

# Behandlingsmål for blodlipider hos høyriskopasienter for aterosklerotisk sykdom

Resultater fra kliniske statinstudier har medført økt oppmerksomhet rundt risikointervensjon og behandlingsmål for blodlipider ved aterosklerotisk sykdom. I en tverrsnittundersøkelse i 1999 ble 3 935 statinbehandlede pasienter i 412 allmennpraksiser kartlagt for oppnådde behandlingsmål for blodlipider etter de nye europeiske retningslinjer (totalkolesterol < 5 mmol/l og LDL-kolesterol < 3 mmol/l). Inklusjonskriterium var pågående medikamentell behandling med statin uansett indikasjon, og pasientene ble inkludert fortløpende etter hvert som de kom til sin ordinære kontroll. Gjennomsnittsalderen var 63 år, og det var 42 % kvinner. To tredeler av pasientene var i sekundærprevensjon.

Før behandling var nivået av serumtotalkolesterol hos pasienter i primærprevensjon gjennomsnittlig 8,8 mmol/l, i sekundærprevensjon og ved diabetes mellitus 7,5 mmol/l. I totalmaterialet nådde 36 % av pasientene behandlingsmålet for totalkolesterol og LDL-kolesterol. Signifikant flere pasienter i sekundærprofylakse enn i primærprofylakse nådde behandlingsmålet (44 % mot 17 %), en større andel av pasientene med diabetes enn uten (45 % mot 34 %), og flere menn enn kvinner (42 % mot 27 %). Disse forskjeller korrelerte med verdier av totalkolesterol og LDL-kolesterol før behandling. Ut fra kjent innbyrdes potens ble de forskjellige statinene pasientene brukte omregnet til en simvastatindose på 23,8 mg, og det var små forskjeller mellom undergruppene.

Mange pasienter ble permanent behandlet med en lav dose av den lipid-senkende medisin, og legene sørget ikke i tilstrekkelig grad for opptitring av dosen i henhold til lipidnivåer og har ikke fulgt erfaringene fra de kliniske undersøkelser. Norske allmennpraktikere bør intensivere den lipid-senkende behandling.

Sammenhengen mellom nivå av serumtotalkolesterol og LDL-kolesterol og utvikling og progrediering av aterosklerotisk sykdom er vist i en rekke kliniske og epidemiologiske studier. Bruk av 3-hydroksy-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktase-

---

Arne Svilaas

asvilaas@online.no

Leiv Ose

Lipidklinikken  
Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

Knut Risberg

Vestvollen legesenter  
Prost Stabels vei 6  
2020 Skedsmokorset

Magne Thoresen

Seksjon for medisinsk statistikk  
Postboks 1122 Blindern  
0317 Oslo

---

Svilaas A, Ose L, Risberg K, Thoresen M.

## Treatment goals of blood lipids in high risk patients of atherosclerotic disease.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1059–63.*

**Background.** The results from clinical studies with statins have directed attention to the benefits of risk factor intervention in atherosclerotic disease, and achievement of treatment goals for blood lipids.

**Material and methods.** In 1999, a total of 3,935 patients treated with a statin were screened in 412 general practices in Norway for their blood lipids, in order to evaluate the achievement of the new European treatment guidelines (total cholesterol < 5 mmol/l and LDL cholesterol < 3 mmol/l). Inclusion criterion was ongoing medication with a statin, independent of indication. Consecutive patients were interviewed and examined when they attended their regular check-ups. The mean age of the patients was 63 years; 42 % of them were women. Two-thirds of the patients were in secondary prevention.

**Results.** Before treatment, the mean level of total cholesterol was in primary prevention 8.8 mmol/l, in secondary prevention and in diabetes 7.5 mmol/l. In the total material, 36 % of the patients achieved the treatment goal of total cholesterol and LDL cholesterol. Significantly more patients in secondary prevention than in primary prevention achieved the treatment goal (44 % versus 17 %), more patients with than without diabetes achieved it (45 % versus 34 %), and more men than women (42 % versus 27 %). These differences were mainly due to differences in base levels of total cholesterol and LDL cholesterol. To assess the statin doses, the average dose of each type of statin was converted to a simvastatin dose. The average dose in this manner was found to be 23.8 mg, with small differences between the subgroups.

**Interpretation.** The doctors did not uptitrate the statin doses according to the lipid levels and in line with the evidence from the clinical trials. General practitioners in Norway should intensify their use of lipid lowering therapy.

