

Prevenција kardiovaskularnih bolesti u starijih osoba

Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly

Željko Reiner¹, Eugenia Tedeschi-Reiner²

¹Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

²Klinika za očne bolesti

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska c. 29

Sažetak Pučanstvo razvijenih zemalja, uključujući i Hrvatsku, postaje sve starije i danas su u ovim zemljama kardiovaskularne bolesti uzrokovane aterosklerozom postale ubojica broj jedan ne samo osoba srednje životne dobi, već i onih starijih. Ove bolesti i njihove posljedice uvelike utječu na smrtnost, ali i na kvalitetu života starijih osoba i značajno je pogoršavaju. Međutim, do relativno nedavno nije bilo jasno jesu li čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti kao što su hiperkolesterolemija, arterijska hipertenzija, nedostatak tjelesne aktivnosti i kretanja te psihosocijalni čimbenici – primjerice osamljenost, depresija i nedostatak društvena potpora, uistinu povezani s povećanim pomorom i pobolom u navedenoj dobnoj skupini kao što jesu u ljudi srednje dobi. Ova je povezanost dokazana u nekoliko istraživanja koja su detaljno prikazana u ovom članku, no ovime su potaknuta i pitanja o koristi liječenja statinima i antihipertenzivima u starijih osoba. Stoga je načinjeno nekoliko velikih prospektivnih istraživanja, rezultati kojih su također raspravljeni u ovom članku. Isti jasno ukazuju da u starijih osoba treba primijeniti jednak pristup prevenciji kardiovaskularnih bolesti koji je prihvaćen za osobe srednje životne dobi. Statini smanjuju rizik akutnog infarkta miokarda, nestabilne angine pektoris, ishemijskoga moždanog udara, kognitivnih tegoba i invalidnosti zbog ovih bolesti u starijih kojih već imaju (sekundarna prevencija) ili su u velikom riziku da obole (primarna prevencija) od kardiovaskularnih bolesti. Pokazano je također kako različiti antihipertenzivi podjednako djeluju u prevenciji pomora i pobola od kardiovaskularnih bolesti, što upućuje da je presudno smanjiti povećani arterijski tlak bez obzira na način kojim se ovo postiže.

Ključne riječi: ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti, statini, antihipertenzivi, prevencija, moždani udar

Summary The population in developed countries, including Croatia, is steadily ageing and today cardiovascular diseases caused by atherosclerosis are the killer number one, not only in middle-aged people, but in the elderly as well. These diseases and their sequelae have a huge impact on mortality, but also on the quality of life of elderly people that they severely impair. However, until relatively recently it was not clear whether cardiovascular risk factors, such as hypercholesterolemia, hypertension, and lack of physical activity, as well as psychosocial factors, such as social isolation, depression and low perceived social support, are associated with increased morbidity and mortality in this age group as they are in middle-aged people. This association has been proved in several studies that are presented in detail in this review, and it also raised the question about the benefits of statins and antihypertensives in the elderly. Therefore, several prospective intervention studies have been conducted and their results are also discussed in this paper. They suggest that the strategy for cardiovascular risk management in middle-aged people should be also applied to the elderly. Statins reduce the risk of acute myocardial infarction, unstable angina, ischaemic stroke, cognitive decline, and disability in the elderly with existing cardiovascular diseases (secondary prevention) and in those at high risk of developing cardiovascular diseases (primary prevention). Various antihypertensives showed similar efficacy in the prevention of cardiovascular mortality and major morbidity thus indicating that decrease in blood pressure is of major importance.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular diseases, statins, antihypertensives, prevention, stroke

Kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti glavni su uzrok smrtnosti odraslih osoba u cijelome svijetu, a u Hrvatskoj od njih umire oko 53% svekolikog pučanstva. Prevalencija ovih bolesti povećava se sa životnom dobi, a starija životna dob ne nosi samo rizik većeg pobola, već i većeg pomora od ovih bolesti. U razvijenim zemljama oko 80% svih smrti od kardiovaskularnih bolesti zbiva se među

starijim osobama (primjerice u SAD-u 85%), a i 72% žrtava moždanog udara jesu osobe starije od 65 godina. 78% endarterektomija, 49% PTCA i 56% aortokoronarnih prenosnica izvodi se u SAD-u na starijima. Statistički podaci ukazuju da, primjerice u SAD-u, iako osamdesetgodisnjaci danas čine oko 5% pučanstva, na iste otpada oko 20% hospitalizacija zbog infarkta miokarda i oko 30% smrti vezanih

uz infarkt miokarda. Stoga je potpuno kriva predodžba koju mnogi imaju da su stariji na neki način "zaštićeni" od koronarne bolesti, odnosno da je, ako su već doživjeli stariju dob bez kardiovaskularne bolesti, mala šansa da od nje obole u ovoj dobi. Dapače, sve više osoba starije životne dobi oboljeva od koronarne bolesti i infarkta miokarda. Glavni razlog ovog "pomaka" pobola i pomora od koronarne bolesti prema starijoj životnoj dobi nedvojbeno je velik uspjeh prevencije postignut posljednjih desetljeća u osoba srednje životne dobi, ali i to što ljudi žive sve dulje pa su starije osobe naprosto dulje izložene čimbenicima rizika za koronarnu bolest. Budući da se udio starijeg pučanstva u razvijenim zemljama pa tako i u Hrvatskoj značajno i trajno povećava, može se očekivati da će sve više starijih osoba oboljevati od kardiovaskularnih bolesti te je sve značajniji problem prevencije ovih bolesti u starijoj dobi. S obzirom na to da su u ovoj skupini pučanstva kardiovaskularne bolesti već i danas glavni razlog smrtnosti, jasno je da je riječ o skupini visokog rizika pa bi prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti u pripadnika ove skupine trebalo posvetiti posebnu pozornost. Međutim, nažalost, upravo starije osobe suočene s kardiovaskularnim bolestima ne dobivaju uvijek najbolju moguću skrb i liječenje (1-3).

