



## Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu

**Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy lege artis. Jedná se však o doporučení, nikoliv předpisy, proto je nutný individuální přístup u každého nemocného. Ošetřující lékař může použít jiný postup, musí však v dokumentaci řádně zdůvodnit, proč se od doporučeného postupu odchýlil.**

Helena Vaverková<sup>1</sup>, Vladimír Soška<sup>2</sup>, Hana Rosolová<sup>3</sup>, Richard Češka<sup>4</sup>,  
Renata Cífková<sup>5</sup>, Tomáš Freiburger<sup>6</sup>, Jan Piňha<sup>7</sup>, Rudolf Poledne<sup>7</sup>, Tomáš Štulc<sup>4</sup>,  
Zuzana Urbanová<sup>8</sup>, Michal Vráblík<sup>4</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská Fakulta Univerzity Palackého, Olomouc,

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně,

<sup>3</sup>II. interní klinika, Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova – Lékařská fakulta, Plzeň,

<sup>4</sup>III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha,

<sup>5</sup>Pracoviště preventivní kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha,

<sup>6</sup>Genetická laboratoř, Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno,

<sup>7</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha,

<sup>8</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Vaverková H<sup>1</sup>, Soška V<sup>2</sup>, Rosolová H<sup>3</sup>, Češka R<sup>4</sup>, Cífková R<sup>5</sup>, Freiburger T<sup>6</sup>, Piňha J<sup>7</sup>, Poledne R<sup>7</sup>, Štulc T<sup>4</sup>, Urbanová Z<sup>8</sup>, Vráblík M<sup>4</sup> (<sup>1</sup>III. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská Fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, <sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, <sup>3</sup>II. interní klinika, Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova – Lékařská fakulta, Plzeň, <sup>4</sup>III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, <sup>5</sup>Pracoviště preventivní kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, <sup>6</sup>Genetická laboratoř, Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, <sup>7</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, <sup>8</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika). **Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu.** *Cor Vasa* 2007;49(3):K 73–K 86.

Tato doporučení vycházejí z publikace z roku 2005 „Prevence kardiiovaskulárních onemocnění v dospělém věku“, která byla výsledkem konsenzu českých odborných společností, a jsou s nimi v souladu ve způsobu odhadu výše individuálního rizika úmrtí na kardiiovaskulární onemocnění (KVO) podle *tabulek SCORE*. Zohledňují nejnovější poznatky z oblasti patofyziologie dyslipidemií (DLP), především však výsledky nových klinických studií s hypolipidemiky, včetně jejich metaanalýz. Stanovují priority pro vyhledávání a léčbu osob s DLP, uvádějí k tomu vhodné diagnostické postupy, včetně možnosti detekce subklinické aterosklerózy u osob s hraničním rizikem. Důraz je kladen na nové cílové hodnoty LDL-cholesterolu (< 2,0 mmol/l pro osoby s KVO) a na možnost použití u vybraných skupin osob jako sekundární cíl apolipoprotein B (< 0,9 g/l vysoké riziko bez KVO, < 0,8 g/l osoby s KVO) a non-HDL-cholesterol (< 3,3 mmol/l vysoké riziko bez KVO, < 2,8 mmol/l osoby s KVO). Pro upřesnění individuálního rizika jsou zohledněny prediktivní hodnoty jak klasických, tak i některých nových rizikových faktorů. Dále jsou uvedeny postupy pro léčbu konkrétních typů DLP (monoterapií i kombinací hypolipidemik) a základní pravidla pro kontrolní vyšetření při medikaci hypolipidemiky. Zmíněny jsou i nejnovější léky, které by měly být dostupné v nejbližších letech. Součástí jsou také doporučené postupy pro ovlivnění DLP změnami životního stylu. Závěrem je pět příloh (diagnostika DLP, příčiny sekundárních DLP, další vyšetření využitelná pro stratifikaci rizika, familiární hypercholesterolemie, přehled doporučených potravin), dále dvě varianty *tabulek SCORE* pro odhad rizika pro Českou republiku a schéma doporučeného postupu u asymptomatických osob s DLP.

**Klíčová slova:** Dyslipidemie – Doporučení – LDL-cholesterol – Apolipoprotein B – Kardiiovaskulární onemocnění

Vaverková H<sup>1</sup>, Soška V<sup>2</sup>, Rosolová H<sup>3</sup>, Češka R<sup>4</sup>, Cífková R<sup>5</sup>, Freiburger T<sup>6</sup>, Piňha J<sup>7</sup>, Poledne R<sup>7</sup>, Štulc T<sup>4</sup>, Urbanová Z<sup>8</sup>, Vráblík M<sup>4</sup> (<sup>1</sup>Third Dept. of Internal Medicine, University Hospital of Olomouc, Palacký University Medical Faculty, Olomouc, <sup>2</sup>Dept. of Clinical Biochemistry, St. Ann's University Hospital in Brno, <sup>3</sup>Centre of Preventive Cardiology, Second Dept. of Internal Medicine, Charles University Medical Faculty, Pilsen, <sup>4</sup>Third Dept. of Medicine, General Teaching Hospital and Charles University 1<sup>st</sup> School of Medicine, Prague, <sup>5</sup>Department of Preventive Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, <sup>6</sup>Molecular Genetics Laboratory, Centre for Cardiovascular Surgery and Transplantation, Brno, <sup>7</sup>Laboratory for Atherosclerosis Research, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, <sup>8</sup>Department of

The present guidelines are based on the recommendations published in 2005 and entitled "Prevention of Cardiovascular Disease in Adulthood", summarizing the conclusions of nine Czech medical societies and in line with them in the assessment of individual risk of mortality from cardiovascular disease (CVD) according to *SCORE tables*. They reflect new research data regarding the pathophysiology of dyslipidemias (DLP) and, particularly, the results of recent clinical trials of lipid-lowering therapy and their meta-analyses. They establish priorities for the screening and management of DLP, present suitable diagnostic methods, additional investigations of potential use in risk assessment, including some emerging risk factors and detection of sub-clinical atherosclerosis in individuals in the moderate-risk category. Major changes include a lower LDL-cholesterol treatment target (< 2.0 mmol/L for all CVD individuals) and the possibility to use, in selected individuals and as secondary targets, apolipoprotein B (< 0.9 g/L at high risk without CVD, < 0.8 g/L for CVD patients) and non-HDL-cholesterol (< 3.3 mmol/L at high risk without CVD, < 2.8 mmol/L for CVD patients). Therapy of individual DLP phenotypes (monotherapy and combination therapy) as well as the basic principles for follow-up examinations while on lipid-lowering medication are described. The recommended therapeutic lifestyle modifications are specified. The guidelines include five annexes (DLP diagnosis; causes of secondary DLP; additional investigations of potential use in risk stratification; familial hypercholesterolemia; list of recommended food); two variants of *SCORE tables* for risk assessment for the Czech Republic; a scheme of recommended procedures, and treatment algorithm in asymptomatic DLP individuals.

**Key words:** Dyslipidemias – Guidelines – LDL-cholesterol – Apolipoprotein B – Cardiovascular disease

**Adresa:** prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc., III. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc, Česká republika; e-mail: helena.vavrkova@fnol.cz

## PREAMBULE

Kardiovaskulární onemocnění (KVO), především ischemická choroba srdeční (ICHS) a ischemická cévní mozková příhoda, jsou v České republice na předním místě v příčinách mortality a morbidit. V léčbě manifestních forem KVO došlo v posledním desetiletí k velkému pokroku, přesto nejúčinnější a nejlevnější cestou ke snížení mortality a morbidit na tato onemocnění jsou preventivní opatření: kontrola dyslipidemie, hypertenze, diabetu, zanechání kouření a prevence obezity.

Tato doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií navazují na společné doporučení českých odborných společností *Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku z roku 2005*<sup>(1)</sup> a jsou s nimi v souladu z hlediska priorit prevence i ve způsobu odhadu výše rizika úmrtí na KVO. Jsou zaměřena na problematiku dyslipidemií (diagnostika, cílové hodnoty lipidů, léčba) a zohledňují nejnovější poznatky v této oblasti, včetně výsledků klinických a epidemiologických studií.

## DYSLIPIDEMIE

Dyslipidemie (DLP) je charakterizována změnou koncentrací cholesterolu a/nebo triglyceridů a/nebo HDL-cholesterolu. Na jejím vzniku se podílí kombinace faktorů genetických a faktorů daných životním stylem každého jedince; jsou to především: složení a množství stravy, kouření, alkohol, fyzická aktivita a tělesná hmotnost. Někdy se na rozvoji DLP podílí i jiná onemocnění (sekundární DLP). Z hlediska praktického i terapeutického jsou DLP děleny na tři skupiny:

- izolovaná hypercholesterolemie: zvýšení celkového cholesterolu (T-Ch), většinou ve frakci LDL-cholesterolu (LDL-Ch), při normální koncentraci triglyceridů (Tg);
- izolovaná hypertriglyceridemie: zvýšení Tg v kombinaci s normální koncentrací cholesterolu (Ch);
- kombinovaná hyperlipidemie: současně zvýšení Ch i Tg.

Tyto tři typy DLP se mohou kombinovat se sníženou nebo zvýšenou koncentrací HDL-cholesterolu (HDL-Ch).

DLP jsou jedním z nejzávažnějších faktorů rozvoje KVO, především ICHS; zvýšená koncentrace LDL-Ch (resp. T-Ch), Tg a snížená koncentrace HDL-Ch jsou nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj ICHS.<sup>(2–4)</sup> Snížení LDL-Ch o 1 % snižuje výskyt ICHS zhruba o 1–2 %.<sup>(5,6)</sup> Vyšší koncentrace HDL-Ch o 0,025 mmol/l znamená nižší riziko ICHS o 3 % u žen a o 2 % u mužů.<sup>(7)</sup> DLP jsou současně jednou z nejčastějších metabolických poruch v naší populaci. Intervenční studie prokázaly, že účinná léčba DLP (především snižování LDL-Ch) vede ke snížení mortality a morbidit na KVO (hlavně na ICHS), může navodit regresí koronární aterosklerózy a snížit i mortalitu celkovou.<sup>(8–17)</sup>

## VYHLEDÁVÁNÍ OSOB S DLP

Děti by měly být vyšetřovány pouze v případě, že je v rodině prokázána závažná DLP (familiární hypercholesterolemie) nebo je přítomna závažná rodinná anamnéza velmi časně ICHS či jiné klinické manifestace aterosklerózy. Diagnostika a léčba DLP u dětské populace není součástí těchto doporučení.