---

Basert på en artikkel publisert i *American Journal of Cardiology* (38)

☞ Se også side 1022

hemmer (statin) reduserer nivå av LDL-kolesterol og har vist signifikant reduksjon av kardiovaskulære hendelser og kardiovaskulær mortalitet (1–5). Dette har dannet basis for utarbeiding av retningslinjer for behandling og oppfølging av høyriskopasienter for aterosklerotisk sykdom. I de nye europeiske retningslinjer fra 1998 (6) er behandlingsmålet for totalkolesterol < 5,0 mmol/l og for LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l, og i Sverige og Norge har man sluttet seg til dette (7). Ytterligere reduksjon av koronare hendelser ved videre reduksjon av LDL-kolesterolnivået har vært vist hos bypassopererte pasienter (8, 9). Intervensjon på nivåene av HDL-kolesterol og triglyserider har også vist seg gunstig (10, 11), men foreløpig defineres HDL-kolesterol (< 1,0 mmol/l hos menn og < 1,1 mmol/l hos kvinner) og triglyserider (> 2,0 mmol/l) som risikomarkører (6).

I 1999 kartla vi risikofaktorer, intervensjon og behandlingsmål for blodlipider hos pasienter behandlet med et statin. Hensikten med vår undersøkelse var primært å se hvordan de nye europeiske retningslinjer for lipidverdier ble fulgt i allmennpraksis. Vi ville også se på risikoprofil hos disse pasientene, og hvilke lipidverdier de hadde før og under statinmedikasjon. Dessuten ønsket vi å sammenlikne lipidstatus og statinforskriving i primær- og sekundærprevensjon av aterosklerotisk sykdom.

## Materiale og metode

### Pasienter og leger

Inklusjonskriterium var pågående medikasjon med statin som monoterapi for lipidregulering uansett indikasjon. Kartleggingen ble utført i 412 allmennpraksiser av 3 935 pasienter i perioden januar–august 1999. Pasientene var gjennomsnittlig 63 år, og 42 % var kvinner.

Registreringen foregikk i alle landets fylker unntatt i Finnmark. Visse geografiske strøk ble tilfeldig valgt, og i disse områder forsøkte man å få rekruttert flest mulig leger i primærhelsetjenesten. Hver deltakende lege skulle inkludere ti statinbehandlede pasienter fortløpende etter hvert som de kom til sin ordinære kontroll. Legene var på forhånd orientert om de nye europeiske retningslinjene fra 1998. Prosjektet var godkjent av den regionale komité II for medisinsk forskningsetikk.

Hos hver pasient ble det registrert kjønn, alder, familiær forekomst av tidlig aterosklerotisk sykdom (menn < 55 år, kvinner < 65 år), røykestatus, grunnlag for oppstart av statinbehandling, angivelse av hypertensjon og diabetes mellitus, og blodtrykksver-