U više od 60% umrlih osoba starijih od 65 godina na obdukciji se nađe ateroskleroza koronarnih arterija, što ukazuje na veliku učestalost ovakvih promjena u starijoj životnoj dobi. Međutim, činjenica da prosječno svega oko 25% osoba starijih od 65 godina ima simptome koronarne bolesti upućuje da u ovoj životnoj dobi mnogi imaju asimptomatsku bolest. Treba također napomenuti kako mnogi stariji (čak 25% starijih od 75 godina) imaju i perifernu vaskularnu bolest i jasno izražene simptome aterosklerotičnih suženja perifernih arterija, a zna se da su ove promjene u vrlo dobroj korelaciji s aterosklerotičnim promjenama koronarnih i karotidnih arterija (4-7).

Kardiovaskularne bolesti i njihove posljedice imaju velik utjecaj ne samo na preranu smrtnost, već i na kvalitetu života starijih. Posljedice infarkta miokarda i moždanog udara – kongestivna bolest srca, angina pectoris, intermitentne klaudikacije, vaskularna demencija, promjene mrežničnih žila oka, zatajenje bubrega – sve ovo, osim na skraćivanje života, itekako utječe na kvalitetu življenja starijih osoba, čak i više nego onih mlađe životne dobi. Naime, ova stanja bitno negativno utječu na njihovu ionako smanjenu neovisnost u svakodnevnome životu, kako fizičku tako i psihičku te na socijalizaciju istih.

Čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti u starijih osoba

Već se odavno zna kako je velika većina kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti uzrokovana aterosklerozom te da je ona povezana s čimbenicima rizika od kojih su najvažniji hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, pušenje, pretilost i dijabetes (8). Međutim, iako je u nizu epidemioloških ispitivanja provedenih u drugoj

polovici dvadesetoga stoljeća jasno dokazana povezanost povećane količine ukupnoga i LDL-kolesterola te donekle triglicerida, ali i smanjene količine HDL-kolesterola u serumu ljudi s ovim bolestima mlađih od 65 godina, rezultati nisu bili ovako jednoznačni za one starije (9, 10). Dapače, neki su istraživači tvrdili kako je ova povezanost u starijoj životnoj dobi manja, odnosno da je uopće nema, a neki čak da u izrazito starih postoji obratna povezanost između koncentracije ukupnoga kolesterola u serumu i smrtnosti od koronarne bolesti srca (11-15). Ipak, već je u poznatom Framinghamskom istraživanju uočeno kako je značajno povećan ukupni kolesterol u serumu (>7,1 mmol/L) u osoba oba spola s dokazanom koronarnom bolešću starijih od 65 godina, povezan s četiri puta većom učestalošću ponovnog akutnoga koronarnog incidenta, nego u onih s normalnom razinom kolesterola (<5,1 mmol/L) (16, 17). Tek se relativno nedavno nedvojbeno spoznalo – i to nakon što su se u obzir uzeli ostali čimbenici rizika i biljezi nekardioloških bolesti, da uistinu postoji pozitivna povezanost poremećaja serumskih lipoproteina s kardiovaskularnim bolestima i u starijoj životnoj dobi (18).

Neka su ranija istraživanja upućivala na to kako je niska koncentracija HDL-kolesterola posebno važan čimbenik rizika u starijih (19). Tako je uočeno da HDL-kolesterol manji od 0,9 mmol/L, u usporedbi s onim od 1,6 mmol/L i većim, četiri puta povećava rizik koronarne smrti u osoba životne dobi između 71 i 80 godina, a udvostručuje rizik u onih starijih od 80 godina. U jednome je ispitivanju u koje su bile uključene osobe oba spola u dobi između 75 i 85 godina, niska koncentracija HDL-kolesterola (<0,78 mmol/L) jasno bila povezana s koronarnom bolešću u muškaraca, a povećani LDL-kolesterol (>4,4 mmol/L) s koronarnom bolešću u žena (20).

Danas postoji niz dokaza koji upućuju na to da su psihosocijalni čimbenici važan neovisni čimbenik rizika za koronarnu bolest (21). Ovo se posebice odnosi na niski društveno-ekonomski položaj, nedostatak društvene potpore, izolaciju od okoline i depresiju, što su sve vrlo česte pojave u starijoj životnoj dobi (22, 23). Pritom svi ovi čimbenici igraju važnu ulogu ne samo pri nastanku koronarne bolesti, već upućuju i na lošiju prognozu i slabije preživljenje starijih bolesnika koji imaju kliničke znakove bolesti, odnosno preživjeli su infarkt miokarda (24).

Što se pak tiče arterijske hipertenzije u starijih osoba, iako su se ovakva istraživanja počela provoditi još prije dvadesetak godina, ni ovdje nema previše velikih prospektivnih ispitivanja koja bi dala jasne odgovore na sva pitanja koja se s ovim u svezi postavljaju, posebice o međuodnosu s drugim čimbenicima rizika i mogućim utjecajima na produljenje života (25-28). Ipak, prema rezultatima svih do danas objavljenih ispitivanja, arterijska hipertenzija, osobito izolirana sistolička hipertenzija, jest čimbenik rizika i u starijoj životnoj dobi pa itekako ima smisla liječiti i starije hipertoničare (29-32). Kada se spominje izolirana sistolička hipertenzija, valja naglasiti da u dobi iznad 60 godina čak 60 do 70% ljudi ima arterijsku hipertenziju, od čega polovica izoliranu sistoličku, a istu je teže nadzirati nego dijastoličku (33-35). Posebno je važno to što stariji od 65 godina češće nego oni drugih dobnih skupina imaju

istodobno nekoliko čimbenika kardiovaskularnog rizika, a osobito često istodobno boluju od arterijske hipertenzije i hiperlipidemije (36-38). Nažalost, dokazano je da se starijima, iako češće posjećuju liječnike nego oni mlađi i srednje životne dobi, rjeđe određuju lipidi u krvi i mjeri arterijski tlak te da im liječnici daleko kasnije i rjeđe nego bolesnicima ostalih dobih skupina, nakon što su im hiperlipidemija i hipertenzija dijagnosticirane, propisuju antilipemike i antihipertenzive, osobito onima starijim od 80 godina (39). Jednako tako, mnogi liječnici još uvijek pogrešno drže da su ciljne vrijednosti arterijskog tlaka koje liječenjem valja postići, odnosno one kod kojih treba započeti liječenje lijekovima, više za osobe starije životne dobi od onih za mlađe (40-42).