U dospělých osob nad 18 let by měla být v rámci preventivního vyšetření změřena koncentrace T-Ch jednou za 5 let. Vyšetření základního souboru (T-Ch, Tg, HDL-Ch a LDL-Ch) by mělo být provedeno u těchto skupin populace:

1. u dospělých osob nad 18 let, u kterých byla zjištěna zvýšená koncentrace T-Ch;
  2. preventivně u všech mužů ve 40 letech a u žen v 50 letech (popř. dříve v případě předčasné menopauzy) a dále pak každých 5 let;
  3. u osob s dalšími onemocněními či rizikovými faktory (v jakémkoliv věku):
- s manifestním KVO (ICHS, ischemická cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin, aneurizma abdominální aorty, chlopenní vady degenerativní etiologie);
  - s průkazem subklinické aterosklerózy,
  - s diabetes mellitus 1. i 2. typu,

- s arteriální hypertenzí,
- s klinickými příznaky DLP (xantelasma, xantomy, arcus lipoides corneae),
- s abdominální obezitou,
- s chronickým renálním onemocněním,
- s pozitivní rodinnou anamnézou předčasné klinické manifestace aterosklerózy (u příbuzných prvního stupně u mužů < 55 let, u žen < 65 let),
- s výskytem závažné DLP v rodině.

## DIAGNOSTIKA DLP

Diagnostika DLP nespočívá pouze v laboratorním vyšetření, je nutné i komplexní interní vyšetření. Pro posouzení stavu a rozhodnutí o dalším postupu jsou nutné alespoň:

- anamnéza: údaje o výskytu předčasné ICHS či jiné klinické manifestace aterosklerózy v rodině (viz výše) a o výskytu DLP u nejbližších pokrevních příbuzných;
- základní fyzikální interní vyšetření včetně: obvodu pasu, BMI, krevního tlaku, případných šelestů nad velkými cévami, popř. klinických projevů DLP (xantelasma, šlachové či kožní xantomy, arcus corneae).

Při podezření na subklinickou aterosklerózu (např. u osob s hraničním či vysokým rizikem podle *tabulek SCORE*) je vhodné zvážit další doplňující vyšetření, jejichž výsledky mohou ovlivnit rozhodnutí a způsob léčby: zátěžové EKG, měření indexu kotník/paže, duplexní ultrasonografické vyšetření karotid k průkazu plátů, popř. měření IMT (tloušťka intima-medie) karotid či další neinvazivní vyšetření (např. kalciové skóre), jsou-li k dispozici.

## LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U DLP

*Základní laboratorní vyšetření* pro diagnostiku DLP má zahrnovat stanovení koncentrace *T-Ch*, *Tg*, *HDL-Ch*, *LDL-Ch* (výpočtem, popř. přímým měřením) a informaci o chylotitě séra. Elektroforéza lipoproteinů již nemá v každodenní praxi praktický význam.

Naopak velmi užitečné může být u určitých skupin nemocných doplnění vyšetření o stanovení koncentrace *apolipoproteinu B* (*apo B*), které odráží počet všech aterogenních lipoproteinových částic v krvi. Je to vhodné zejména u osob s hypertriglyceridemií, metabolickým syndromem a s diabetem mellitus, u nichž lze předpokládat zmožení malých, hustých částic *LDL*, popř. zmožení dalších lipoproteinů bohatých na *Tg* (lipoproteinů o velmi nízké hustotě *VLDL* / lipoproteinů o intermediární hustotě *IDL* /). Zejména u těchto osob je *apo B* lepším prediktorem rizika než *LDL-Ch* i *non-HDL-Ch* (podrobněji *příloha 3*).<sup>(18-20)</sup>

### Vypočtené hodnoty krevních lipidů

Z praktického a ekonomického hlediska lze doplnit výpočet dvou parametry:

– *Non-HDL-cholesterol* (*T-Ch* – *HDL-Ch*): tento index zohledňuje koncentraci cholesterolu ve všech aterogenních lipoproteinech. Podle amerického panelu *NCEP ATP III* ho lze použít k rozhodování místo *LDL-Ch* (sekundární cíl léčby) v případě zvýšených *Tg*

> 2,3 mmol/l.<sup>(21)</sup> Cílové hodnoty *non-HDL-Ch* jsou asi o 0,8 mmol/l vyšší než cílové hodnoty *LDL-Ch* (*tabulka III*).

– *Poměr T-Ch/HDL-Ch*: index zohledňuje fakt, že koncentrace *HDL-Ch* se významně podílí na výši individuálního rizika. Snížená koncentrace *HDL-Ch* riziko *KVO* zvyšuje, zvýšená hodnota *HDL-Ch* (> 1,6 mmol/l) naopak riziko snižuje. Poměr *T-Ch/HDL-Ch* např. dobře odlišuje osoby s *ICHS* a bez *ICHS*. Optimální hodnoty tohoto indexu v populaci jsou < 5, pro osoby ve vysokém riziku < 4. Tento index je také použit v jedné z variant *tabulek SCORE* pro stanovení celkového rizika fatální kardiiovaskulární příhody (*obrázky 1a, 1b*).

Z hlediska co nejpřesnějšího stanovení rizika aterosklerotického *KVO* by byl optimální *poměr apoB/apo A-I*: tento poměr nejlépe odráží poměr počtu aterogenních a antiaterogenních částic a celkovou „rovnováhu cholesterolu“ v organismu, a to jak před zahájením hypolipidemické léčby, tak i v jejím průběhu, jak ukázaly četné prospektivní i intervenční studie z nedávné doby.<sup>(18-20,22)</sup> Jeho stanovení by však příliš prodražilo vyšetření a je proto vhodné pouze ve vybraných případech pro přesnější zhodnocení rizika či agresivnosti léčby. Podrobněji *příloha 3*.

### Postup při vyšetření lipidů u nového pacienta

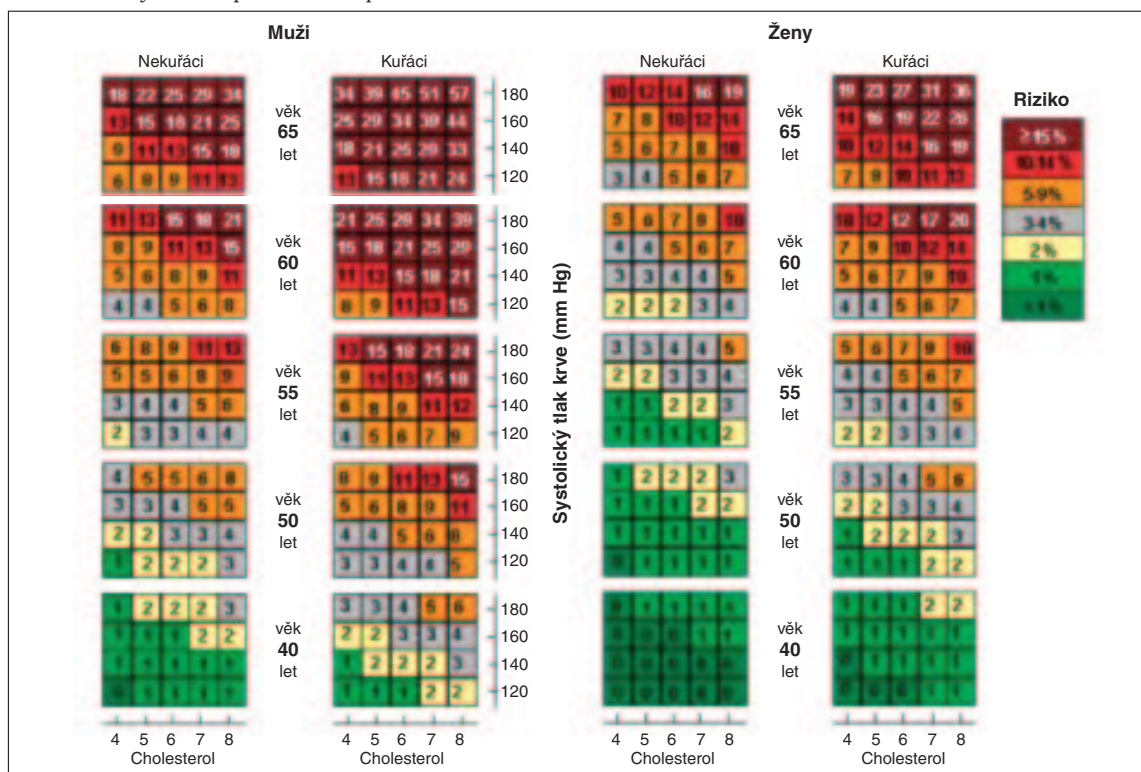
Dříve, než jsou učiněny jakékoliv závěry z vyšetření krevních lipidů u pacienta, dosud neléčeného pro *DLP*, nebo je-li vyšetření lipidů prováděno s cílem určení jeho individuálního rizika úmrtí na *KVO* podle *tabulek SCORE*, je důrazně doporučeno provést opakované vyšetření krevních lipidů. Mají být provedeny alespoň dva odběry krve v rozmezí 1–8 týdnů ve stejné laboratoři (pacient má v té době dodržovat svůj obvyklý životní styl, způsob stravování a výrazněji neměnit svou tělesnou hmotnost). Následně je třeba pracovat s průměrnými hodnotami výsledků těchto měření. Je-li rozdíl výsledků obou vyšetření příliš velký (nad 15–20 %), a zvláště je-li současně koncentrace cholesterolu hraniční v oblasti rozhodovacího limitu, je vhodné provést ještě třetí vyšetření. Důvodem opakovaného vyšetření je snaha o omezení vlivu biologické variability (v případě celkového, *HDL-Ch* a *LDL-Ch* do 10 %; u *Tg* až 23 %) a laboratorní chyby stanovení, které se mohou sčítat a vést k chybnému zařazení pacienta do kategorie rizika, a tím k nesprávnému postupu v léčbě. Při dalším sledování pacienta již stačí obvykle jediné vyšetření krevních lipidů.