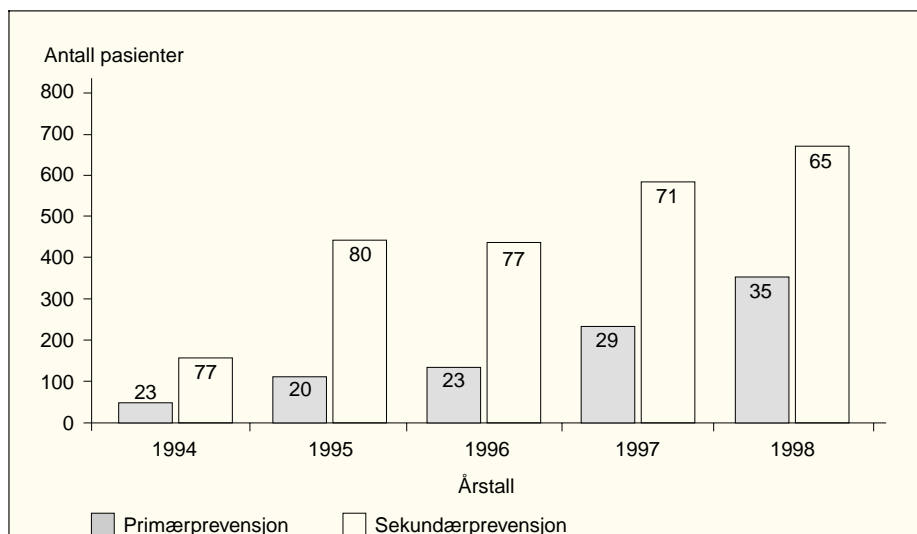
**Tabell 1** Pasientkarakteristika

	Totalt	Menn	Kvinner
Observasjoner, antall (%)	3 935 <sup>1</sup>	2 217 (56,3)	1 646 (41,9)
Alder, gjennomsnitt i år (spredning)	63 (23–95)	61 (23–89)	65 (23–95)
Diagnose, antall pasienter (%)			
Tidligere myokardinfarkt	1 158 (29,4)	876 (39,5)	270 (16,4)
Angina pectoris	1 336 (34,0)	832 (37,5)	481 (29,2)
Tidligere PTCA, koronar bypass	640 (16,3)	490 (22,1)	140 (8,5)
Perifer aterosklerose	285 (7,2)	163 (7,3)	118 (7,2)
Hjerneslag/TIA	370 (9,4)	210 (9,4)	153 (9,3)
Hypertoni	1 328 (33,7)	685 (30,9)	626 (38,0)
Diabetes mellitus type 2	539 (13,7)	294 (13,3)	238 (14,4)
Familiær hyperkolesterolemi	236 (6,0)	121 (5,5)	113 (6,9)
Positiv familiehistorie med henblikk på tidlig aterosklerose, antall pasienter (%)	1 029 (26,1)	535 (24,1)	476 (28,9)
Røykestatus, antall pasienter (%)			
Røyker	858 (21,8)	506 (22,8)	332 (20,2)
Tidligere røyker <sup>2</sup>	794 (20,2)	611 (27,6)	176 (10,7)
Ikke-røyker	1 999 (50,8)	950 (42,9)	1 011 (61,4)
Ikke angitt	284 (7,2)	150 (6,8)	127 (7,7)
Statinforskrivning, antall pasienter (%)			
Primærprevensjon	1 088 (27,6)	469 (21,2)	596 (36,2)
Sekundærprevensjon	2 672 (67,9)	1 675 (75,6)	955 (58,0)
Ikke angitt	175 (4,4)	73 (3,2)	95 (5,8)
Blodtrykk, mm Hg gjennomsnitt (standardavvik)			
Systolisk	140 (18)	138 (17)	143 (18)
Diastolisk	82 (9)	82 (9)	82 (9)

<sup>1</sup> Ikke registrert kjønn 72 (1,8)<sup>2</sup> > 6 måneder siden røykeslutt

di ved kontrollen. Fastende lipidverdier ble registrert retrospektivt for oppstart av lipid-senkende medikasjon, og ved siste kontroll. Det eksterne laboratorium legen sedvanlig

var tilknyttet, ble benyttet. Verdien av LDL-kolesterol (12) og ratioen totalkolesterol/HDL-kolesterol ble utregnet. Det ble dessuten spurt om tidspunkt for oppstart av sta-



**Figur 1** Påbegynt statinmedikasjon i primær- og sekundærprevensjon i årene 1994 til 1998. Antall pasienter er angitt på den vertikale akse og prosentvis fordeling på toppen av hver søyle

tinmedikasjon samt type og dose av aktuelt statin.

### Statistikk

Kontinuerlige variabler er beskrevet ved gjennomsnitt, standardavvik og median. Andel pasienter som oppnådde behandlingsmål i de forskjellige grupper er angitt med 95 % konfidensintervall. Kovariansanalyse ble benyttet for sammenlikning av medikamenter med hensyn til endring av HDL-kolesterolnivå, med utgangsverdi av HDL-kolesterol og ekvipotent behandlingsdose som kovariater. Sammenlikning av andel pasienter med oppnådde behandlingsmål mellom undergrupper ble utført ved logistisk regresjon med utgangsverdi av totalkolesterol og LDL-kolesterol som kovariater. Korrelasjon mellom røyking og oppnådde behandlingsmål ble analysert med khikvadrattest. Alle tester ble utført tosidig med et signifikansnivå på 5 %.

### Resultater

#### Pasientkarakteristika

Flere menn enn kvinner hadde gjennomgått myokardinfarkt og fått utført koronarkirurgi (tab 1). Av 236 pasienter med oppgitt familiær hyperkolesterolemi var 19 genetisk verifisert. Vi fant 22 % røykere i totalmaterialet, mens hos 7 % av pasientene var røykestatus ikke spesifisert. Det var flere tidligere røykere blant menn, og andel ikke-røykere var høyere hos kvinner.

#### Primær- og sekundærprevensjon

Hos 28 % av pasientene var statinmedikasjon gitt i primærprofylakse, mens hos 68 % var indikasjonen sekundærprevensjon (tab 1). En større andel kvinner ble gitt statin i primærprevensjon, og det var flere menn i sekundærprevensjon.

Figur 1 illustrerer statinforskrivningen fra 1994 til 1998. Hos pasientene som startet statinbehandlingen i 1994–96, var 22 % i primærprofylakse. I 1997–98 var den tilsvarende andel 32 %. Median varighet av statinbehandling var 1,2 år og den lengste varighet var 11,2 år i primærprevensjon, sammenliknet med 1,8 år og 12,7 år i sekundærprevensjon.