Mogućnosti prevencije promjenom načina života

Na temelju spoznaje da su povećani lipidi u serumu važan čimbenik rizika i u starijoj životnoj dobi, nametnulo se pitanje treba li i u ovoj dobi liječiti hiperlipidemije, odnosno dislipidemije. Odgovor na ovo pitanje danas je nedvojbeno pozitivan. Međutim, starijim osobama s dislipidemijom, a osobito ženama, obvezatno treba provjeriti hormone štitnjače jer, hipotireoza je vrlo čest uzrok sekundarne hiperkolesterolemije u starijih. Ovo valja načiniti i ako nema jasnih simptoma hipotireoze jer u starijih isti nerijetko izostanu ili su tek blago izraženi. Ukoliko se otkrije hipotireoza, valja započeti s nadomjesnim liječenjem hormonima štitnjače, što će u većine bolesnika biti dostatno da normalizira i razine lipida u serumu. Ako je pak riječ o starijim bolesnicima s koronarnom bolešću, nadomjesno liječenje hormonima štitnjače valja provoditi vrlo oprezno da ne dođe do akutnoga koronarnog incidenta ili aritmija.

U starijih, kao i u osoba srednje životne dobi te mlađih, liječenje dislipidemije treba započeti promjenom nezdravoga načina življenja, tj. savjetovati prestanak pušenja, smanjenje prekomjerne tjelesne težine u izrazito pretilih, povećanje tjelesne aktivnosti te odgovarajuće liječiti hipertenziju i dijabetes ako postoje uz pridržavanje određene dijeta (43). Nema dokaza kako malo povećana tjelesna težina iznad idealne zahtijeva redukcijsku dijetu u starijih osoba, no oni uistinu pretili moraju i u ovoj dobi smanjiti tjelesnu masu. Pri provođenju dijeta za dislipidemiju u starijoj životnoj dobi važno je da ovi bolesnici ipak unose dovoljno energije hranom. Stoga pri savjetovanju dijeta valja uvijek u ovoj dobi imati individualan pristup kako bi se izbjegao rizik malnutricije. Naime, mnoge starije osobe jedu hranu relativno siromašniju ukupnom energijom, bjelancevinama, vitaminima (primjerice folnom kiselinom), a posebno mineralima (kalcijem, željezom, cinkom). Potrebno je, međutim, reći da iako mnoge starije osobe često uzimaju različite vitaminske pripravke, posebice pripravke protuoksidacijskih vitamina kao što su vitamin E (alfa-tokoferol), vitamin A (beta-karoten i retinol) i C, smatrajući ih dobrom zaštitom od kardiovaskularnih bolesti, rezultati nekoliko velikih istraživanja objavljeni posljednjih godina jasno su pokazali kako uzimanje ovakvih pripravaka ne smanjuje pobol niti

potpor od koronarne bolesti (44, 45). Stoga nema opravdanja da se osobama starije životne dobi propisuju ovakvi pripravci sa svrhom prevencije kardiovaskularnih bolesti. Međutim, važno je da prehrana starijih unatoč dijeti sadrži dosta kalcija jer u ovoj je dobi, posebice u žena, značajno povećan rizik obolijevanja od osteoporoze.

Razgovor i detaljne upute o pripremi hrane (primjerice o potrebi izbjegavanja načina pripreme hrane, gdje se ista natopi mastima ili uljem kao što je kod prženja u dubokom ulju, o koristi konzumiranja hrane koja je kuhana ili pripremljena u posuđu koje ne zahtijeva masnoće, o tome da dijeta ne mora značiti neukusnu i nezačinjenu hranu i sl.) posebno su važni za bolesnike starije životne dobi. Naime, stariji ljudi znatno teže mijenjaju navike pa tako i prehrane, a ni financijske mogućnosti koje su u starijih nažalost često manje, ne smiju se pri davanju savjeta o dijeti smetnuti s uma. Na prehranu starijih nerijetko utječe njihova izolacija od okoline, a i depresija je u njih češća pa i o ovome valja voditi računa pri dijetnomu savjetovanju.

Ako stariji bolesnik ima hiperkolesterolemiju, osim uobičajenih savjeta o potrebi smanjenja unosa zasićenih masti životinjskoga podrijetla te o većoj zastupljenosti ribe i mesa peradi bez kože u prehrani, važno je savjetovati veći unos povrća i voća, a od ugljikohidrata proizvode od cjelovitih žitarica. Ukoliko se pri pripremi hrane rabe masnoće, iste bi trebale biti isključivo biljnoga podrijetla, a najzdravije je svakako maslinovo ulje. Valjalo bi izbjegavati i margarin, a osobito polugotova i gotova jela jer sve ove namirnice sadrže dosta transmasnih kiselina koje povećavaju razinu ukupnoga i LDL-kolesterola u krvi. Preporučuje se jesti hranu s dosta biljnih vlakana (ima ih u zobi, soji i drugim mahunarkama, jabukama i sl.) jer ista ne samo što malo smanjuje koncentraciju kolesterola u serumu, već povoljno djeluje također na začep i bolesti debeloga crijeva (primjerice divertikulozu i divertikulitis; čini se i na zloćudne tumore), a ove su tegobe česte u starijoj životnoj dobi. Treba, međutim, znati kako neki stariji ljudi ne podnose veće količine vlakana u prehrani pa pretjerivanje s unosom vlakana u ovoj dobi može dovesti čak do opstruktivnog ileusa.

Starije osobe s hipertrigliceridemijom trebaju, kao i one mlađe, apstinirati od alkohola te značajno smanjiti unos jednostavnih i rafiniranih ugljikohidrata kao što su oni u šećeru, medu i slatkišima, umjesto kojih valja konzumirati složene uljikhidrate poput onih u žitaricama i povrću.