Abychom získali správné a použitelné výsledky vyšetření krevních lipidů, je nutné dodržet některé další zásady pro odběr krve na stanovení krevních lipidů (*příloha 1*). Před zahájením léčby *DLP* je také žádoucí doplnit některá další vyšetření k vyloučení nejčastějších sekundárních *DLP* (*příloha 2*): *AST*, *ALT*, *GMT*, *ALP*, glykemií (popř. *HbA1c*),  *kreatinin*, *TSH*. Další laboratorní vyšetření potenciálně vhodná pro zhodnocení výše rizika jsou uvedena v *příloze 3*.

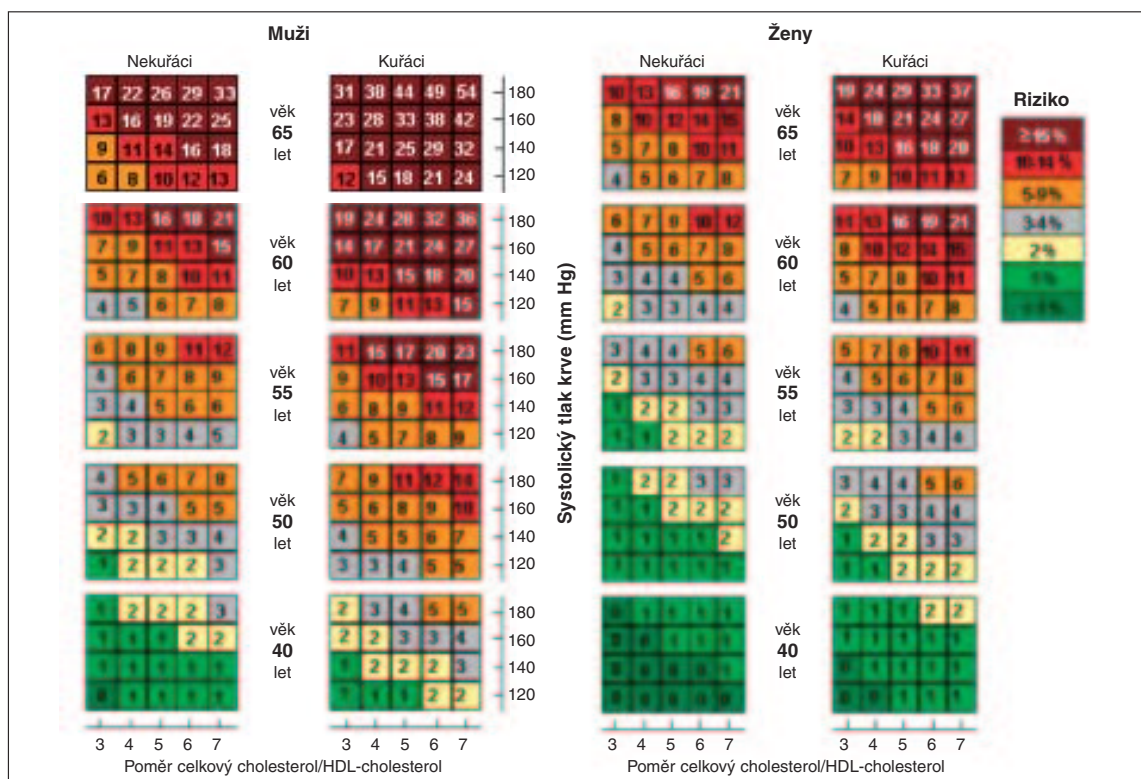
### Základní principy intervence u osob s DLP

Základem je komplexní přístup k nemocnému jak v oblasti diagnostiky, tak i terapie. Nikdy nemá být léčen izolovaně „laboratorní nález“, je třeba léčit konkrétního pacienta. Terapeutická rozvaha má vycházet

Obr. 1 Tabulky SCORE pro Českou republiku



1a 10leté riziko fatálního KVO v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, celkového cholesterolu a kuřáckých návyků



1b 10leté riziko fatálního KVO v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, poměru celkového a HDL-cholesterolu a kuřáckých návyků

ze spolehlivé laboratorní i klinické diagnostiky a především ze zhodnocení celkového rizika KVO.<sup>(23)</sup> Vyhledávání osob s DLP i vlastní intervenci je pak třeba směřovat (z důvodů ekonomických i medicínských) především na nejvíce rizikové skupiny populace (viz níže).

### Zhodnocení celkového rizika fatální kardiiovaskulární příhody

To provádíme podle tabulek SCORE pro Českou republiku. Uvedené barevné nomogramy (obrázky 1a a 1b) vycházejí z mortalitních údajů České republiky a hodnot základních rizikových faktorů KVO, získaných u reprezentativního vzorku české populace.<sup>(1)</sup> Za osoby s vysokým kardiiovaskulárním rizikem považujeme všechny osoby s kumulací rizikových faktorů, vedoucích k 10letému riziku úmrtí na kardiiovaskulární příhodu ve výši  $\geq 5\%$ . Tento odhad rizika podle tabulek SCORE ale neprovádíme u některých skupin populace, jejichž riziko je vždy vysoké ( $\geq 5\%$ ). Jsou to:

1. osoby s manifestním KVO („sekundární prevence“), především s ICHS, ale i s aterosklerotickým cerebrovaskulárním onemocněním, ischemickou chorobou dolních končetin či aneurysmatem abdominální aorty;
2. osoby bez manifestace KVO („primární prevence“):
  - a) s diabetes mellitus 2. typu, s diabetes mellitus 1. typu s (mikro)albuminurií;
  - b) s vrozenými DLP s velmi vysokou koncentrací LDL-Ch ( $\geq 6,0$  mmol/l), popř. T-Ch ( $\geq 8$  mmol/l), především nemocní s familiární hypercholesterolemií (příloha 2) a dále nemocní s dysbetalipoproteinemií, případně familiární kombinovanou hyperlipidemií;
  - c) s TK  $\geq 180/110$  mm Hg nebo s hypertenzí s přidruženými onemocněními;
  - d) asymptomaticí jedinci se subklinickou aterosklerózou, prokázanou novými zobrazovacími metodami:<sup>(24-26)</sup> ultrazvukový průkaz AS plátů, šířka tloušťky intima-media (IMT) karotid  $\geq 1$  mm, je-li poměr systolických tlaků kotník/paže menší než 0,9, u hypertoniků při hypertrofii levé komory srdeční (EKG nebo echokardiografie), při pozitivním zátěžovém EKG-testu, je-li vysoké (100–399) nebo velmi vysoké ( $\geq 400$ ) kalciové skóre;

- e) nemocní s chronickým renálním onemocněním.

### Další laboratorní vyšetření a modifikace výsledné hodnoty rizika úmrtí na KVO

U pacientů s nízkým rizikem bez známek subklinické aterosklerózy a bez pozitivní rodinné anamnézy nejsou další vyšetření k upřesnění rizika indikována. U osob s hraničním rizikem mohou další přídatná vyšetření posunout daného jedince do oblastí vyššího rizika, kde už je možno zvážit nasazení farmakoterapie hypolipidemiky. Hodnota rizika může být vyšší než odečtená z tabulek SCORE v následujících případech:

- a) zvýšená koncentrace Tg  $> 1,7$  mmol/l (1,7–10,0 mmol/l). Při Tg  $> 10$  mmol/l nebývá vysoké riziko KVO a převládá riziko akutní pankreatitidy;
- b) snížená koncentrace HDL-Ch ( $< 1,0$  mmol/l u mužů,  $< 1,2$  mmol/l u žen);
- c) zvýšená koncentrace Apo B  $> 1,2$  g/l;
- d) opakovaně zjištěná mírně zvýšená koncentrace CRP (3,0–10,0 mg/l) měřená ultrasenzitivní metodou (hs-CRP). Hodnota hs-CRP  $< 1$  mmol/l je naopak známkou nízkého rizika;
- e) zvýšená koncentrace lipoproteinu(a) ( $> 0,3$  g/l);
- f) pozitivní rodinná anamnéza předčasné klinické manifestace aterosklerózy (u prvostupňových příbuzných, u mužů  $< 55$  let věku, u žen  $< 65$  let věku);
- g) přítomnost poruchy glukózové tolerance nebo porušené lačné glykemie (lačná glukóza v žilní plazmě 5,6–6,9 mmol/l);
- h) je-li riziko úmrtí na KV příhodu při projekci do věku 60 let velmi vysoké.

Podrobnější informace k vyšetřením c) až e): příloha 3. Průkaz subklinické aterosklerózy, prokázané novými zobrazovacími metodami (viz výše) přesouvá pacienta do kategorie vysokého rizika ( $\geq 5\%$  podle tabulek SCORE).

Hodnota rizika naopak může být nižší než odečtená z tabulek u osob s koncentrací HDL-Ch  $> 1,6$  mmol/l a/nebo velmi nízkým poměrem apo B/apo A-I.