Pasienter som startet statinbehandlingen før 1995 (n = 485) hadde en gjennomsnittlig utgangsverdi av totalkolesterol på 9,9 mmol/l i primærprevensjon og 8,3 mmol/l i sekundærprevensjon, sammenliknet med 8,6 mmol/l og 7,4 mmol/l hos dem som fikk slik medikasjon i 1995 eller senere (n = 3 416) (p < 0,001).

#### Lipidverdier

Lipidverdier før og under statinmedikasjon i totalmaterialet og i undergrupper er vist i tabell 2. Før behandling var nivået av totalkolesterol i primærprevensjon gjennomsnittlig 8,8 mmol/l, i sekundærprevensjon og ved diabetes 7,5 mmol/l.

Under statinmedikasjon så vi en 10 % øk-

**Tabell 2** Lipidverdier angitt i mmol/l (spredning) før og under statinbehandling, og gitte statindoser<sup>1</sup>, i totalmaterialet og i undergrupper

	Totalt (N = 3 935)	Menn (n = 2 217)	Kvinner (n = 1 646)	Primær- prevensjon (n = 1 088)	Sekundær- prevensjon (n = 2 672)	Diabetes mellitus (n = 539)	Ikke diabetes (n = 3 396)
<b>Totalkolesterol</b>							
Før behandling	7,9 (2,7–24,0)	7,5 (2,7–22,8)	8,4 (4,1–24,0)	8,8 (4,0–24,0)	7,5 (2,7–22,8)	7,5 (2,7–22,8)	7,9 (3,5–24,0)
Under behandling	5,3 (2,3–13,6)	5,1 (2,3–13,6)	5,5 (3,0–12,4)	5,8 (3,0–13,6)	5,1 (2,3–10,5)	5,1 (2,5–9,4)	5,3 (2,3–13,6)
<b>HDL-kolesterol</b>							
Før behandling	1,2 (0,2–3,2)	1,1 (0,3–3,1)	1,4 (0,4–3,2)	1,3 (0,4–3,2)	1,2 (0,3–3,1)	1,1 (0,4–2,9)	1,2 (0,2–3,2)
Under behandling	1,3 (0,3–3,5)	1,2 (0,5–3,4)	1,5 (0,6–3,5)	1,4 (0,5–3,5)	1,3 (0,5–3,5)	1,2 (0,5–2,7)	1,3 (0,3–3,5)
<b>Triglyserider</b>							
Før behandling	2,4 (0,1–29,7)	2,6 (0,1–29,7)	2,3 (0,4–26,4)	2,5 (0,4–24,1)	2,4 (0,1–29,7)	3,2 (0,5–29,7)	2,3 (0,1–26,4)
Under behandling	1,8 (0,1–16,6)	1,8 (0,4–16,6)	1,7 (0,1–10,0)	1,8 (0,1–16,1)	1,8 (0,1–16,6)	2,1 (0,3–7,7)	1,7 (0,1–16,6)
<b>LDL-kolesterol</b>							
Før behandling	5,7 (1,2–15,3)	5,4 (1,2–14,8)	6,1 (1,7–15,3)	6,4 (2,1–14,8)	5,3 (1,2–15,3)	5,2 (1,4–10,7)	5,7 (1,2–15,3)
Under behandling	3,2 (0,6–10,0)	3,1 (0,6–8,4)	3,3 (0,9–10,0)	3,6 (0,6–10,0)	3,0 (0,7–8,4)	3,0 (0,7–6,9)	3,2 (0,6–10,0)
<b>Totalkolesterol/ HDL-kolesterol-ratio</b>							
Før behandling	7,0 (2,1–40,5)	7,3 (2,1–27,8)	6,6 (2,2–21,8)	7,3 (2,4–23,7)	6,9 (2,1–27,8)	7,3 (2,5–27,8)	6,9 (2,1–40,5)
Under behandling	4,3 (1,5–25,7)	4,5 (1,5–18,1)	4,1 (1,6–10,7)	4,5 (1,5–18,1)	4,3 (1,6–12,7)	4,6 (1,9–10,7)	4,3 (1,5–25,7)
<b>Statindose</b>	23,8	24,4	23,0	25,3	23,4	22,8	24,0