Vrlo je važno da i starije osobe s hiperlipidemijom provode svakodnevnu tjelesnu aktivnost (no bez pretjerivanja), u trajanju od jedan sat. Najbolje je brže šetati po svježem zraku ili plivati. Nažalost, mnoge su starije osobe tjelesno potpuno neaktivne. Razlog ovome jesu fiziološke i patofiziološke promjene, kao što su smanjeni udarni i minutni volumen srca te smanjeni broj beta-adrenergičkih receptora, zbog čega se objektivno smanjuje aerobna mišićna sposobnost u starijoj dobi. Ovome pridonose smanjenje mišićne snage i koordinacije, smanjena funkcijska sposobnost pluća, smanjeni sadržaj kalcija u kostima te česte promjene zglobova, primjerice artroza, ali i depresija koja je česta u ovoj dobi. Budući da redovita tjelesna aktivnost dokazano usporava različite promjene izazvane starošću, poboljšava

stanje duha i kvalitetu življenja, a korisno djeluje ne samo u prevenciji, već i u rehabilitaciji kardiovaskularnih bolesti u starijih osoba, treba joj posvetiti posebnu pozornost (46).

Mogućnosti prevencije lijekovima – antilipemici

Ako se svim navedenim mjerama, odnosno promjenom načina života ne postigne normalizacija arterijskog tlaka i lipida u serumu, nameće se razmišljanje o uporabi lijekova. Dugo se nije znao odgovor na pitanje postiže li se davanjem lijekova za smanjenje lipida u serumu i u ovoj dobi značajan učinak u smislu smanjenja kardiovaskularne i opće smrtnosti. Naime, istraživanja provedena do kasnih 80-ih godina prošloga stoljeća izvodila su se gotovo isključivo na ispitanicima u dobi do 65 godina jer im je osnovni cilj bio dokazati da se davanjem tada dostupnih antilipemika može smanjiti prerana smrtnost od koronarne bolesti, tj. u ljudi s povećanim rizikom u 40-im i 50-im godinama života. Ipak, u jednome je tada provedenom istraživanju koje je obuhvatilo bolesnike s koronarnom bolešću do 70 godina života pokazano kako davanje nikotinske kiseline, odnosno klofibrata smanjuje koronarnu i opću smrtnost ne samo u onih mlađih od 60 godina, već i u onih između 60 i 70 godina (47). U drugom je ispitivanju u kojemu je korišten gemfibrozil, na 1.266 ispitanika u dobi između 66 i 73 godine, uočeno smanjenje relativnoga koronarnog rizika za 26%. Gemfibrozil je smanjivao trigliceride za 31% i povećavao HDL-kolesterol za 6%, ali nije smanjivao LDL-kolesterol (48). Vjerojatno je ovo i glavni razlog zašto se u ovom ispitivanju nije uspjelo dokazati smanjenje ukupne smrtnosti. Ipak, tek je otkriće inhibitora HMG-CoA reduktaze – statina (49) potaknulo provođenje velikih, dvostruko slijepih placebo kontroliranih ispitivanja kojima su se uspjeli nedvojbeno dokazati učinci ovih lijekova na smanjenje koronarne te opće smrtnosti i to ne samo u osoba srednje životne dobi, već i u starijih (50).

Već je u prvomu ovakvom ispitivanju sekundarne prevencije koronarne bolesti nazvanom Scandinavian Simvastatin Survival Study (51) – koje je posebno važno jer se njime po prvi put dokazalo da antilipemičko liječenje nekim statinom ne smanjuje samo značajno koronarnu, već i ukupnu smrtnost – uočeno kako snižavanje povećane koncentracije kolesterola simvastatinom u dozi od 20, odnosno 40 mg dnevno tijekom prosječno 5,4 godine u bolesnika u dobi između 60 i 70 godina s preboljelim infarktomiokarda smanjuje rizik ponovnih kardiovaskularnih zbivanja (52). Treba, međutim, reći kako broj osoba ove životne dobi u navedenom istraživanju u kojemu je inače sudjelovalo 4.444 ispitanika s dokazanom koronarnom bolešću i koncentracijom ukupnoga kolesterola u krvi između 5,5 i 8,0 mmol/L, uz prosječnu koncentraciju LDL-kolesterola 4,9 mmol/L usprkos provođenju dijeta, nije bio jako velik (onih od 65 do 75 godina bilo je 1.021). Značajan rezultat ovog ispitivanja bilo je i opažanje da simvastatin značajno smanjuje rizik moždanog udara i TIA jer, smatra se kako svaki treći bolesnik s koronarnom bolešću stariji od 62 godine oboli od ishemijskoga moždanog udara (53).

Rezultatima 4S ispitivanja nalikovali su i rezultati druga dva velika ispitivanja sekundarne prevencije koronarne bolesti u kojima su bolesnici dobivali pravastatin, tj. CARE (Cholesterol And Recurrent Events) i LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) (54, 55). Kada su načinjene analize učinaka statina u subpopulacijama starijih sudionika ovih ispitivanja (u CARE je bilo 1.283 a u LIPID 3.514 bolesnika starijih od 65 godina), uočeno je kako se u osoba starijih od 65 godina postiglo čak nešto jače sniženje koncentracije ukupnoga i LDL-kolesterola u serumu, nego u mlađih (56). Metaanalizom je pokazano da se davanjem statina u osoba mlađih od 65 godina postiglo smanjenje apsolutnoga koronarnog rizika tijekom prosječnog razdoblja od 5 godina za 4,2%, dok se u starijih postiglo smanjenje za 5,6% pa se moglo zaključiti kako davanje statina starijima u sekundarnoj prevenciji itekako ima smisla. Jasno je, naime, dokazano kako treba liječiti statinom svega 11 starijih bolesnika tijekom 5 godina ne bi li se spriječio jedan veliki koronarni događaj te kako treba liječiti svega 22 ovakva bolesnika da se spriječi jedna koronarna smrt. U još jednom ispitivanju dokazano je da osobe starije od 65 godina dobro podnose i najstariji statin – lovastatin (57), a u bolesnika sa srednjom životnom dobi od 62 godine lovastatin je usporio i napredovanje ateroskleroze u koronarnim prenosnicama (58).

