby statínom spojené s 4,7-násobným nárastom rizika úmrtia, horším rozsahom neurologického deficitu a väčším rozsahom infarktového ložiska (21).

Na druhej strane existujú menšie štúdie, ktoré negatívne dopady prerušenia terapie statínmi pri stabilnej ICHS nepotvrdili (22).

Následky nonadherencie možno, podobne ako nežiaduce účinky liekov (NÚL), klasifikovať ako menej závažné, závažné aj letálne a je snaha ich analyzovať kvantifikovaním a samotnou formou nonadherencie. Práca amerických autorov (22) uvádza aj potrebu merania rozsahu a formy adherencie, hodnotenie faktorov, ktoré ju ovplyvňujú, za cieľom ich prevencie.

Niektoré faktory znižujúce adherenciu vo farmakoterapii

Pravdepodobne najväčším problémom zostáva dezinformácia. Denne sme konfrontovaní s realitou kritiky dostupnosti a kvality terapie, činnosti lekárov a zdravotnej starostlivosti všeobecne.

Napriek pozitívnemu mediálnemu marketingu liekov stačí niekoľko negatívnych správ o liekoch, neodborne komentovaných v médiách (NÚL, interakcie v prvom rade po statínoch pri rizikových pacientoch ako sú deti, starší pacienti) a dôvera v lekára v predpísaný liek, ako aj adherencia k ordinovanej terapii evidentne klesá a tým následne stúpa riziko prerušenia terapie statínmi (23, 24).

Relevantnosť dôkazov benefitu a rizika statínov sú periodicky podrobované kritickým analýzám, ale nie jednoznačný konsenzus pre odporúčanie ich podávania s ohľadom na množstvo indikácií. Situáciu analyzuje kolektív renomovaných osobností v lipidológii, v práci „Interpretácia dôkazov pre prínosy a bezpečnosť terapie statínmi“ (7). Možno to považovať ako výsledok snahy o kooperáciu medzinárodného tímu anglických a amerických univerzít. Uvedená publikácia Collinsa a kol. sa opiera o výsledky 309 vybraných prác, ktoré má ako zdroje exploratívnych štúdií k dispozícii každý čitateľ. Nás prekvapilo, že tu sa venuje len okrajová pozornosť nonadherencii k tejto terapii.

Na jednej strane pomaly pribúdajú dôkazy o význame adherencie pri dosahovaní farmakoterapeutických cieľov, ale na druhej strane nie je adherencia primerane analyzovaná z hľadiska príčin, vzhľadom na často dramatické dôsledky prerušenia terapie. V práci sa cituje iba Zhanga a spol., ktorí v kohortovej štúdii sledovali dôsledky prerušenia statínovej terapie v rutínnej praxi (19). Dobrou správou je práca publikovaná v Lancete v máji 2017 (27). Ide o zaujímavé dôkazy pre falošne pozitívnu poliekovú myopatiu. Dospel k tomu po reanalýze známej Accott-LLC štúdie Steven Nissen so spolupracovníkmi, ktorý publikoval relevantné dôkazy, že ak pacient je informovaný o muskuloskeletárnych problémoch, konkrétne o bolesti svalov, tak ich bude mať (nocebo efekt). Logicky potom pacient bude statín odmietať v pomere 1 : 10. Uvedená anglo-škandinávská štúdia prebiehala v prvej fáze otvorene, potom prešla do dvojito zaslepenej fázy. V prvej, otvorenej fáze, až 46 % pacientov hlásilo myopatické problémy, ale v druhej zaslepenej fáze (6409 pacientov) liečených stále atorvastatínom hlásilo podstatne menej takýchto NÚL. V placebovej skupine v tomto období zahlásili 210 NÚL pri pokračujúcom podaní statínu len 149 (28). Pre tzv. placebo efekt pri statínoch zbytočne preruší terapiu okolo 90 % pacientov, ktorí mohli z tejto liečby kardiovaskulárne profitovať. Nepochybne budú vznikať práce s opačnými názormi. Treba veriť, že prevládne logická argumentácia pri kritickom zhodnotení hodnotných štúdií.