### Cílové hodnoty krevních lipidů

Cílové hodnoty jsou definovány na základě znalosti výsledků intervenčních studií pouze pro T-Ch a pro LDL-Ch a jsou odlišné pro různé skupiny rizika (tabulka I).<sup>(27,28)</sup> Nebylo přitom prokázáno, že nízké koncentrace T-Ch a LDL-Ch jsou spojeny s rizikem jiných („nekardiiovaskulárních“) onemocnění. Cílové

Tabulka I  
Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu

	Populace obecně	Bez KVO, riziko $\geq 5\%$ , DM2, DM1 s MAU*	Přítomnost KVO
Celkový cholesterol	$< 5$ mmol/l	$< 4,5$ mmol/l	$< 4,0$ mmol/l
LDL-cholesterol	$< 3$ mmol/l	$< 2,5$ mmol/l	$< 2,0$ mmol/l**

KVO – kardiiovaskulární onemocnění, DM2 – diabetes mellitus 2. typu, DM1 – diabetes mellitus 1. typu, MAU – mikroalbuminurie

\* – průkaz subklinické aterosklerózy u osob s diabetes mellitus je nutno považovat za ekvivalent přítomnosti KVO a tyto osoby mají být léčeny k nižším cílovým hodnotám, \*\* – pacienti s velmi vysokým rizikem by mohli mít prospěch z ještě většího snížení LDL-Ch až k hodnotě do 1,5 mmol/l, při které byla popsána regrese aterosklerózy;<sup>(17)</sup> za osoby s velmi vysokým rizikem jsou považovány: osoby s přítomností KVO + dalších faktorů: diabetes mellitus, metabolický syndrom, osoby časně po akutním koronárním syndromu, po koronárním bypassu s žilními štepky

hodnoty není možné vždy dosáhnout u osob s výchozím velmi vysokým LDL-Ch (například familiární hypercholesterolemie), kteří jsou již léčeni maximální dávkou statinů nebo kombinací statinů s ezetimibem či pryskyřicemi. Je však vhodné u nich dosáhnout alespoň 40% snížení LDL-Ch, u osob s velmi vysokým rizikem pak 50% snížení LDL-Ch.

Naopak pacientům s pokročilým srdečním selháním nepřináší agresivní snížení LDL-Ch prospěch a v terminální fázi srdečního selhání dokonce existuje negativní korelace mezi koncentrací LDL-Ch a úmrtností na srdeční selhání.

Pro HDL-Ch a pro Tg cílové hodnoty definovány nejsou, ale zvýšená koncentrace Tg a snížená koncentrace HDL-Ch jsou ukazatelem zvýšeného rizika. Oba parametry tak mohou ovlivnit výši celkového rizika KVO podle tabulek SCORE a rozhodnout o nutnosti časnější farmakologické intervence u konkrétního pacienta. Koncentrace HDL-Ch a Tg je také vodítkem při rozhodování o volbě hypolipidemika. Koncentrace HDL-Ch > 1,6 mmol/l je naopak „negativním“ rizikovým faktorem, který riziko KVO snižuje. Optimální hodnoty HDL-Ch a Tg jsou uvedeny v tabulce II.

**Tabulka II**  
Optimální hodnoty HDL-cholesterolu a triglyceridů (stejně pro všechny kategorie rizika)

HDL-cholesterol	muži > 1,0 mmol/l	ženy > 1,2 mmol/l
Triglyceridy	muži < 1,7 mmol/l	ženy < 1,7 mmol/l

Sekundární cílové hodnoty (non-HDL-Ch a Apo B) jsou uvedeny v tabulce III.

Non-HDL-Ch může být sekundárním cílem především u osob s koncentrací Tg > 2,3 mmol/l a u osob s nízkým HDL-Ch. Vhodným parametrem je ale především při koncentraci Tg > 4,5 mmol/l, kdy také nelze vypočítat koncentraci LDL-Ch. Cílové hodnoty non-HDL-Ch jsou asi o 0,8 mmol/l vyšší než cílové hodnoty LDL-Ch.

Apo B je vhodným sekundárním cílem všude tam, kde lze předpokládat přítomnost zvýšené koncentrace malých denzních LDL či přítomnost většího množství dalších aterogenních lipoproteinů bohatých na Tg, především u nemocných s hypertriglyceridemií, diabetes mellitus a metabolickým syndromem. Část těchto pacientů zůstává ve zvýšeném riziku i při dosažení cílové hodnoty LDL-Ch, pokud nedosahují

i cílové hodnoty apo B. I při dosažení cílové hodnoty LDL-Ch u nich bývá zvýšené množství aterogenních malých denzních LDL, které znamenají vyšší riziko KVO. Koncentrace apo B (popřípadě i poměr apo B/apo AI) je zde lepším ukazatelem výše rizika KV příhody než LDL-Ch.<sup>(18–20,22)</sup>

### Rozhodování o zahájení a způsobu léčby nemocných s DLP

Hlavním cílem léčby hyper-/dyslipidemií je snížení rizika klinické manifestace KVO a snížení kardiovaskulární a celkové mortality. Za tímto účelem je vhodné dosažení cílových hodnot lipidů uvedených výše.

O způsobu léčby nemocných s DLP nerozhoduje pouze koncentrace krevních lipidů, ale především výše rizika úmrtí na kardiovaskulární příhodu. U všech osob s DLP je indikována intervence nefarmakologická. Farmakoterapie přistupuje u těch skupin nemocných, jejichž riziko KVO je vysoké (≥ 5 %).

U osob v sekundární prevenci, s diabetes mellitus a s familiární hypercholesterolemií by farmakoterapie měla být zahájena současně s režimovými opatřeními, u pacientů s akutním koronárním syndromem ještě během hospitalizace. U ostatních jedinců v primární prevenci začínáme vždy s doporučením změny životního stylu po dobu alespoň tří měsíců a farmakoterapii zahajujeme pouze tehdy, když toto riziko nelze snížit pod < 5 % pomocí režimových opatření (algoritmus na obrázku 2). Před předepsáním hypolipidemika je třeba zohlednit (především u osob v primární prevenci) také skutečnost, že zahájení farmakoterapie je rozhodnutím o léčbě na celý zbytek života a pacient by měl tento fakt akceptovat.

### DOPORUČENÍ – ŽIVOTNÍ STYL

Úprava životních návyků, tj. zanechání kouření, změna diety, zavedení pravidelné pohybové aktivity, snížení nadměrné tělesné hmotnosti, popř. prevence nebo kompenzace stresu, jsou základem léčby DLP. Lékař je povinen informovat svého pacienta o přínosu správného životního stylu v léčbě i v prevenci aterosklerózy, ale změnu nevhodných návyků musí pacient chtít sám; bez kladného přístupu nemocného nelze dosáhnout úspěchu.

### Kouření

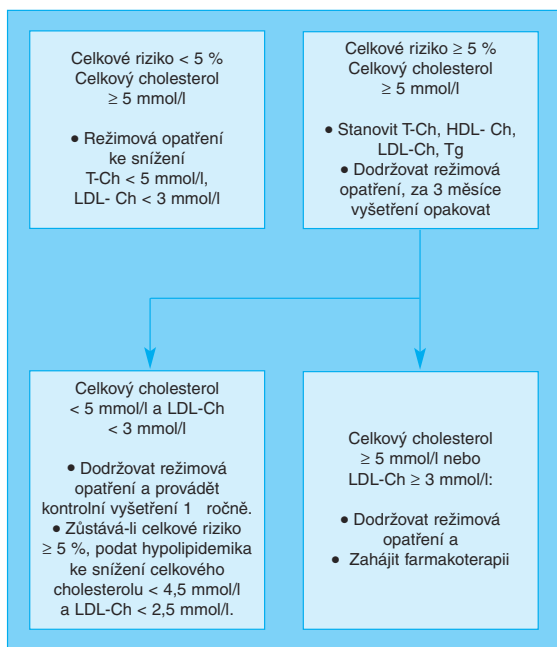
Kouření zvyšuje riziko aterosklerózy často více než samotná DLP, snižuje koncentraci HDL-Ch a negativně

**Tabulka III**  
Cílové hodnoty non-HDL-Ch a apolipoproteinu B

	Populace obecně	Bez KVO, riziko ≥ 5 %, DM2, DM1 s MAU*	Přítomnost KVO
Non-HDL-cholesterol	< 3,8 mmol/l	< 3,3 mmol/l	< 2,8 mmol/l
Apolipoprotein B	< 1,0 g/l	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l**

KVO – kardiovaskulární onemocnění, DM2 – diabetes mellitus 2. typu, DM1 – diabetes mellitus 1. typu, MAU – mikroalbuminurie

\* – průkaz subklinické aterosklerózy u osob s diabetes mellitus je nutno považovat za ekvivalent přítomnosti KVO a tyto osoby mají být léčeny k nižším cílovým hodnotám; \*\* – pacienti s velmi vysokým rizikem by mohli profitovat z ještě většího snížení apo B až k hodnotám 0,75 g/l, při kterých byla popsána regrese aterosklerózy;<sup>(17)</sup> za osoby s velmi vysokým rizikem jsou považovány: osoby s přítomností KVO + dalších faktorů – diabetes mellitus, metabolický syndrom, osoby časně po akutním koronárním syndromu, po koronárním bypassu s žilními štepými



**Obř. 2** Doporučený postup u asymptomatických osob s dyslipidemií

ovlivňuje celý lipoproteinový metabolismus. Nekuřením může dojít ke snížení rizika KVO < 5 %, aniž by se změnila koncentrace cholesterolu, navíc se většinou zvýší HDL-Ch. Kouření cigaret je dnes považováno legislativně za nemoc (diagnóza č. F 17 v Mezinárodní klasifikaci nemocí). Jedná se o závislost na nikotinu, kterou lze léčit v ordinacích k odvykání závislosti na tabáku. Byla vydána Doporučení, která shrnují význam odvykání kouření i přesný léčebný postup tohoto návyku.<sup>(29)</sup> Každý kuřák si zaslouží odborné vysvětlení o škodlivosti kouření cigaret a informací o možnostech léčení. Většina kuřáků chce přestat kouřit, ale úspěšnost v zanechání kouření je pouze 2%. Desetinásobně lepší výsledky v léčbě kouření jsou dosahovány ve specializovaných Centrech léčby závislosti na tabáku, která se zřizují v ČR většinou na plicních nebo interních klinikách fakultních nemocnic ve spolupráci s MZ ČR a s podporou České kanceláře WHO. Zanechání kouření je nejúčinnější opatření ve změně životního stylu v prevenci KVO.