Međutim, na ulogu statina u prevenciji u starijih osoba nedvojbeno je ukazala tek Heart Protection Study – ispitivanje koje je imalo dijelom karakter sekundarne, a dijelom primarne prevencije (59). U ovo ispitivanje bilo je uključeno ukupno 20.536 bolesnika s koronarnom bolešću srca, cerebrovaskularnom bolešću, perifernom vaskularnom bolešću s ili bez hipertenzije i/ili dijabetesom. Ovo je ispitivanje pokazalo nedvojbeno korist davanja 40 mg simvastatina dnevno osobama starije životne dobi, kako onima između 65. i 70. godine života (bilo ih je 4.891) tako i onima starijim od 70 godina (bilo ih je 5.806), od čega je čak 1.263 ispitanika bilo u dobi između 75 i 80 godina. Dapače, korist u starijih osoba bila je čak veća nego u onih mlađih od 65 godina, a osobito u onih u dobi između 65 i 70 godina. U onih koji su na početku ispitivanja imali između 75 i 80 godina, broj neželjenih kardiovaskularnih događaja uz davanje statina bio je 23,1%, a u onih na placebo 32,3%, čime je dokazana korist davanja statina i u drugoj polovici osmoga desetljeća života.

Iako su ova, ali i neka druga ispitivanja (60), uvjerljivo ukazivala da statini smanjuju rizik kardiovaskularnih događaja u starijih osoba, prvo veliko ispitivanje s nekim statinom koje je bilo isključivo usmjereno prema dokazivanju mogućnosti kardiovaskularne prevencije u starijih osoba bilo je ono nazvano Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease – PROSPER (61), gdje je promatran učinak 40 mg dnevno pravastatina na 5.804 starije osobe (u dobi od 70 do 82 godine) s ili bez vaskularnih bolesti, ali s povećanim rizikom koji su imali normalnu ili povišenu razinu kolesterola u krvi. Rezultati su pokazali kako su se nakon samo 3,2 godine davanjem ovog statina u starijih značajno smanjili LDL-kolesterol (za 34%), ukupni kolesterol (za 23,4%), koronarna smrtnost (za 24%) i nesmrtonosni infarkti miokarda. Korist liječenja bila je osobito velika u onih s niskim

HDL-kolesterolom (< 1,11 mmol/L). Rizik TIA-e smanjio se za 25%, što međutim ipak nije bilo statistički značajno, a liječenje nije značajnije smanjilo ni rizik moždanih udara u navedenoj životnoj dobi. Razlog ovome, osim životne dobi, može biti i kratko trajanje ispitivanja, a i relativno mali broj moždanih udara do kojih je tijekom ovog ispitivanja došlo. Naime, u jednomu drugom ispitivanju s istim statinom na 5.640 ispitanika u dobi od 45 do 70 godina s umjerenom hiperkolesterolemijom (prosječni kolesterol u serumu bio je 5,69 mmol/L), uspjelo se dokazati ne samo smanjenje koronarnih zbivanja već i smanjenje učestalosti moždanog infarkta (62).

Povoljni učinci statina na primarnu prevenciju koronarne bolesti u hipertoničara koji imaju tek umjereno povišeni (kolesterol < 6,5 mmol/L) ili čak "normalan" ukupni kolesterol u krvi potvrđeni su u velikomu kliničkom ispitivanju s atorvastatinom na 10.305 ispitanika (63). Mora se naglasiti kako je ovo ispitivanje, iako je trebalo trajati 5 godina, prekinuto već nakon 3,3 godine jer se radi jasno dokazanoga povoljnoga učinka smatralo neetički uskratiti atorvastatin onima iz placebo skupine, pri čemu se pokazalo također kako smanjenje rizika radi davanja statina ne ovisi o početnoj koncentraciji kolesterola. Učinci davanja atorvastatina su pritom bili podjednaki u onih mlađih od 60 godina, kao i u onih starijih. Posebno valja istaknuti da je u ovo ispitivanje bilo uključeno 2.416 bolesnika starijih od 70 godina i u njih je preventivni učinak davanja statina na moždani udar bio čak nešto veći nego u onih mlađih (31% prema 24%).

Napokon, valja istaknuti kako, prema nekim istraživanjima, statini smanjuju i rizik demencije u starijoj dobi čak za 70% (64, 65), što se može objasniti činjenicom da vaskularni čimbenici itekako utječu na kognitivne probleme i demenciju u starijoj životnoj dobi (66, 67).

Mogućnosti prevencije lijekovima — antihipertenzivi

Što se antihipertenziva tiče, u posljednjih je petnaestak godina načinjeno nekoliko velikih ispitivanja isključivo na starijim bolesnicima u kojima je pokazano da davanje ovih lijekova starijima itekako ima smisla (35, 68-70). Pokazano je kako isti koriste ovim bolesnicima bez obzira je li riječ o diureticima u manjim dozama, beta-blokatorima, antagonistima kalcija ili ACE-inhibitorima te kako je za prevenciju velikih koronarnih zbivanja i kardiovaskularne smrtnosti u hipertoničara starije dobi ključno sniženje arterijskoga tlaka, a ne vrsta antihipertenziva (29, 69). Liječenje hipertoničara starije životne dobi smanjit će u ovoj skupini bolesnika rizik moždanog udara za čak 47%, velike kardiovaskularne događaje za 40%, a ukupnu smrtnost za 43% (71). Ova su opažanja potvrđena i metaanalizama istraživanja liječenja izolirane sistoličke hipertenzije u starijih, koje su potvrdile kako liječenje antihipertenzivima ovih bolesnika značajno smanjuje rizik moždanog udara, koronarnih zbivanja te kardiovaskularnu i opću smrtnost (72). Pokazano je također da liječenje antihipertenzivima smanjuje pojavu vaskularne demencije u starijih bolesnika,

a već se otprije zna kako je arterijska hipertenzija važan čimbenik rizika za vaskularnu demenciju (73-76).

Iako je ovakav strah vrlo čest među liječnicima koji zbrinjavaju starije hipertoničare, potrebno je posebno naglasiti da je potvrđeno kako nema razloga bojati se snižavanja arterijskoga tlaka do preporučenih vrijednosti u starijih zbog moguće hipoperfuzije mozga (77). Dapače, ispitivanja su pokazala kako se i u starijih postiže bolja kvaliteta življenja jačim snižavanjem arterijskoga tlaka pa tako, primjerice, snižavanje dijastoličkog tlaka na 70 mmHg ne nosi nikakav veći rizik (78, 79).