<sup>1</sup> Statindoser er i mg og for ekvipotens omregnet til simvastatindoser, med 1 simvastatin = 0,02 cerivastatin, 0,5 atorvastatin, 2 lovastatin, 2 pravastatin, 4 fluvastatin (13, 14)

ning av verdien av HDL-kolesterol i gjennomsnitt. Ved utgangsverdi av HDL-kolesterol på < 1,0 mmol/l (n = 968) var imidlertid økningen på gjennomsnittlig 22%. Verdien av LDL-kolesterol under behandling var derimot den samme (3,2 mmol/l) hos pasienter med høy og lav utgangsverdi av HDL-kolesterol. Simvastatin gav en gjennomsnittlig 11,1% økning av HDL-kolesterolnivået (n = 2 002), atorvastatin 8,8% (n = 949) og pravastatin 7,1% (n = 353). Justert for HDL-verdien før behandling og ekvipotent dose (13, 14), fant vi en signifikant forskjell mellom disse tre statiner (p = 0,003).

Pasienter med utgangsnivå av triglyserider < 2,0 mmol/l fikk nivået redusert med gjennomsnittlig 0,1 mmol/l. Var nivået av triglyserider før behandling mellom 2,0 og 3,0 mmol/l, var reduksjonen 0,6 mmol/l. Ved utgangsverdier av triglyserider mellom 3,0 og 5,0 mmol/l var reduksjonen 1,3 mmol/l, og mellom 5,0 og 10,0 mmol/l 2,9 mmol/l.

#### Behandlingsmål

I totalmaterialet oppnådde 36% behandlingsmålet for totalkolesterol < 5 mmol/l og LDL-kolesterol < 3 mmol/l, i sekundærprofylakse 44% av pasientene mot 17% i primærprofylakse (p < 0,001) (fig 2). Det var også forskjell i oppnådde behandlingsmål mellom menn og kvinner (p < 0,001), og mellom pasienter med og uten diabetes (p < 0,001). Det var ingen relasjon mellom oppnådde lipidmål og alder, eller blodtryksnivå. Behandlingsmålet ble nådd hos 38% av pasientene som fikk atorvastatin eller simvastatin, mens andelen var 26% for pravastatin, 16% for lovastatin og 13% for cerivastatin.

I totalmaterialet hadde 40% av pasientene totalkolesterol < 5 mmol/l og 45% LDL-kolesterol < 3 mmol/l under statinmedikasjon. Av pasienter med totalkolesterol < 5 mmol/l hadde 88% også LDL-kolesterol < 3 mmol/l, mens av pasienter med LDL-kolesterol < 3 mmol/l hadde 79% totalkolesterol < 5 mmol/l.

#### Fordeling og dose av statinene

Andelen av de seks forskjellige statiner (tab 3) er sammenholdt med markedsandelen basert på salg i Norge for samme periode (Farmastat AS, personlig meddelelse). Simvastatin var klar markedsleder, og en forholdsvis større andel pasienter ble gitt denne medisin i sekundærprevensjon enn i primærprevensjon. Forholdsvis flere pasienter brukte atorvastatin i primærprevensjon enn i sekundærprevensjon, mens for de andre statinene var det liten forskjell i forskrivningsmønsteret. Atorvastatin ble valgt ved høyere utgangsnivå av triglyserider enn simvastatin og pravastatin (2,8 mmol/l mot 2,3 mmol/l).

Omregnet til simvastatindoser ut fra kjent innbyrdes potens (13, 14) fant vi en gjennomsnittlig statindose på 23,8 mg (tab 4), og det var små, men signifikante forskjeller mellom de forskjellige gruppene (tab 2).

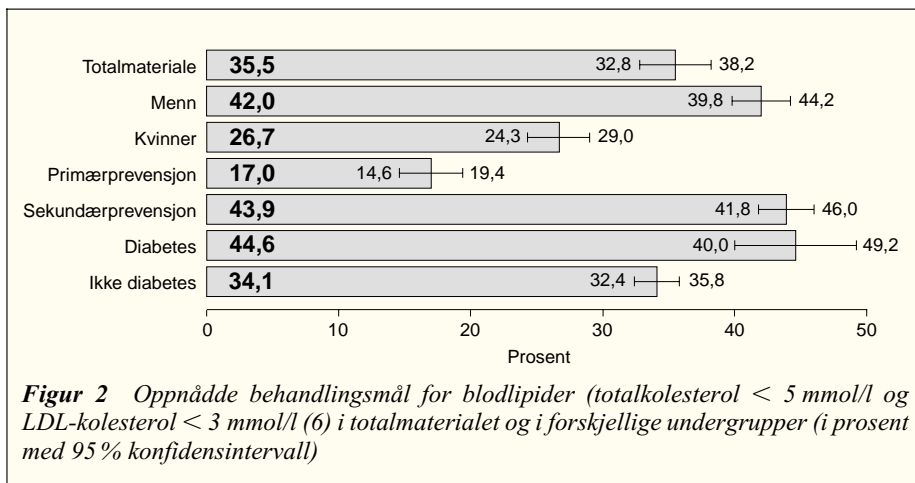
Derimot fant vi ingen forskjell i dose for pasienter som nådde behandlingsmålene sammenliknet med pasienter som ikke nådde målene. Gjennomsnittlig ekvipotent statindose var 24,6 mg hos pasienter med lavt nivå av HDL-kolesterol (menn < 1,0 mmol/l, kvinner < 1,3 mmol/l, n = 1 401), mot 23,3 mg hos dem med høyere nivå av HDL-kolesterol (n = 2 150) (p = 0,01).