### Dieta

Zdravá strava příznivě ovlivňuje kromě jiného všechny složky krevních lipidů a lipoproteinů. Strava má být pestrá a její energetický příjem je nutno upravit tak, aby u osob s nadváhou a obezitou bylo dosaženo poklesu tělesné hmotnosti, a aby u osob s normální tělesnou hmotností nedocházelo k jejímu vzestupu. Za vhodnou racionální dietu se dnes považuje stále dieta s denním energetickým příjmem vyjádřeným trojpoměrem: 60–65 % polysacharidů, 25–30 % tuků a 15 % bílkovin; převažovat by měly tuky rostlinné či rybí, obsahující více nenasycených mastných kyselin nad tuky živočišnými. Několik studií však prokázalo, že zvýšený příjem sacharidů zhoršuje inzulinovou rezistenci a vede k rozvoji DLP typické

pro inzulinovou rezistenci (zvýšené Tg a snížený HDL-Ch). Podle těchto autorů by racionální dieta měla obsahovat až do 35 % tuků, ale hlavní podmínkou je celkový nízký energetický příjem.

Hlavní zásady ke snížení rizika aterosklerózy zahrnují:

- snížení spotřeby satureovaných tuků a také nenasycených tuků s obsahem trans-mastných kyselin na méně než 7 % z celkového energetického příjmu,
- mono-nenasycené tuky by měly tvořit 20 % a více příjmu energie,
- poly-nenasycené tuky by měly tvořit 10 % a více příjmu energie,
- celkový příjem tuků by měl být do 25–35 %,
- polysacharidy by měly tvořit 50–60 %, s omezením jednoduchých cukrů,
- bílkoviny mají tvořit 15 % z celkového energetického příjmu za den.

Vláknina v této dietě by měla tvořit 23–30 g/den, příjem cholesterolu méně než 200 mg/den. Celkový příjem energie se musí nastavit tak, aby se BMI pohyboval v optimálních mezích, tj. mezi 19–25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>(30)</sup>

Celkové snížení tuků v potravě zaručuje snížený příjem energie, snížený příjem satureovaných tuků i snížení rizika některých druhů rakovin (hlavně rakoviny tlustého střeva a prsu). Především u nemocných s těžkou hypertriglyceridemií je třeba více redukovat příjem všech tuků a jednoduchých sacharidů. U nemocných se zvýšeným LDL-Ch lze doporučit zvýšenou konzumaci rostlinných sterolů v dávce do 2 g/den. Vliv většiny volně prodejných potravinových doplňků s udávaným vlivem na krevní lipidy je přinejmenším sporný. Arteficiální obohacování stravy o vitaminy s předpokládaným antioxidačním účinkem (C, E, β-karoten) nelze doporučit, protože intervenční studie s těmito vitaminy neprokázaly žádný pozitivní vliv na morbiditu a mortalitu na KVO. Přehled doporučených a nedoporučených potravin je uveden v příloze 5. Dietní opatření je třeba přizpůsobit popř. dalším onemocněním, například diabetu, hypertenzi, hyperurikemii ...

Rada epidemiologických studií prokázala, že mírná konzumace alkoholu je ve spojení s nižším výskytem i úmrtností na ICHS, zatímco vyšší konzumace alkoholu se váže s vyšší celkovou úmrtností. Protektivní účinek mírné konzumace alkoholu spočívá zřejmě ve zvýšení HDL-Ch, zlepšení hemostatických parametrů vs. mechanismem zlepšení inzulinové rezistence. Problémem je definice mírné konzumace a především riziko překročení této dávky. V současné době se jedná maximálně o 1–2 alkoholové nápoje denně pro ženy a maximálně 2–3 nápoje pro muže (za 1 alkoholový nápoj se považuje 0,5 l piva nebo 2 dcl vína nebo 5 cl lihoviny, tj. přibližně 20 g čistého alkoholu). Z hlediska rizik zvýšené konzumace (rizika společenská, sociální, zdravotní) a vzniku závislosti na alkoholu nelze v žádném případě konzumaci alkoholu doporučovat, lze ji pouze tolerovat u nemocných s mírnou spotřebou.

### Pohybová aktivita

Pravidelná fyzická aktivita zvyšuje koncentraci HDL-Ch, současně snižuje koncentraci T-Ch i Tg.

Fyzická aktivita je vhodná ve všech věkových skupinách, její charakter a intenzitu je ale nutné volit individuálně. U nemocných s prokázaným KVO je třeba nejprve provést komplexní klinické vyšetření a zátěžový test, který umožní doporučit vhodnou velikost zátěže pro konkrétního nemocného (zátěžový test je také vhodný u netrénovaných osob ve věku nad 50 let). U osob obézních nebo s postižením pohybového aparátu je třeba zvolit takovou formu zátěže, která je pro ně přijatelná. Pravidelný a individuálně dávkovaný pohyb přispívá kromě jiného i k dobré kontrole rizikových faktorů aterosklerózy. Pravidelný pohyb, definovaný jako aerobní pohybová aktivita prováděná denně (minimálně 5krát týdně) po dobu minimálně 30 minut na dosažení 50–75 % maximální tepové frekvence, se doporučuje k prevenci KVO v dospělém věku.<sup>(1)</sup>

### **Kompenzace stresu – prevence depresivních poruch**

Chronický stres může mít za následek u citlivějších jedinců vznik různých psychopatologií, např. deprese. Lehká depresivní porucha může být příčinou nejen horší kvality života nemocného, ale také špatné adherence nemocného k doporučením či léčbě. Je třeba „naučit se“ předcházet stresu, vyhýbat se stresovým situacím anebo případný stres prožívat méně dramaticky, tj. stát se ke stresu rezistentní.

## **FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDEMIÍ**

### **Volba hypolipidemika**

Při volbě hypolipidemika se řídíme charakterem DLP a výsledky intervenčních studií. Nejvíce důkazů pro příznivé ovlivnění kardiovaskulární morbiditativy a mortality existuje pro statiny,<sup>(6,8–17,28)</sup> a tato třída hypolipidemik by proto měla být u většiny osob základem hypolipidemické léčby. Metaanalýza 14 randomizovaných statinových studií ukázala, že snížení LDL-Ch o 1 mmol/l u osob s vysokým rizikem vede ke snížení hlavních koronárních příhod o 25 %, snížení koronární mortality o 19 % a snížení celkové mortality o 12 %.<sup>(6)</sup>

U velké části pacientů lze dosáhnout cílových hodnot lipidů monoterapií, určitá část však bude potřebovat kombinaci dvou, vzácně i více hypolipidemik. Pro kombinovanou léčbu máme zatím méně „tvrdých“ důkazů z intervenčních studií, dá se ovšem předpokládat, že příznivé ovlivnění lipidového profilu bude mít též příznivý dopad na prognózu onemocnění.

Přehled hypolipidemik a kombinovaných přípravků na našem trhu v roce 2007 a v blízké budoucnosti je v *tabulkách IV a IVa*.

### **Izolovaná hypercholesterolemie a kombinovaná hyperlipidemie s Tg < 5 mmol/l**

#### *a) Monoterapie*

Lékem první volby jsou statiny, neboť základním cílem pro tyto nemocné (včetně diabetiků a pacientů s metabolickým syndromem), je dosažení cílových hodnot LDL-Ch, popř. non-HDL-Ch či apo B. Druh statinu je třeba volit mimo jiné podle výchozí hodnoty LDL-Ch a jeho dávku zvolit, popř. dále titrovat tak, aby bylo pokud možno dosaženo cílových hodnot LDL-Ch pro příslušnou skupinu osob (*tabulka I*).

Není-li to možné, je vhodné dosáhnout alespoň 40% snížení koncentrace LDL-Ch (u osob s velmi vysokým rizikem je vhodné snížit LDL-Ch alespoň o 50 %). Tam, kde jsou velmi vysoké výchozí hodnoty a/nebo kde je zapotřebí velké snížení LDL-Ch k dosažení cílových hodnot, je vhodné zahájit léčbu statinem s mocnějším hypolipidemickým účinkem.

Léky druhé volby při intoleranci statinů jsou ezetimib nebo pryskyřice, jejich účinek na LDL-Ch v monoterapii je ale nižší než u statinů. Pryskyřice navíc mohou mírně zvyšovat koncentraci Tg a nejsou proto v monoterapii vhodné u nemocných s hypertriglyceridemií. Určitá část pacientů však bude potřebovat kombinovanou léčbu, ať již k dosažení cílových hodnot LDL-Ch či k současnému ovlivnění nízkých koncentrací HDL-Ch a zvýšených koncentrací Tg.

#### *b) Kombinovaná léčba k dosažení cílových hodnot LDL-Ch*

Pokud nestačí monoterapie statinem k dosažení cílových hodnot LDL-Ch, je indikována kombinovaná léčba statinem s inhibítozem absorpce cholesterolu (ezetimib), popřípadě (při jeho intoleranci nebo kontraindikaci) se sekvestranty žlučových kyselin. Aditivní účinek ezetimibu v dávce 10 mg/den ke statinu vede ke snížení LDL-Ch o dalších asi 20–25 % a u většiny pacientů vede k dosažení cílových hodnot. Účinek přidání pryskyřic je obdobný, jejich snášenlivost je však podstatně horší. Pacienti s těžkými formami vrozených hyperlipoproteinemií někdy potřebují k dosažení cílových hodnot trojkombinaci hypolipidemik.