Što se pak troškova tiče, pokazano je da je liječenje arterijske hipertenzije u starijoj životnoj dobi čak "isplativije" od liječenja mlađih hipertoničara, odnosno da se uz podjednak utrošak sredstava postižu veći zdravstveni probici (72).

Dvojbe oko nuspojave i interakcija statina u starijoj dobi

Općenito uzevši, statini spadaju u lijekove s najmanje nuspojava. Jedine dvije ozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti, uključujući i u starijih osoba koje uzimaju ove lijekove, jesu povećanje aktivnosti serumskih transaminaza i miopatija. Naime, oko 0,3 do 1% bolesnika koji uzimaju statine, poglavito oni na većim dozama, imaju značajnije povećanu aktivnost serumskih transaminaza (više od trostruke ili četverostruke gornje granice normale prilikom dva ili više kontrolnih određivanja). Porast aktivnosti transaminaza uz davanje statina asimptomatski je i smatra se da je uzrokovan indukcijom enzima u hepatocitima, a ne hepatotoksičnim djelovanjem statina pa strah od ovoga ne smije biti razlogom uskraćivanja statina starijoj osobi zbog moguće "hepatotoksičnosti". Ipak, ako dođe do jakog povećanja aktivnosti ovih enzima u krvi, dakle većeg od četverostruke gornje granice normale, liječenje se najčešće prekida, a nakon normaliziranja aktivnosti enzima u krvi ponovno se započinje manjom dozom istoga statina ili pak nekim drugim statinom.

Osim reverzibilnog i asimptomatskog povećanja aktivnosti kreatin-kinaze u serumu, druga ozbiljna nuspojava statina jest miopatija, odnosno miozitis. Očituje se bolovima i slabošću mišića te više nego desetostrukim povećanjem aktivnosti kreatin-kinaze u serumu. Ova se nuspojava, međutim, javlja uistinu rijetko, tj. u manje od 0,1% bolesnika. Miopatija je češća i teža u bolesnika koji imaju zatajenje bubrega ili neku ozbiljnu akutnu bolest, što je češća pojava u starijoj životnoj dobi. Miopatija pa i rhabdomioliza (iako je ista još daleko rjeđa) također češće nastaju ako se statini daju istodobno s lijekovima koji koče katabolizam statina ovisan o citokromu P450, radi čega dolazi do povećanja koncentracije statina u krvi. Pritom posebno valja istaknuti povećani rizik miopatije pri istodobnom davanju statina i fibrata (lijekova prvenstveno namijenjenih smanjenju povećane količine triglicerida u krvi), uključujući gemfibrozil. Stoga se istodobno davanje gemfibrozila i statina ne preporučuje ako nije baš neophodno potrebno, osobito u starijih osoba. Ova se kombinacija lijekova u starijih može

propisati tek uz veliki oprez i češće kontrole i to samo ako je u bolesnika riječ o jako izraženoj kombiniranoj hiperlipidemiji kod koje se izrazito povišene vrijednosti kolesterola u krvi mogu normalizirati davanjem statina, no trigliceridi su toliko povišeni da ih se striktnom dijetom i statinom ne može smanjiti do normalne granice. Međutim i tada valja dati prednost kombinaciji statina s pripravkom ribljih omega 3 masnih kiselina (80).

Rizik miopatije značajno raste i pri istodobnom davanju statina i imunosupresivnih lijekova, posebice ciklosporina jer su i oni inhibitori citokroma P450. Valja izbjegavati i istodobno davanje statina s makrolidnim antibioticima (eritromicin, klaritromicin), itrakonazolom i ketokonazolom, protuvirusnim lijekovima, primjerice ritonavirovom te donekle verapamilom i diltiazemom. Naime, svi su ovi lijekovi inhibitori citokroma P450. Preporučuje se stoga davanje statina privremeno prekinuti tijekom uzimanja spomenutih antibiotika ili antimikotika. Budući da se isti ipak daju kratkotrajno, po završetku liječenja ponovno će se ordinirati statin. Ne preporučuje se ni istodobno davanje statina s ionskim izmjenjivačima kolestiraminom i kolestipolom; pri istodobnom davanju ovih lijekova valja voditi računa da se statin uzme dovoljno prije ili nakon uzimanja ionskih izmjenjivača kako ne bi došlo do smanjene apsorpcije, odnosno bioraspodivnosti statina. Ove se lijekove, međutim, u nas ionako vrlo rijetko propisuje, a i inače ih se u zemljama u kojima ih se češće propisuje izbjegava propisivati starijim osobama zbog njihovih brojnih i čestih gastrointestinalnih nuspojava. S antilipemikom ezetimibom u starijih još nema mnogo iskustava.

Budući da mnogi stariji bolesnici uzimaju uz statin još nekoliko drugih lijekova (primjerice u istraživanju PROSPER, stariji su bolesnici uzimali prosječno 3,6 lijeka dnevno), u istih je veća vjerojatnost interakcija statina s ovim lijeko-

vima i to za 50% (61). Naime, većina lijekova koje stariji uzimaju, metaboliziraju se u jetri putem sustava citokroma P450. Nedavno smo pokazali da u Hrvatskoj čak 8% bolesnika u dobi između 70 i 74 godina uzima uz statin i neki inhibitor citokroma P450 pa je zato u istih rizik interakcija i nuspojava povećan (81). Osim što stariji uzimaju istodobno više lijekova, u prosjeku imaju manji indeks tjelesne mase (osobito žene), smanjen udarni i minutni volumen srca, smanjenu bubrežnu i jetrenu funkciju pa je i stoga rizik nuspojava statina i interakcija u istih veći. Ovo je razlog zašto se u starijih obvezatno liječenje počinje najmanjom dozom statina i ona se, ukoliko je to potrebno, vrlo oprezno i postupno povećava. Potrebno je, također, spomenuti da su ostale bolesti od kojih starija osoba boluje i broj lijekova koje ovakav bolesnik istodobno uzima u izravnoj korelaciji s redovitošću uzimanja antilipemika i antihipertenziva pa je itekako važno o ovome voditi računa, osobito u starijih (82-83).