#### Diskusjon

##### Behandlingsmål

Undersøkelsen vår gir et tverrsnitt av lipidnivåer og behandlingsmål i norsk allmennpraksis. I sekundærprofylakse og ved diabetes synes legene bare til en viss grad å ha tatt til følge den overbevisende dokumentasjon på hvor viktig statinbehandling er hos disse pasientkategorier (1–8, 15–18). Mer enn halvparten av disse pasientene nådde ikke sine behandlingsmål, og våre data tyder på at hovedsakelig pasienter med svært høye verdier av totalkolesterol ble behandlet. Hos pasienter i sekundærprofylakse er våre resultater sammenfallende med tilsvarende undersøkelser utført i norsk allmennpraksis, både for lipidverdier og for oppnådde behandlingsmål (19, 20), og noen endring i behandlingsintensitet kan ikke registreres de siste par år. Derimot er verdiene av totalkolesterol og LDL-kolesterol under lipidsenkende behandling (tab 2) lavere enn ved screeningundersøkelser i 1994/95 (6,6 mmol/l respektive 4,4 mmol/l) og i 1996/97 (5,5 mmol/l respektive 3,5 mmol/l) (21).

Hos pasienter i primærprofylakse var verdier av totalkolesterol og LDL-kolesterol under behandling enda høyere, og behandlingsmålet ble nådd hos under en femdel. I primærprofylakse er klinisk vurdering med individuell tilpasning av behandlingen alltid nødvendig (6, 7, 16, 17). Likevel ble mange pasienter permanent behandlet med en lav dose, mulig startdosen av den lipidsenkende medisin. Altfor sjelden sørget legene for opptitrering av dosen i henhold til lipidnivåer, også registrert tidligere (19, 20, 22). Det er vist at selv pasienter med lav til moderat risiko for koronarsykdom kan oppnå betydelig klinisk gevinst ved modifikasjon av lipidverdier (2, 8, 9, 18, 23, 24). Reduksjon av



**Tabell 3** Forskrivning i prosent (antall observasjoner) av de forskjellige statiner i primær- og sekundærprevensjon og i totalmaterialet registrert fra januar til august 1999, sammenliknet med markedsandelen i Norge i prosent for januar til september 1999

	Primærprevensjon	Sekundærprevensjon	Totalt	Markedsandel
Simvastatin	46,1 (502)	61,5 (1 643)	57,0 (2 148)	60,3
Atorvastatin	35,0 (381)	22,1 (591)	25,9 (972)	24,8
Pravastatin	10,4 (113)	9,1 (243)	9,5 (356)	9,2
Lovastatin	3,3 (36)	3,2 (84)	3,2 (120)	3,6
Fluvastatin	3,1 (34)	3,1 (82)	3,1 (116)	1,0
Cerivastatin <sup>1</sup>	2,0 (22)	1,1 (30)	1,4 (52)	1,1

<sup>1</sup> Cerivastatin kom på markedet høsten 1998

LDL-kolesterolnivået er spesielt viktig hos pasienter med diabetes, selv om disse ikke har klinisk manifest aterosklerotisk sykdom (2, 4, 6, 7, 15, 18, 25, 26).

Forskjeller i oppnådde behandlingsmål mellom undergruppene (fig 2) var hovedsakelig betinget av forskjell i utgangsverdi av totalkolesterol og LDL-kolesterol. Statindosene i gruppene var lite forskjellige (tab 2). Høyere utgangsverdier av totalkolesterol og LDL-kolesterol førte altså ikke til en mer aggressiv behandling, og pasienter med et lavere nivå av HDL-kolesterol hadde kun en noe høyere statindose sammenliknet med dem med en høyere verdi.