#### *c) Kombinovaná léčba k současnému snížení Tg a zvýšení HDL-Ch*

I když pro HDL-Ch není stanovena cílová hodnota, je prokázáno, že nízká koncentrace HDL-Ch a mírně zvýšené koncentrace Tg jsou nezávislým rizikovým faktorem ICHS a dalších klinických manifestací aterosklerózy. Intervenční studie prokázaly, že zvýšení HDL-Ch a snížení mírně zvýšené koncentrace Tg vede ke snížení rizika KV příhod, a to i bez ovlivnění LDL-Ch.<sup>(31)</sup> K úpravě hodnot HDL-Ch a Tg by měly být využity především všechny možnosti, které poskytuje ovlivnění životního stylu (zanechání kouření, redukce hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity a další). Statiny zvyšují HDL-Ch relativně málo (do 5–10 %), ale zvýšení dávky statinu (tj. další pokles LDL-Ch) může u osob s nízkou koncentrací HDL-Ch vést k dosažení sekundární cílové hodnoty non-HDL-Ch (případně poměru T-Ch/HDL-Ch). To potvrdily intervenční studie které prokázaly, že snížení rizika KV příhod snížením LDL-Ch statiny je nejvýraznější právě u pacientů s nízkými koncentracemi HDL-Ch.<sup>(8,11)</sup>

Ke zvýšení nízké koncentrace HDL-Ch a ke snížení Tg je vhodná kombinace fibrátu (případně kyseliny nikotinové, nebo omega 3-mastných kyselin) se statinem. Nejvíce důkazů z intervenčních studií s monoterapií fibráty máme pro gemfibrozil, ten je však pro kombinaci se statiny nejméně vhodný. Ovlivňuje glukuronidaci statinů, a to je zřejmě příčinou častějšího výskytu myopatie, ojedinele až rhabdomyolýzy při kombinaci se statiny. V současné době již gemfibrozil není na našem trhu. Ve studii FIELD,<sup>(32)</sup> ve které byl použit mikronizovaný fenofibrát k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu, užívala velká skupina



nemocných kombinaci fenofibrátu se statinem. Studie prokázala, že kombinovaná léčba statin + mikronizovaný fenofibrát je kombinace bezpečná, účinnost této kombinace na klinické příhody ale zatím není známa. Pokud kombinovaná léčba statin + fibrát nevede k aditivnímu zvýšení HDL-Ch a snížení Tg, či k dalšímu snížení LDL-Ch, není vhodné v této kombinaci pokračovat. V současné době již probíhají studie, které by měly účinnost této kombinované léčby v prevenci KV příhod prokázat.

Největšího vzestupu HDL-Ch lze dosáhnout kyselinou nikotinovou, která také snižuje významně LDL-Ch a Tg, a jako jediné hypolipidemikum snižuje i koncentraci lipoproteinu(a). Kyselina nikotinová by proto byla pro kombinační léčbu se statiny k aditivnímu ovlivnění HDL-Ch a Tg nejvhodnější, bohužel však stále není na našem trhu.

Ve studii HATS kombinace statinu s niacinem signifikantně snižovala koronární příhody.<sup>(33)</sup> Další možností k ovlivnění Tg u kombinované hyperlipidemie je kombinace statinu s omega 3-masnými kyselinami

v dávce 1–2 g denně, jejíž účinnost byla prokázána v kontrolované klinické studii na japonské populaci.

### Hypertriglyceridemie s hodnotami Tg 5–10 mmol/l

Základem léčby je léčba nefarmakologická: omezení alkoholu, jednoduchých sacharidů, při nadváze redukce hmotnosti, fyzická aktivita. Pokud je nutná farmakoterapie, je možno začít léčbu buď fibráty, nebo statiny. Dobrým vodítkem pro volbu léčby může být koncentrace apo B (u pacientů s vysokými koncentracemi apo B je vhodné zahájit léčbu statiny). Většinou je zde však nutná kombinovaná léčba fibrát + statin k dosažení cílové hodnoty non-HDL-Ch (nebo apo B) a k dosažení optimálních hodnot Tg. Vhodná by byla též kombinace statinu s kyselinou nikotinovou nebo s omega 3-masnými kyselinami.

Při koncentraci Tg > 7 mmol/l je vhodné nejprve snížit koncentraci Tg fibráty k prevenci pankreatitidy a následně dosáhnout cílové hodnoty non-HDL-Ch (popř. apo B) přidáním statinu.

Tabulka IV  
Hypolipidemika dostupná na našem trhu v roce 2007 a v blízkém horizontu

Léková třída Generický název + obvyklé dávkování	Vliv na koncentrace lipidů/lipoproteinů	Nežádoucí účinky	Kontraindikace
<b>Inhibitory HMG CoA reduktázy – statiny</b>			
Atorvastatin 10–80 mg Simvastatin 10–80 mg Fluvastatin 20–80 mg Lovastatin 20–80 mg Rosuvastatin* 5–40 mg Pitavastatin*	LDL-Ch ↓ 20–60 % HDL-Ch ↑ 5–15 % Tg ↓ 7–30 %	Myopatie  Zvýšení AST, ALT	<b>Absolutní:</b> Aktivní jaterní onemocnění, gravidita  <b>Relativní:</b> Současné užívání některých léků, fertili věk bez bezpečné antikoncepce
<b>Inhibitory vstřebávání žlučových kyselin – pryskyřice</b>			
Cholestyramin 4–24 g Cosevelam* 3,8–4,5 g	LDL-h ↓ 15–30 % HDL-h ↑ 3– 5 % Tg žádná změna nebo zvýšení	GIT dyskomfort, zácpa Snížená absorpce ostatních léků	<b>Absolutní:</b> Dysbetalipoproteinemie, Tg > 4,5 mmol/l <b>Relativní:</b> Tg > 2,5 mmol/l
<b>Inhibitory vstřebávání cholesterolu ze střeva</b>			
Ezetimib 10 mg	LDL-Ch ↓ 15–20 % HDL-Ch ↑ 3 % Tg ↓ 10 %	GIT dyskomfort	Gravidita
<b>Aktivátory jaderných receptorů PPAR<math>\alpha</math> – fibráty</b>			
Fenofibrát mikronizovaný 160–267 mg Ciprofibrát 100–200 mg Bezafibrát 400 mg	LDL Ch ↓ 5–25 % HDL Ch ↑ 10–20 % Tg ↓ 20–50 %	Myopatie  Zvýšení AST, ALT	<b>Absolutní:</b> • Gravidita • Těžké snížení renálních funkcí • Těžké jaterní postižení <b>Relativní:</b> Fertili věk bez bezpečné antikoncepce
<b>Kyselina nikotinová – niacin</b>			
Niacin ER* 1–2 g		Flush, GIT dyskomfort, ↑ AST, ALT hyperurikemie	<b>Absolutní:</b> • Gravidita • Jaterní onemocnění • Těžká dna
<b>Inhibitory kanabinoidních receptorů 1</b>			
Rimonabant*			

\*Hypolipidemické přípravky, které by měly přijít na náš trh v nejbližších letech

**Tabulka IVa**  
Kombinované přípravky dostupné na našem trhu v roce 2007 a v blízkém horizontu

Název	Obsah účinných látek	Vliv na lipidy a lipoproteiny	Nežádoucí účinky	Kontraindikace
Inegy*	Ezetimib 10 mg	LDL-Ch ↓ 46-56 % Tg ↓ 17-24 %	Viz statiny a ezetimib	Viz statiny a ezetimib
	Simvastatin 10-40 mg	HDL-Ch ↑ 9 %		
Caduet	Atorvastatin 10 mg	LDL-Ch ↓ 37 % Tg ↓ 24 %	Viz statiny Perimaleolární otoky	Viz statiny, Aortální stenóza
	Amlodipin 5 mg	HDL-Ch ↑ 4 %		

\*Hypolipidemický přípravek, který by měl přijít na náš trh v blízkém horizontu

### Těžká hypertriglyceridemie (Tg > 10 mmol/l)

Tito pacienti nejsou většinou ohroženi KV příhodami, ale mají vysoké riziko akutní pankreatitidy. Základem léčby je striktní dodržování nefarmakologických opatření, v první řadě absolutní zákaz alkoholu, dále pak výrazné omezení tuků (< 10 % celkového energetického příjmu). K omezení rizika pankreatitidy je vhodné udržení koncentrace Tg < 7 mmol/l. K dosažení tohoto cíle lze použít farmakoterapii fibráty, které nejvíce snižují koncentrace Tg. Alternativou by mohla být kyselina nikotinová nebo omega 3-mastné kyseliny. V pozadí těžké hypertriglyceridemie je ale většinou vysoká konzumace alkoholu na geneticky predisponovaném terénu a abstinence dokaže upravit tuto hypertriglyceridemii během několika dnů. Tuto toxonutriční etiologii DLP většinou potvrdí přítomnost makrocytózy v krevním obraze, vysoké koncentrace GMT a CDT. Těžkou hypertriglyceridemii však také způsobuje dekompenzace diabetu, kdy k úpravě DLP je nutná v první řadě co nejlepší kompenzace diabetu.

### Délka hypolipidemické léčby, kontroly při medikaci

Klinický účinek léčby hypolipidemiky se projeví po měsících až letech a léčba hypolipidemiky, je-li indikována, je proto léčbou celoživotní. Pacient by měl tuto skutečnost před jejím zahájením akceptovat. Při dosažení cílových hodnot krevních lipidů má být ponechána současná dávka hypolipidemik, pokud ji pacient dobře toleruje. Není vhodné dávku snižovat a nemají se dělat ani žádné „prázdniny“ v podávání těchto léků. Pouze při intoleranci léku je možné (pokud není možné použít jiný lék) dávku snížit na dávku dobře tolerovanou.

První laboratorní a klinická kontrola po zahájení léčby by měla následovat s odstupem nejdříve 2 měsíců. Později je možné čas do další kontroly postupně prodlužovat a u dlouhodobě léčených nemocných, kteří užívají a dobře tolerují stabilní dávku hypolipidemika, jsou možné kontroly s odstupem až 1 roku.

Při kontrolách by měly být sledovány (kromě krevních lipidů) vždy hodnoty AST, ALT a CK. Vysazení hypolipidemik je vhodné při (opakovaným odběrem potvrzeném) zvýšení CK na 5-10násobek normy a/nebo AST, ALT na trojnásobek normy a/nebo jinak nevyšetřitelných svalových bolestech.<sup>(34)</sup> Menší vzestup CK, zvláště bez klinické symptomatologie, je prakticky vždy přechodný a většinou nemá žádnou souvislost s podáváním hypolipidemik. Frekvence závažné rabdomyolýzy po statinech se vyskytuje velmi vzácně, s frekvencí 1 : 100 000 léčených pacientů.