Reštartovanie terapie statínmi je eminentne dôležité v tom prípade, ak k prerušeniu došlo neodôvodnene, u vysoko rizikového pacienta. Nepotvrdená polieková myopatia, bolesti

klbov z iných príčin, nedisciplinovanosť pacienta a pod. sú dôvodom pre znovu zavedenie farmakoterapie, samozrejme reštart bude úspešný až po presvedčení pacienta o dôležitosti jeho terapeutického plánu.

Záverom

Postavenie statínov v sekundárnej prevencii je ukotvené vo všeobecne akceptovaných guide-line viacerých odborných spoločností. Pre konsenzus používania statínov v primárnej prevencii je stále otvorených niekoľko nezodpovedaných otázok, ktoré sa v poslednom desaťročí napriek snahe expertov nepodarilo posunúť do jednoznačných odporúčaní statínov ako liekov prvej voľby. Nejednotnosť názorov ovplyvňuje aj zníženú adherenciu k terapeutickým odporúčaniam, čo sa následne prenáša do komunikácie lekára s pacientom. Napriek tomu, že sa nazhromaždilo množstvo dôkazov (väčšinou na nadnárodnej úrovni) o nedostatočnej spolupráci ošetrojúceho lekára s pacientom pri liečbe statínmi, neprijímajú sa také stratégie, aby sa zvrátil tento stav.

Jednou z možností, ako preventívne pôsobiť pri zlepšovaní komunikácie s pacientmi v rámci prevencie, je využitie analýzy percepcie rizika liekov u pacientov a lekárov. Lekár obvykle nemá čas zisťovať ako pacient precíti riziko farmakoterapie a ako sa rozhodne pri výskyte nežiaducich účinkov po farmakoterapii. Konštatovanie je v súlade so signálmi a napokon aj s výsledkami našich predchádzajúcich štúdií o miere informovanosti pacientov o riziku liekov, zdrojoch informácií, vplyve osobnosti lekára pri farmakoterapii (29 – 33).

Pacienti všeobecne priznávajú nízku informovanosť o poliekovom riziku (25, 26, 29). Varovné sú údaje, že viac ako v 50 % prípadoch priznávajú nízku adherenciu k farmakoterapii a majú problémy v komunikácii s ošetrovujúcim lekárom. Lekára potom v poradenstve nevhodne nahrádzajú externé, nízko-kvalifikované osoby a iné zdroje informácií, ako sú nekritické populárne médiá bulvárneho typu a laické internetové fóra. V odpovediach pacientov medzi najčastejšie zdroje informácií boli: okolie (príbuzní, susedia, priatelia), vrátanie médií a na prvom mieste TV. Bližšia argumentácia k tomuto systému vo vzťahu k prevencii zlyhania farmakoterapie si vyžaduje samostatný priestor.