Vi observerte en lavere terskel for oppstart av lipidsenkende medikasjon etter 1995, sammenfallende med presentasjonen av 4S-studien (1). De valgte doser er likevel ikke i samsvar med erfaringene fra de kliniske statinstudier (1–3, 5). Gjennomsnittsdosen for våre simvastatinbehandlede pasienter var lavere enn den gjennomsnittlige dose på 27 mg i 4S-studien (tab 4) (1). Pasientene som fikk pravastatin hadde likeledes en betydelig lavere dose enn de 40 mg som er brukt i studiene med dette statin (tab 4) (2, 3, 5, 27).

Vi fant at omtrent ni av ti pasienter med behandlet totalkolesterol på < 5 mmol/l

samtidig hadde et LDL-kolesterol på < 3 mmol/l. Det betyr at monitorering av totalkolesterol alene som regel er tilstrekkelig i behandlingen av pasienter med hyperkolesterolemi.

Våre resultater er ganske samsvarende med en liknende amerikansk kartleggingsundersøkelse fra 1996 blant primærleger i USA (28). Hos statinbehandlede pasienter nådde gjennomsnittlig 40% de amerikanske

**Tabell 4** Gjennomsnittsdoser av de forskjellige statiner i totalmaterialet

	Dose (mg)	Ekvipotent dose <sup>1</sup>
Simvastatin	22,7	22,7
Atorvastatin	16,8	33,6
Pravastatin	26,0	13,0
Lovastatin	32,0	16,0
Fluvastatin	31,6	7,9
Cerivastatin	0,2	9,9

<sup>1</sup> Statindoser er for ekvipotens omregnet til simvastatindoser, med 1 simvastatin = 0,02 cerivastatin, 0,5 atorvastatin, 2 lovastatin, 2 pravastatin, 4 fluvastatin (13, 14)

behandlingsmålene, med så lav andel som 18% hos pasienter med manifest koronarsykdom. Underbehandlingen ble først og fremst begrunnet med at pasientene ble gitt for lave doser av den lipidsenkende medisin, og en mer aggressiv holdning hos legene etterlyses.

#### HDL-kolesterol og triglyserider

Vi fant en større økning av nivået for HDL-kolesterol under behandling ved lavere utgangsverdi av HDL-kolesterol. Jo høyere nivået var av triglyserider før behandling, jo større var reduksjonen under behandling, uansett hvilket statin som var benyttet. Disse nivåavhengige påvirkninger av intervensjon på HDL-kolesterol og triglyserider er velkjent (29, 30). Randomiserte studier har vist at simvastatin gir en større økning av HDL-kolesterolnivå enn øvrige statiner (13, 29). Resultatene i vårt materiale indikerte det samme forhold, men må brukes med forsiktighet på dette punkt, da pasientene ikke var randomisert til forskjellige statergrupper. Dessuten er nivå av HDL-kolesterol avhengig av mange andre forhold som fysisk aktivitet, røyking, kosthold og alkoholbruk (6). Den kliniske gevinst ved økning av lave verdier av HDL-kolesterol under medikamentell behandling blir stadig bedre dokumentert (1, 10, 11, 31, 32).

Gjennomsnittlig nivå av triglyserider var under behandling 1,8 mmol/l, ganske likt tidligere observasjoner (19, 20). Nivået av triglyserider bør være under 1,5 mmol/l, helst 1,1 mmol/l eller lavere, og spesielt er dette betydningsfullt hos pasienter med diabetes (19, 32). I nye retningslinjer for blodlipider bør triglyseridnivå tas med i større grad enn før (19, 32–34).

#### Fordeling og dose av statinene

At fordelingen av de seks forskjellige statintyper i populasjonen var ganske lik markedsandelen, styrker påliteligheten av våre data. Overvekt av bruk av simvastatin i sekundærprevensjon tar vi som et tegn på dette statins posisjon i sekundærprevensjon i Norge, sikkert påvirket av resultatene fra 4S-studien (1, 4). Likevel ser ikke pravastatin gode dokumentasjon på klinisk effekt i så vel primær- som i sekundærprevensjon (2, 3, 5) ut til å ha hatt noen sterk innflytelse på forskrivningsmønsteret. Atorvastatin ble brukt mer i primærprevensjon enn i sekundærprevensjon og likeledes ved høyere utgangsnivå av triglyserider. Imidlertid reduserer alle statiner triglyseridnivået, avhengig av dosen og av utgangsnivået (30).

Behandlingsmålet for totalkolesterol og LDL-kolesterol ble nådd for vel en tredel av pasientene som fikk atorvastatin eller simvastatin, mens andelen var langt lavere med de øvrige statiner. Alle statiner reduserer kolesterolverdiene doseavhengig (13), men det syntes ikke som om legene i tilstrekkelig grad har tatt hensyn til statinenes innbyrdes styrkeforhold.