## PŘÍLOHA 1

### Diagnostika dyslipidemií

Odběr žilní krve na stanovení krevních lipidů má být proveden po lačnění trvajícím 9-12 hodin. Pacient však nemá žíznit, povoleny jsou neslazené a nealkoholické nápoje. Lačnění není nutné, pokud je měřen pouze T-Ch a HDL-Ch; 2-3 dny před odběrem krve se má pacient vyvarovat konzumace alkoholu, který způsobuje sekundární hyperlipidemii. U diabetiků nemá být odběr krve prováděn v období špatné kompenzace diabetu, která vede k sekundární DLP. Vyšetření krevních lipidů za účelem stanovení rizika KVO není vhodné provádět u těhotných žen, protože těhotenství je spojeno s fyziologickou hyperlipidemií a kardiovaskulární riziko u žen ve fertilním věku je většinou velmi nízké.

Koncentraci krevních lipidů a lipoproteinů ovlivňuje i většina akutních a chronických onemocnění. Odběr krve na stanovení krevních lipidů má být proto proveden nejdříve za 3 týdny po lehčím onemocnění (tonsilitis, chřipka, atd.) a za 3 měsíce po závažnějším onemocnění (operace, pneumonie, atd.). Z tohoto důvodu také nebývá vhodné stanovení krevních lipidů za hospitalizace; toto vyšetření je vhodné odložit až na pozdější dobu do ambulantní sféry. Vhodné je ale stanovení provést u pacientů s akutním koronárním syndromem, kdy lze získat spolehlivé výsledky při odběru krve do 24 hodin od vzniku stenokardií (poté koncentrace LDL-Ch obvykle klesá a vrací se k výchozím hodnotám až asi po 3 měsících).

Koncentrace LDL-Ch může být stanovena tzv. přímým měřením nebo výpočtem. Protože výpočet zahrnuje koncentraci Tg, musí pacient před odběrem na stanovení LDL-Ch lačnit 9-12 hodin. Výpočet nelze provést, pokud je koncentrace Tg nad 4,5 mmol/l. Přímé měření LDL-Ch zatím nepřináší větší výhody. Umožňuje sice stanovení koncentrace LDL-Ch při Tg nad 4,5 mmol/l, vyšetření ale zatím není dostatečně standardizováno. Při velmi vysokých hodnotách Tg (obvykle > 12 mmol/l) nedává ani přímé stanovení LDL-Ch správné výsledky. Je třeba také zdůraznit, že současné doporučené cílové hodnoty pro LDL-Ch byly získány na základě výsledků intervenčních studií, ve kterých byl LDL-Ch stanoven vždy výpočtem, nikoliv přímým měřením.

Vyšetření krevních lipidů metodami „suché chemie“ z kapky kapilární krve z prstu je možné použít pouze jako orientační vyšetření. Nelze z něho vycházet ani při určení kategorie rizika nemocného, ani při rozhodování o zahájení či změně léčby.

## PŘÍLOHA 2

Některé častější příčiny sekundárních DLP

Endokrinní onemocnění	Nedostatečně kompenzovaný diabetes mellitus Těhotenství (fyziologická hyperlipoproteinemie) Hypothyreóza, Cushingův syndrom
Onemocnění ledvin	Nefrotický syndrom Chronické selhání ledvin (hemodialýza, peritoneální dialýza)
Onemocnění jater	Hepatocelulární postižení Cholestáza
Nutritivní vlivy	Obezita Alkoholismus
Vliv léků	Kortikosteroidy Imunosupresiva (cyklosporin A) Thiazidová diuretika (ve vyšších dávkách), neselektivní betablokátory Estrogeny, gestageny, androgeny

## PŘÍLOHA 3

Další laboratorní vyšetření potenciálně užitečná k určení rizika KVO

U pacientů s velmi nízkým rizikem bez průkazu subklinické aterosklerózy a bez pozitivní rodinné anamnézy nejsou další vyšetření k upřesnění rizika indikována. U osob s hraničním rizikem mohou další přídatná vyšetření posunout daného jedince do oblasti vyššího rizika, kde už je možno zvážít nasazení farmakoterapie. Obvykle jsou zvažována následující vyšetření:

1. *Apolipoprotein B*. Apo B je ze všech běžně stanovených lipidových parametrů nejpřesnějším ukazatelem rizika KVO, neboť nás informuje o počtu aterogenních částic (všechny hlavní aterogenní lipoproteinové částice obsahují jednu molekulu apo B-100, ale různé množství cholesterolu). Řada prospektivních i intervenčních studií prokázala, že apo B je lepším ukazatelem rizika ICHS než hodnoty T-Ch, LDL-Ch i non-HDL-Ch, a to před hypolipidemickou léčbou i po ní.<sup>(18-20)</sup> Zvláště cenný je tento ukazatel u pacientů s hypertriglyceridemií, s diabetes mellitus, s metabolickým syndromem a všude tam, kde lze předpokládat přítomnost většího množství malých hustých LDL (LDL<sub>s</sub>), které jsou nejvíce aterogenní. Koncentrace apo B > 1,2 g/l je známkou výrazně zvýšeného KV rizika. Největší riziko mají osoby s apo B > 1,2 g/l a Tg > 1,5 mmol/l. Stanovení apo B je běžně dostupné na většině pracovišť na automatických analyzátoch, nevyžaduje vyšetření nalačno a je možné ho stanovit i při zvýšené koncentraci Tg až asi do 10 mmol/l. Nevýhodou je významně vyšší cena oproti stanovení Ch či Tg, ale tato nevýhoda je (při správné indikaci tohoto vyšetření) vyvážena přesnějším odhadem rizika pro volbu léčby a upřesnění její intenzity.

*Poměr apo B/apo A-1*. Poměr apo B/apo A-1 nejlépe ze všech lipidových parametrů komplexně odráží poměr počtu i kvalitu aterogenních a antiaterogen-

ních částic a má nejvyšší prediktivní sílu z hlediska rizika KVO před hypolipidemickou léčbou i během hypolipidemické léčby, jak ukázala řada prospektivních i intervenčních studií z nedávné doby.<sup>(18,19,22)</sup> Hodnoty tohoto poměru, odpovídající zhruba 25., 50., a 75. percentilu ve studiích AMORIS a Inter Heart Study, jsou 0,6–0,7–0,9 g/l a mohly by sloužit jako cílové hodnoty pro osoby ve vysokém, středním a nízkém riziku (pro ženy jsou vhodné hodnoty o 0,1 nižší, tedy 0,5–0,6–0,8 g/l). I když poměr apo B/apo A-1 nejlépe vyjadřuje „rovnováhu cholesterolu“ v organismu a je nejlepším vodítkem pro zhodnocení rizika a potřeby hypolipidemické léčby, jeho finanční náročnost bude zatím limitovat jeho rutinní používání.

2. *CRP* stanovené vysoce senzitivní metodou (*hs-CRP*). Dosud neexistuje jednoznačný konsenzus v použití *hs-CRP* k další stratifikaci rizika. Více než 20 prospektivních studií prokázalo, že *hs-CRP* je nezávislým prediktorem rizika KVO. Naproti tomu jiná velká populační studie u osob z NHANES-III ukazuje, že riziko asociované s *CRP* je z velké části vysvětlitelné ostatními rizikovými faktory. Koncentrace *hs-CRP* jsou velmi silně asociovány s abdominální obezitou a přítomností metabolického syndromu. Za vysoké riziko jsou považovány hodnoty *hs-CRP* 3–10 mg/l, za nízké riziko hodnoty < 1 mg/l.<sup>(35)</sup> Hodnoty *hs-CRP* > 10 mg/l jsou považovány za projev zánětu či zvýšení z jiných příčin, bez souvislosti s KVO. Na rozdíl od epidemiologických studií je ale velmi obtížné individuální zhodnocení tohoto parametru, který může být zvýšen z celé řady jiných příčin. Jeho možný přínos snižuje (z klinického i ekonomického hlediska) nutnost opakovaného stanovení (nejméně 2–3 s odstupem několika týdnů mezi jednotlivými stanoveními) a dále nutnost pečlivého vyloučení všech příčin, které mohou vyvolat jeho i mírný vzestup (zánět – i chronický a subklinický, trauma atd.). Teprve opakovaná potvrzení a stálá hodnota mírně zvýšeného *CRP* (asi 3–10 mg/l) po vyloučení všech jiných příčin může svědčit pro zvýšené riziko KVO. Stanovení *hs-CRP* je možné zvážít u pacientů s hraničním rizikem při rozhodování o zahájení hypolipidemické léčby. U pacientů s vysokým rizikem toto stanovení nemá cenu, neboť u nich je nutná agresivní intervence bez ohledu na hodnotu *hs-CRP*.

3. *Lipoprotein(a)*. Jeho koncentrace je z 90 % geneticky determinována a jeho aterogenita je potencována přítomností dalších rizikových faktorů.<sup>(36)</sup> Zvýšená hodnota zvyšuje riziko vzniku trombu na aterosklerotickém plátu. Hodnoty lipoproteinu(a) /Lp(a)/ se v průběhu času významněji nemění a stačilo by proto teoreticky jedno vyšetření. Na druhé straně je nutno zdůraznit, že stanovení Lp(a) není v laboratorních zatím standardizováno a různé metody stanovení mohou poskytnout rozdílné výsledky. Je to dáno především tím, že je známo několik desítek různých variant řetězce apolipoproteinu(a) s různou vazebností na používané protilátky. Indikací ke stanovení lipoproteinu(a) může být např. nemocný s manifestním KVO, který nemá přítomny žádné „klasické“ rizikové faktory nebo nemocný, u něhož recidivuje KV příhoda, i když byly klasické rizikové faktory úspěšně intervenovány. Za rizikové jsou obvykle považovány

hodnoty Lp(a) > 0,3 g/l. U osob s vysokou koncentrací Lp(a) je proto třeba zvážit nižší cílovou hodnotu LDL-Ch a/nebo dřívější zahájení farmakoterapie, než by odpovídalo vyšší kardiovaskulárního rizika podle tabulek SCORE. Koncentraci Lp(a) nelze ovlivnit běžnými hypolipidemiky (s výjimkou kyseliny nikotinové, ta ale stále není na našem trhu).