Zaključak

Na kraju, može se zaključiti kako se danas smatra da nikad nije kasno započeti s prevencijom kardiovaskularnih bolesti i da nema gornje dobne granice kod koje se ne bi moglo provoditi redovitu tjelesnu aktivnost i započeti s davanjem lijekova kao što su statini i antihipertenzivi. Nedvojbeno je pak da valja načiniti farmakoekonomska istraživanja kojima će se odrediti značenje i trošak ovakve prevencije lijekovima u starijih osoba, dakle dijelu pučanstva kojem (uz neke druge subpopulacije) valja posvetiti posebnu pozornost jer imaju i posebne zdravstvene i druge potrebe kako bi se, vezano uz specifičnosti i financijske mogućnosti svake zemlje pa tako i naše, mogli odrediti prioriteta u prevenciji.

Literatura

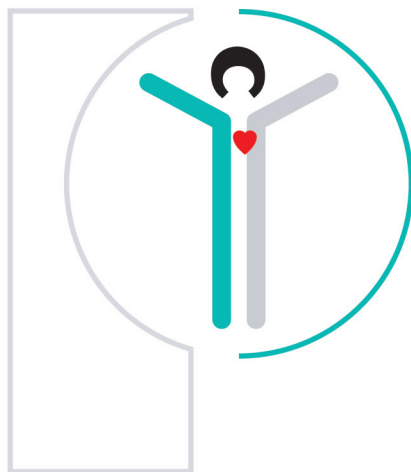
1. BHATT DL, ROE MT, PETERSON ED, LI Y, CHEN AY, HARRINGTON RA, GREENBAUM AB, BERGER PB, CANNON CP, COHEN DJ, GIBSON CM, SAUCEDO JF, KLEIMAN NS, HOCHMAN JS, BODEN WE, BRINDIS RG, PEACOCK WF, SMITH SC JR, POLLACK CV JR, GIBLER WB, OHMAN EM. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292:2096-104.
2. AVEZUM A, MAKDISSE M, SPENCER F. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149:67-73.
3. DATINO , MARTINES-SELLES M, BUENO H. Statin use after acute myocardial infarction in patients 89 years and older. *Atherosclerosis* 2005; 6 (Suppl 1)
4. OGREN M, HEDDBLAD B, JUNGQUIST G, ISACSSON SO, LINDELL SE, JANZON L. Low ankle-brachial pressure index in 68-year-old men: prevalence, risk factors and prognosis. Results from prospective population study "Men born in 1914", Malmo, Sweden. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:500-6.
5. VOGT MT, CAULEY JA, NEWMAN AB, KULLER LH, HULLEY SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270:465-9.
6. MEIJER WT, GROBBEE DE, HUNINK MG. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:2934-8.
7. ABBOTT RD, PETROVITCH H, RODRIGUEZ BL, YANO K, SCHATZ IJ, POPPER JS. Ankle/brachial blood pressure in men >70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86:280-4.
8. KHOT UN, KHOT MB, BAJZER CT, SAPP SK, OHMAN EM, BRENER SJ, ELLIS SG, LINCOFF AM, TOPOL EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290:898-904.
9. CORTI MC, GURALNIK JM, SALIVE ME. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995; 274:539-44.
10. PSATY BM, FURBERG CD, KULLER LH. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older subjects. *Arch Intern Med* 1999;159:1339-47.
11. SHIPLEY MJ, POCKOCK SJ, MARMOT HG. Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people? 18-year follow-up of the Whitehall Study. *BMJ* 1991; 303:89-92.
12. KRUMHOLZ HM, SEEMAN TE, MERRILL JH. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994; 272:1335-40.
13. WEVERLING-RIJNSBURGER AW, BLAUW GJ, LAGAAY AM, KNOOK DL, MEINDERS AE, WESTENDORP RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350:1119-23.
14. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, RIFKIND BM. Cholesterol lowering in the elderly population. *Arch Intern Med* 1999; 159:1670-78.
15. SCHATZ IJ, MASAKI K, YANO K, CHEN R, RODRIGUEZ BL, CURB JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-5.
16. KANNEL W, LARSON M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 1993; 82:137-52.
17. WONG ND, WILSON PWF, KANNEL WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115:687-93.
18. KANNEL WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11:101-7.
19. CORTI MC, GURALNIK JM, SALIVE ME. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med* 1997; 126:753-60.
20. ZIMETBAUM P, FRISHMAN WH, OOI WL. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly: the Bronx Ageing Study. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:416-23.
21. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, MCQUEEN M, BUDAJ A, PAIS P, VARIGOS J, LISHENG L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 3 64:937-52.
22. PENNINX BW, VAN TILBURG T, KRIEGSMAN DM, DEEG DJ, BOEKE AJ, VAN EIJK JT. Effects of social support and personal coping resources on mortality in older age: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Am J Epidemiol* 1997; 146:510-19.
23. ROZANSKI A, BLUMENTHAL JA, KAPLAN J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-217.
24. BERKMAN LF, LEO-SUMMERS L, HORWITZ RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992; 117:1003-9.
25. AMERY A, BIRKENHAGER W, BRIXKO P. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; i:1349-54.
26. COOPE J, WARRENDER TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
27. DAHLOF B, LINDHOLM LH, HANSSON L, SCHERSTEN B, EKBOM T, WESTER PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-5.
28. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304:405-12.
29. HANSSON L, LINDHOLM LH, EKBOM T, DAHLOF B, LANKE J, SCHERSTEN B, WESTER P-O, HEDNER T, DE FAIRE U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-6.
30. PERRY HM JR, DAVIES BR, PRICE TR. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000; 284:465-71.
31. HE J, WHELTON PK. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 1999; 19(Suppl 2):S7-S13.