LITERATÚRA

1. Krumholz HM. Statins evidence: When answers also raise questions *Brit Med J* 2016; DOI: 10.1136/bmj.i4963. Editorial
2. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
3. Ford J, Murray H, Packard CH, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe MS. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group *N Engl J Med* 2007; 357: 1477–1486.
4. Dukát A, Kriška M. Zlyhanie farmakoterapie hypolipidemi- kami. In: Zlyhanie farmakoterapie-možnosti prevencie. SAP Bratislava 2015: s. 218–233.
5. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A a spol 2015, Statin asso- tiated Muscle Symptoms impact on statin therapy-Europe- an Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1102.
6. USPST Statin recommendations for CVD prevention, pub- lished in *JAMA* 2016.
7. Collins R, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Ridker P, Yusuf S, a kol. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2534–2561.
8. Miller EP, Martin SS. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Atheroscler Res* 2016; 18: 20.
9. Vera MA, Bhole V, Burns LC, a kol. Impact of statin adhe- rence on cardiovascular disease and mortality outcomes. *Br J Pharmacol* 2014; 78: 684–698.
10. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, a kol. Medication Nonad- herence Is Associated With a Broad Range of Adverse Out- comes in Patients With Coronary Artery Disease. *Am Heart J* 2008; 155(4): 772–779.
11. Strojil J, Urbánek K, Sobolová L. Compliance pri liečbe statí- ny. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 146–148.
12. Dukát A. Vedľajšie účinky liečby statínmi, ich intoleran- cia a monosti prevencie. *Lekárnické listy*. 2016; 18(6): 26–28.
13. Laššánová M, Tisoňová J, Kriška M. Môžu byť problémy pri liečbe statínmi? *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 160–164.
14. Clark R, Gillett JR, Norrell A. Considerations for Safe Use of Statins: Liver Enzymes Abnormalities and Muscle Toxicity. *Am Fam Physician* 2011; 83(6): 711–716.
15. Dukát A, Kriška M. Vedľajšie nežiaduce účinky liečby statín- mi: statíny a manifestácia novozisteného diabetes mellitus 2. typu. *Diabetes a obezita*, 2013; 13(25): 9–16. ISSN 1335–8383.
16. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, a kol. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. 1. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23; 172(2): 144–152. doi: 10.1001/archinternmed.2011.625.
17. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497. <http://www.nejm.org/toc/nejm/353/5/>
18. Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin, *The Lancet*, 1998; 235: s 1830–1831.
19. Heesch Ch, a kol. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002; 105: 1446–1452.
20. Zhandg H, Plutzky J, Skentzos S, a spol. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 526–534.
21. Blanco M, Nombela F, Rodrigues, Castelanos M, a kol. Sta- tin treatment withdrawal in ischemic stroke. *Neurology*, 2007; 69(9): 904–910.
22. Pineda A, Cebedu LX. Statin rebound or withdrawal syn- drome: does it exist? *Current Atherosclerosis Reports*, Februa- ry 2011; 13(1): 23–30.
23. Vinogradova Y, Coupland C, Brindle P, a kol. Discontinua- tion and restarting in patients on statin treatment: prospec- tive open cohort study using a primary care database. *BMJ* 2016; 353: i3305 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3305>
24. Wei L, Wang J, Thompson P, a spol. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infar- ction: a six followup study. *Heart* 2002; 88: 229–233.
25. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, a spol. Long term ad- herence to evidence based secondary prevention thera- pies after acute myocardial infarction. *J. Gen. Intern. Med*. 2008; 23: 115–121.
26. Gajdošík J, Brucknerová D, Kriška M, Zelina M. Ako je to s vnímaním možného rizika liekov u pacientov užívajúcich nesteroidové antiflogistiká-analgetiká. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27: 57–60.
27. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide pro- spective cohort study. *Eur Heart J*, 2016; 37: 908–916.
28. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, a kol. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Out- comes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-rando- mised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017; May 2. pii: S0140-6736(17)31075-9. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9. [Epubaheadofprint]
29. Laššán Š, Laššánová M, Kriška M, Kristová V, Dukát A. Očá- kávané prínosy vo vzťahu k riziku pri liečbe statínmi. *Cardiol* 2003; 12(2): 85–94.
30. Kriška M, Gajdošík J, Dukát A, Bernadič M. Prevencia zly- hania farmakoterapie v bežnej klinickej praxi. *Med. Moni- tor* 2016; 3: 2–4.
31. Gajdošík J, Brucknerová D, Kriška M, a kol. Poznáme dosta- točne ochotu pacienta dodržiavať pokyny lekára? *Prakt Lék* 2007; 87: 103–107.
32. Eisenberg T, Wells MT. Statin, Cholesterol, women and primary prevention: Evidence based Medicine or wishfull thinks. *Future Cardiol* 2009; 5: 1–4.
33. Kriška M, Dukát A, Gajdošík J, Bernadič M. Zlyhanie farma- koterapie – možnosti prevencie SAP 2015: S 320.