4. *Homocystein*. Mírně zvýšená koncentrace (u dospělých většinou > 15 mol/l) je asociována se zvýšeným výskytem KVO. Nedávno publikované randomizované intervenční studie ale neprokázaly u nemocných v sekundární prevenci příznivý účinek snížení homocysteinu po podávání kyseliny listové a vitaminů skupiny B na kardiovaskulární příhody. Ve studii NORVIT dokonce došlo po snížení homocysteinu účinkem této kombinace vitaminů k vzestupu rizika KV onemocnění.<sup>(37)</sup> Jeho vyšetření proto zatím nelze doporučit ani ke stratifikaci rizika, ani k žádným screeningovým vyšetřením. Stanovení koncentrací homocysteinu je navíc velmi drahé. Indikace ke stanovení homocysteinu může být /podobně jako u Lp(a)/ například u nemocného s manifestním KVO, který nemá žádné „klasické“ rizikové faktory, které by KVO vysvětlovaly, nebo nemocný, u něhož recidivuje KV příhoda, i když byly klasické rizikové faktory úspěšně intervenovány.

## PŘÍLOHA 4

*Familiární hypercholesterolemie (FH), familiární defekt apo B 100 (FDB)* jsou nejzávažnější formou vrozené DLP s frekvencí v populaci 1 : 500 (tedy 20 000 osob v České republice). Toto onemocnění je v naprosté většině případů diagnostikováno až v dospělosti, jen výjimečně v dětském věku. Diagnóza FH je pravděpodobná u dospělých osob s koncentrací LDL-Ch > 6–7 mmol/l a T-Ch > 8–9 mmol/l s

normální koncentrací Tg a HDL-Ch, u nichž byly vyloučeny příčiny sekundárních DLP. Kritické hodnoty celkového a LDL-Ch, svědčící pro diagnózu FH a FDB jsou v tabulce V. Protože nefarmakologická léčba je u těchto nemocných prakticky neúčinná (snížení cholesterolu jen o 5–10 %), je jediným řešením agresivní celoživotní léčba hypolipidemiky (statiny, ezetimib, pryskyřice, resp. jejich kombinace) k zabránění manifestace velmi časně ICHS. Homozygoti FH (frekvence v populaci 1 : 1 000 000) vyžadují ke snížení extrémně zvýšeného rizika KVO pravidelnou LDL-aférezu v kombinaci s intenzivní medikamentózní léčbou. Nemocné s FH a FDB je nutné vyhledávat pomocí cíleného screeningu v rodinách osob s předčasnou ICHS a mezi příbuznými osob s již diagnostikovanou FH a FDB, protože onemocnění jsou v rodině děděna autosomálně dominantně. Diagnostika a léčba pacientů s FH by měla být vedena na specializovaných pracovištích, která jsou zapojena do mezinárodního projektu pro vyhledávání a léčbu těchto nemocných. Podrobnější informace o tomto projektu, včetně seznamu center a lékařů, jsou k dispozici na [www.athero.cz](http://www.athero.cz) pod záložkou „MEDPED“.

**Tabulka V**  
Kritické hodnoty cholesterolu (mmol/l),  
svědčící pro diagnózu FH a FDB

Věk (roky)	Pravděpodobná diagnóza		„Jistá“ diagnóza
	Celkový cholesterol	LDL- cholesterol	LDL- cholesterol
< 20	7,0	5,2	6,2
20–29	7,5	5,7	6,7
30–39	8,8	6,2	7,2
> 40	9,3	6,7	7,8

*Poznámky:*

1. Z tabulky vyplývá, že při hodnocení koncentrace cholesterolu je nezbytné brát v úvahu mimo jiné věk pacienta.

## PŘÍLOHA 5

Přehled vhodných a nevhodných potravin

Potravina	Vhodné ke konzumaci	Omezená konzumace	Nevhodné ke konzumaci
<b>Tuky</b>	Rostlinné oleje: olivový, řepkový, příp. slunečnicový, měkké margaríny	Olej kukuřičný, sójový	Kokosový olej, sádlo, máslo, slanina, lůj, přepálené oleje, tuhé margaríny, majonézy
<b>Ryby</b>	Sladkovodní i mořské (vařené, grilované). Rybí konzervy ve vlastní šťávě, v tomatě, v rostlinném oleji	Smažené ryby	Ryby v majonéze, jikry (kaviár)
<b>Maso</b>	Drůbež (bez kůže a vnitřností), králík, telecí, drůbeží šunka, sójové maso	Hovězí a vepřové bez viditelného tuku	Tučná masa (vepřové, hovězí), husa, mletá masa, kachna, slepice, vnitřností, paštiky, uzeniny, konzervy, hamburgery, jitrnice, jelita
<b>Mléčné výrobky</b>	Nízkotučné výrobky: tvaroh, mléko, jogurt, zakysané výrobky, sýry s velmi nízkým obsahem tuku	Sýry s obsahem tuku do 30 %, mléko a jogurty do 2 % tuku	Sýry > 30 % tuku, smetana, šlehačka, smetanové jogurty, zmrzlina, plnotučné a kondenzované mléko, tučný tvaroh
<b>Vejece</b>	Vaječné bílky	1–2 vejce za týden (pro přípravu jiných jídel)	Vaječné žloutky a pokrmy z nich

Tabulka pokračuje na další straně K 85.

<b>Potravina</b>	<b>Vhodné ke konzumaci</b>	<b>Omezená konzumace</b>	<b>Nevhodné ke konzumaci</b>
<b>Pečivo, obiloviny</b>	Pečivo celozrnné, z tmavé mouky, grahamy, neslazené müsli, neloupaná rýže	Netučné pečivo z bílé mouky, neslazené	Sladké, tučné a máslové pečivo, loupáčky, lístkové těsto, koláče, koblihy, slazené müsli vč. tyčinek
<b>Těstoviny</b>	Bezvaječné	Tvarohové a bramborové knedlíky	Vaječné nudle a těstoviny
<b>Luštěniny</b>	Všechny bez omezení		
<b>Zelenina</b>	Čerstvá i mražená, brambory vařené		Smažené hranolky, chipsy, smažená zelenina
<b>Ovoce</b>	Syrové, mražené	Kompoty bez cukru, sušené ovoce	Kandované ovoce, slazené kompoty
<b>Pochutiny, dezerty, sladkosti</b>	Všechno koření, želé, sorbet, pudink z odstředěného mléka, ovocné saláty, vodová zmrzlina, neslazené tyčinky müsli	Sušenky s nízkým obsahem tuku, med, umělá sladidla bez energetické hodnoty	Čokoláda, čokoládové dorty, bonbóny, pudinky z tučného mléka, dorty, moučníky, zmrzlina smetanová, máslové krémy, tučné sušenky, slazené tyčinky, cukr
<b>Polévky</b>	Netučné vývary, zeleninové polévky		Polévky zahuštěné jíškou, smetanou, tučné polévky
<b>Ořechy</b>	Vlašské, lískové, sezamové, mandle	Pistáciové, burské nesolené, kešu	Kokos, solené oříšky
<b>Nápoje</b>	Čaje, neslazené minerálky, stolní vody, káva (překapávaná, instantní), šťávy z čerstvého ovoce, nealkoholické pivo	Nízkokalorické nápoje, lehká vína 2–3 dcl/den nebo 1 pivo/den, ovocné džusy	Slazené nápoje, coca-cola, limonády, džusy s přísadkou cukru, čokoládové nápoje, alkohol nad 20 g/den (hlavně pivo, destiláty), turecká káva

#### Poznámky:

1. S výjimkou ryb omezit konzumaci živočišných výrobků;
2. Živočišné tuky nahradit rostlinnými oleji;
3. 5 denně konzumovat zeleninu, ovoce;
4. Pít dostatek nealkoholických a neslazených nápojů;
5. Při nadváze snížit množství stravy;
6. Alkohol zvyšuje koncentraci tuků v krvi, má také vysoký obsah kalorií

#### LITERATURA

1. Cífková R, Býma S, Češka R, a spol. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Vnitř Lék 2005;51:1021–36.
2. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992;152:1490–500.
3. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996;3:213–9.
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998;19 Suppl A:A2–A11.
5. The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351–64.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005;366:1267–78.
7. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. JAMA 1986;256:2835.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;334:1383–9.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Prevention Study Group. New Engl J Med 1995;333:1301–7.
10. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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. New Engl J Med 1998;339: 1349–57.
11. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2005–16.
12. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685–96.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. New Engl J Med 2004; 350:1495–504.
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:1071–80

15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. 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.
16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New Engl J Med* 2005;352:1425-35.
17. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; 295:1556-65.
18. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
19. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-1 ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259:493-519.
20. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten country panel. *J Intern Med* 2006;259:247-58.
21. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
22. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
23. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, et al. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
24. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *New Engl J Med* 1999;340:14-22.
25. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography. A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006;114: 1761-91.
26. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al for the SHAPE Task Force; From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient - Part III: Executive Summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. *Am J Cardiol* 2006;98 Suppl:2H-15H.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Baird CN, et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
28. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:438-45.
29. Králíková E, Býma S, Cífková R, a spol. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Čas Lék čes* 2005;144:327-33.
30. Grundy SM. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990;31:1149-72.
31. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *New Engl J Med* 1999;341:410-8.
32. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
33. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *New Engl J Med* 2001; 345:1583-92.
34. Pasternak RC, Smith SC Jr, Baird-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
35. Pearson TA, Mensah GA, Wayne AR, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
36. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.
37. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2006;354:1578-88.

---

## Seznam firem inzerujících v tomto čísle

Servier s. r. o. ....	2. strana obálky, strana 77, 78 a 101
Biotronik Praha spol. s. r. o. ....	3. strana obálky
sanofi-aventis .....	4. strana obálky
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc. ....	strana 81
MedProGO s. r. o. ....	strana 85, K 71 a K 108
Cardion s. r. o. ....	strana 86
Krka zastoupení pro ČR .....	mezi stranami 104 a 105, strana K 72
Sandoz s. r. o. ....	strana K 87