## Kjønnsforskjeller

Færre kvinner enn menn ble behandlet i sekundærprevensjon og færre kvinner nådde behandlingsmålet for blodlipider. En lavere andel kvinner fikk utført koronar kirurgi sammenliknet med menn. Kvinner med aterosklerotisk sykdom syntes å bli behandlet i mindre sterk grad enn menn, og dette er tidligere observert av flere (20, 35–37). Kvinner har imidlertid en like god risikoreduksjon ved adekvat lipidsenkende behandling som menn (17).

## Konklusjon

Titrering av lipidsenkende medisin til anbefalte behandlingsmål for blodlipider er mangelfull, og resultater fra de kliniske undersøkelser følges ikke i tilstrekkelig grad. Norske allmennpraktikere bør intensivere den lipidsenkende behandling, og med det vide spekter av potente medisiner med god doseringsbredde som er tilgjengelig, burde man komme til målet hos de fleste pasienter der slik behandling er indisert.

Vi takker legene som var med og samlet inn data. Datamaterialet ble innsamlet med bistand av MSD (Norge) A/S. Studiekoordinator var Halvor Reini. Vi takker Wepco D. Reitsma, Universitetet i Groningen, Nederland, for råd og kommentarer.

## Litteatur

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Move LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after acute myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Lorimer AR, McKillop JH, Ford I, Packard CJ et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. West of Scotland Coronary Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339–42.
4. Pyörälä K, Pedersen T, Kjekshus, J, Færgeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 614–20.
5. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
6. Wood D, De Backer G, Færgeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K together with members of the task force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–503.
7. Statens legemiddelkontroll. Terapi anbefaling: Behandling av hyperlipidemi. SLK-publikasjon 2000: 06. [www.slk.no/terapi/publiserte\\_terapi.htm](http://www.slk.no/terapi/publiserte_terapi.htm) (7.6. 2000).
8. 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.
9. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA et al. and Post CABG investigators. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Graft trial. *Circulation* 2000; 102: 157–65.
10. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. 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.
11. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21–7.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
13. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. 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.
14. Krone W, Schmäge N, Breuer H-WM. Comparison of long-term efficacy and safety of cerivastatin versus pravastatin in primary hypercholesterolaemia. *J Clin Research* 1999; 2: 141–53.
15. Haafner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
16. Law M. Lipids and cardiovascular disease. I: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, red. Evidence based cardiology. London: BMJ Books, 1998: 191–205.
17. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effects for statins on risk of coronary disease. *JAMA* 1999; 282: 2340–6.
18. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
19. Svilaas A, Walsøe HK, Ose L. Lipid treatment goals in patients with atherosclerotic disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 71–8.
20. Svilaas, A, Bergei CS, Strøm EC, Ose L, Walsøe HK. Kostholdet hos pasienter med aterosklerotisk sykdom sammenliknet med befolkningen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2618–24.
21. Svilaas A, Kristoffersen JE, Hjartaaker J, Westheim A. How well are patients with atherosclerotic disease treated? Secondary prevention in primary care. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 232–6.
22. Hoeger TJ, Bala MV, Bray JW, Wilcosky TC, LaRosa J. Treatment patterns and distribution of low-density lipoprotein cholesterol levels in treatment-eligible United States adults. *Am J Cardiol* 1998; 82: 61–5.
23. Gotto AM jr., Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101: 477–84.
24. Illingworth DR, Durrington PN. Dyslipidemia and atherosclerosis: How much more evi-

- dence do we need? *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 383–6.
25. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 1): 5–19.
26. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, Lee ET, Rhoades D, Levereux RB et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 830–5.
27. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JDG, Hunt D et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317–26.
28. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–67.
29. Crouse JR, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1476–7.
30. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 66B-9.
31. Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl A): A31–5.
32. Rubbins HB, Collins D, Robins SJ. The VA HDL Intervention Trial: clinical implications. *Eur Heart J* 2000; 21: 1113–5.
33. Miller M. Giving triglycerides their due. *Hosp Pract* 1999; 34: 67–73.
34. Durrington PN, Illingworth DR. Lipid-lowering drug therapy: more knowledge leads to more problems for composers of guidelines. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 345–9.
35. Miller M, Vogel RA. The practice of coronary disease prevention. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996: 225–42.
36. Funke H, Assmann G. Strategies for the assessment of genetic coronary artery disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 285–91.
37. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 217–25.
38. Svilaas A, Ose L, Risberg K, Thoresen M. Lipid treatment goals achieved in patients treated with statin drugs in Norwegian general practice. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1250–3.