32. FRANKLIN SS, GUSTIN WG, WONG ND, LARSON MG, WEBER MA, KANNEL WB. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham study. *Circulation* 1997; 96:308-15.
33. GASOWSKI J, WANG JG, STAESSEN JA. Clinical trials in isolated systolic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1:387-93.
34. FAGARD RH. Epidemiology of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11:23-8.
35. FAGARD RH, STAESSEN JA, THIJS L. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;
36. MACDONALD TM, MORANT SV, PETTITT D. Prevalence of clinically recognised hypertension and dyslipidaemia in the UK. *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl August/September):353.
37. STURKENBOOM MCJM, PICELLI G, DIELEMAN J, MOZAFFARI E, KRAMARZ P, VAN DER LEI J. Prevalence, risk, and treatment of concurrent hypertension and dyslipidemia in the Netherlands. *Am J Hypertens* 2004; 17(5part2):233A
38. SELBY JV, PENG TY, KARTER AJ, ALEXANDER M, SIDNEY S, LIAN J. Quantifying the co-occurrence of diabetes mellitus, hypertension, and elevated LDL-cholesterol in a very large population. *Circulation* 2002; 106(suppl 19):11-724.
39. O'REGAN CP, MARCHANT NJ. Delay in initiation of pharmacotherapy for the management of hypercholesterolaemia and hypertension. *Circulation* 2004; 109(20):19.
40. Department of Health. Health Survey for England 1996. Volumen 1. Findings. HMSO; 1997.
41. DUGGAN S, FORD GA, ECCLES M. Doctor's attitudes towards the detection and treatment of hypertension in older people. *J Hum Hypertens* 1997; 11:271-6.
42. SWALES JD. Current clinical practice in hypertension: the EISBERG (Evaluation and Interventions for Systolic Blood pressure Elevation - Regional and Global) Project. *Am Heart J* 1999; 138:231-7.
43. REINER Ž. Promjena načina života - ključni čimbenik u liječenju hiperlipidemija. *Medicus* 2000; 9:49-58.
44. HOOPER L, NESS AR, SMITH GD. Antioxidant strategy for cardiovascular diseases. *Lancet* 2001; 357:1705-6.
45. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:23-3.
46. AGGARWAL A, ADES PA. Exercise rehabilitation of older patients with cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2001; 19:525-36.
47. CARLSON LA, ROSENHAMER G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 97:1453-60.
48. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341:410-8.
49. REINER Ž. Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. *Medicus* 2003; 12:85-90.
50. WILLIAMS MA, FLEG JL, ADES PA. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients 75 years of age). *Circulation* 2002; 105:1735-43.
51. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease, the Scandinavian Survival Study. *Lancet* 1994; 344:1383-9.
52. MIETTINEN TA, PYORALA K, OLSSON AG. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 1997;96:4211-8.
53. ARONOW WS, AHN C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 74:64-5.
54. LEWIS SJ, MOYE LA, SACKS J. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
55. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart 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.
56. HUNT D, YOUNG P, SIMES J. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134:931-40.
57. SANTANELLO NC, BARBER BL, APPLGATE WB. Effect of pharmacologic lipid lowering on health-related quality of life in older persons: results from the cholesterol reduction in seniors program (CRISP) pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:8-14.
58. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336:153-62.
59. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
60. LEMAITRE RN, PSATY BM, HECKBERT SR, KRONMAL RA, NEWMAN AB, BURKE GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults - Evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Int Med* 2002; 162:1395-400.
61. SHEPHERD J, BLAUW GJ, MURPHY MB. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
62. THE KLIS STUDY GROUP. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia - the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb.* 2000;7(2):110-21.
63. SEVER PS, BJORN-DAHLOF, 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-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361: 1149-58.
64. JICK H, ZORNBERG GL, JICK SS, SESHARDRI S, DRACHMAN DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356:1627-31.
65. WOLOZIN B, KELLMAN W, RUOSSEAU P, CELESIA GG, SIEGEL G. Decreased prevalence of Alzheimers disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57:1439-43.

66. HOFMAN A, OTT A, BRETELER MM. Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349:151-4.
67. MRC CFAS. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population study in England and Wales. *Lancet* 2001; 357:169-75.
68. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-64.
69. STAESSEN JA, FAGARD R, THUIS L. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-64.
70. LIU L, WANG JG, GONG L, LIU G, STAESSEN JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823-9.
71. DAHLF B, LINDHOLM LH, HANSSON L, SCHERSTEN B, EKBOM T, WESTER P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*; 1991; 338:1281-5.
72. STAESSEN JA, GASOWSKI J, WANG JG, THUIS L, DEN HOND E, BOISSEL JP. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: metaanalysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
73. FORETTE F, BOLLER F. Hypertension and dementia in the elderly. *Am J Med* 1991; 90:14S-19S.
74. FORETTE F, SEUX ML, STAESSEN JA. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-51.
75. SKOOG I, LERNFELT B, LANDAHL S, PALMERTZ B, ANDREASSON L-A., NILSSON L. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141-5.
76. KILANDER L, NYMAN H, BOBERG M, HANSSON L, LITHELL H. Hypertension is related to cognitive impairment. A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31:780-6.
77. LIPSITZ LA, GANON M, VYAS M, ILOPUTAIFE I, KIELY DK, SOROND F, DERRADER J, CHENG D, BABIKIAN V, CUPPLES LA. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension* 2005; 45:216-22.
78. WIKLUND I, HALLING K, RYDEN-BERGSTEN T, FLETCHER A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Press* 1997; 6:357-64.
79. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JR JL. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
80. TEDESCHI-REINER E, REINER Ž. Omega-3 masne kiseline u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. *Medix* 2002; 8:29-30.
81. REINER Ž, GALIĆ M, HANŽEVAČKI M, TEDESCHI-REINER E. Učestalost istodobne primjene statina i inhibitora citokroma P 450 u hrvatskih bolesnika. *Liječn Vjesn* 2005; 127:65-8.
82. CHAPMAN RH, BENNER JS, PETRILLA AA, TIERCE JC, BATTLEMAN DS, SCHWARTZ JS. Predictors of adherence with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Circulation* 2003; 108 (Suppl IV):576-7.
83. WANG PS, AVORN J, BROOKHART A, MAGUN H, SCHNEEWEISS S, FISCHER MA, GLYNN RJ. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005; 46:273-9.



karvedilol
Carvetrend



Selektivni blokator α_1 -adrenergičkih receptora

Neselektivni blokator β -adrenergičkih receptora

Snažno antioksidativno djelovanje

INDIKACIJE: kongestivno zatajenje srca

esencijalna hipertenzija

koronarna bolest srca

OBLICI: tablete 28*3,125 mg tablete 28*6,25 mg
 tablete 28*12,5 mg tablete 28*25 mg

Slijedite trend!

PLIVA  **kardio**