

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

H. Vaverková¹, V. Soška², H. Rosolová³, R. Češka⁴, R. Cífková⁵, T. Freiburger⁶, J. Piřha⁷, R. Poledne⁷, T. Štulc⁴, Z. Urbanová⁸, M. Vráblík⁴

¹ III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

² Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

³ Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

⁴ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

⁵ Pracoviště preventivní kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha, přednostka doc. MUDr. Renata Cífková, CSc.

⁶ Genetická laboratoř, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, ředitel prof. MUDr. Jan Černý, CSc.

⁷ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha, vedoucí MUDr. Jan Piřha, CSc.

⁸ Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Josef Hoza, CSc.

Souhrn: Tato doporučení vycházejí z publikace *Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku*, vydané roku 2005, která byla výsledkem konsenzu českých odborných společností, a jsou s nimi v souladu ve způsobu odhadu výše individuálního rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (KVO) podle tabulek SCORE. Berou ohled na nejnovější poznatky z oblasti patofyziologie dyslipidemií (DLP), především pak na 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 pak brány na zřetel 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 5 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 – kardiovaskulární onemocnění

Czech Atherosclerosis Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemias in Adults

Summary: The present guidelines are based on the recommendations published in 2005 entitled „Prevention of Cardiovascular Diseases in Adulthood“ summarizing the conclusions of nine Czech medical societies and agree with them in the assessment of individual risks of mortality from cardiovascular disease (CVD) according to SCORE tables. They reflect new research data in 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 persons in a moderate-risk category. Major changes include a lower LDL-cholesterol treatment target (< 2.0 mmol/L for all CVD individuals) and a possible use of apolipoprotein B as a secondary target in selected persons (< 0.9 g/L in high risk without CVD, < 0.8 g/L for CVD patients) and nonHDL-cholesterol (< 3.3 mmol/L in high risk without CVD, < 2.8 mmol/L for CVD patients). Therapy of individual DLP phenotypes (monotherapy and combination therapy) as well as basic principles for control examination at lipid-lowering medication are described. Recommended therapeutic lifestyle changes are shown. Enclosed are five annexes: DLP diagnosis; causes of secondary DLP; additional investigations of potential use in risk stratification; familial hypercholesterolemia; list of recommended foods; two variants of SCORE tables for risk assessment for the Czech Republic; the scheme of recommended procedures and treatment algorithm in DLP asymptomatic individuals.

Key words: dyslipidemias – guidelines – LDL-cholesterol – apolipoprotein B – cardiovascular diseases

Preamble

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 [1] 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, především složení a množství

stravy, kouření, alkohol, fyzická aktivita a tělesná hmotnost. Někdy se na rozvoji DLP podílejí i jiná onemocnění (sekundární DLP). Z hlediska praktického i terapeutického jsou DLP děleny na 3 skupiny:

- *izolovaná hypercholesterolemie*: zvýšení celkového cholesterolu (T-Ch), většinou ve frakci LDL-cholesterolu (LDL-Ch), při normální hladině triglyceridů (Tg),
- *izolovaná hypertriglyceridemie*: zvýšení Tg v kombinaci s normální hladinou cholesterolu (Ch),
- *kombinovaná hyperlipidemie*: současné zvýšení Ch i Tg.

Tyto 3 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 hladina LDL-Ch (resp. T-Ch), Tg a snížená hladina HDL-Ch jsou nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj ICHS [2–4]. Snížení LDL-Ch o 1 % snižuje výskyt ICHS zhruba o 1–2 % [5,6]. Vyšší hladina HDL-Ch o 0,025 mmol/l znamená nižší riziko ICHS o 3 % u žen a o 2 % u mužů [7]. DLP jsou současně jednou z nejčastějších metabolických poruch v naší populaci. Intervenní studie prokázaly, že účinná léčba DLP (především snižování LDL-Ch) vede ke snížení mortality a morbidit na KVO (hlavně na ICHS), může navodit

regresi koronární aterosklerózy a také snížit mortalitu celkovou [8–17].

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 hladina T-Ch 1krát 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 hladina T-Ch
2. preventivně u všech mužů ve 40 letech a u žen v 50 letech (ev. 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, aneurysma abdominální aorty, chlopenní vady degenerativní etiologie)
 - s průkazem subklinické aterosklerózy
 - s diabetes mellitus 1. i 2. typu
 - s arteriální hypertenzí

Tab. 1. 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 – kardiovaskulární onemocnění, DM2/DM1 – diabetes mellitus 2./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 LDL-Ch až k hodnotám do 1,5 mmol/l, při kterých byla popsána regrese aterosklerózy [17]. Za osoby s velmi vysokým rizikem jsou považovány: osoby s přítomností KVO ve spojení s dalšími faktory: diabetes mellitus, metabolický syndrom, osoby časně po akutním koronárním syndromu, po aortokoronárním bypassu s žilními štěpy.

- s klinickými příznaky DLP (xantelazma, 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, nutné je 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, ev. klinických projevů DLP (xantelazma, šlachové či kožní xantomy, arcus corneae).

Při podezření na subklinickou aterosklerózu (např. u osob s hraničním či vysokým rizikem dle tabulek SCORE) je vhodné zvážit další doplňující vyšetření, jejichž výsledky mohou ovlivnit rozhodnutí a způsob léčby: zátěžové EKG, měření indexu kotník/paže, duplexní ultrasonografické (USG) vyšetření karotid k průkazu plátů, ev. mě-

Tab. 2. 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

ření IMT (tloušťka intima-médie) 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, ev. 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 diabetes mellitus, u nichž lze předpokládat zmnožení malých, hustých částic LDL, ev. zmnožení dalších lipoproteinů bohatých na Tg (VLDL, IDL). Zejména u těchto osob je apo B lepším prediktorem rizika než LDL-Ch i non HDL-Ch (podrobněji viz příloha č. 3) [18–20].

Vypočtené hodnoty krevních lipidů.

Z praktického a ekonomického hlediska lze doporučit výpočet 2 parametrů:

- **non HDL-cholesterol** (T-Ch – HDL-Ch): tento index bere na zřetel 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 [21]. Cílové hodnoty non HDL-Ch jsou asi o 0,8 mmol/l vyšší, než cílové hodnoty LDL-Ch (tab. 3).
- **poměr T-Ch/HDL-Ch**: index bere na zřetel 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 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 kardiovaskulární příhody (obr. a, b).

Z hlediska co nejpřesnějšího stanovení rizika aterosklerotického KVO by byl optimální

- **poměr apo B/apo A-1**: tento poměr nejlépe odráží poměr počtu

Tab. 3. Cílové hodnoty non HDL-cholesterolu 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/DM1 – diabetes mellitus 2./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.

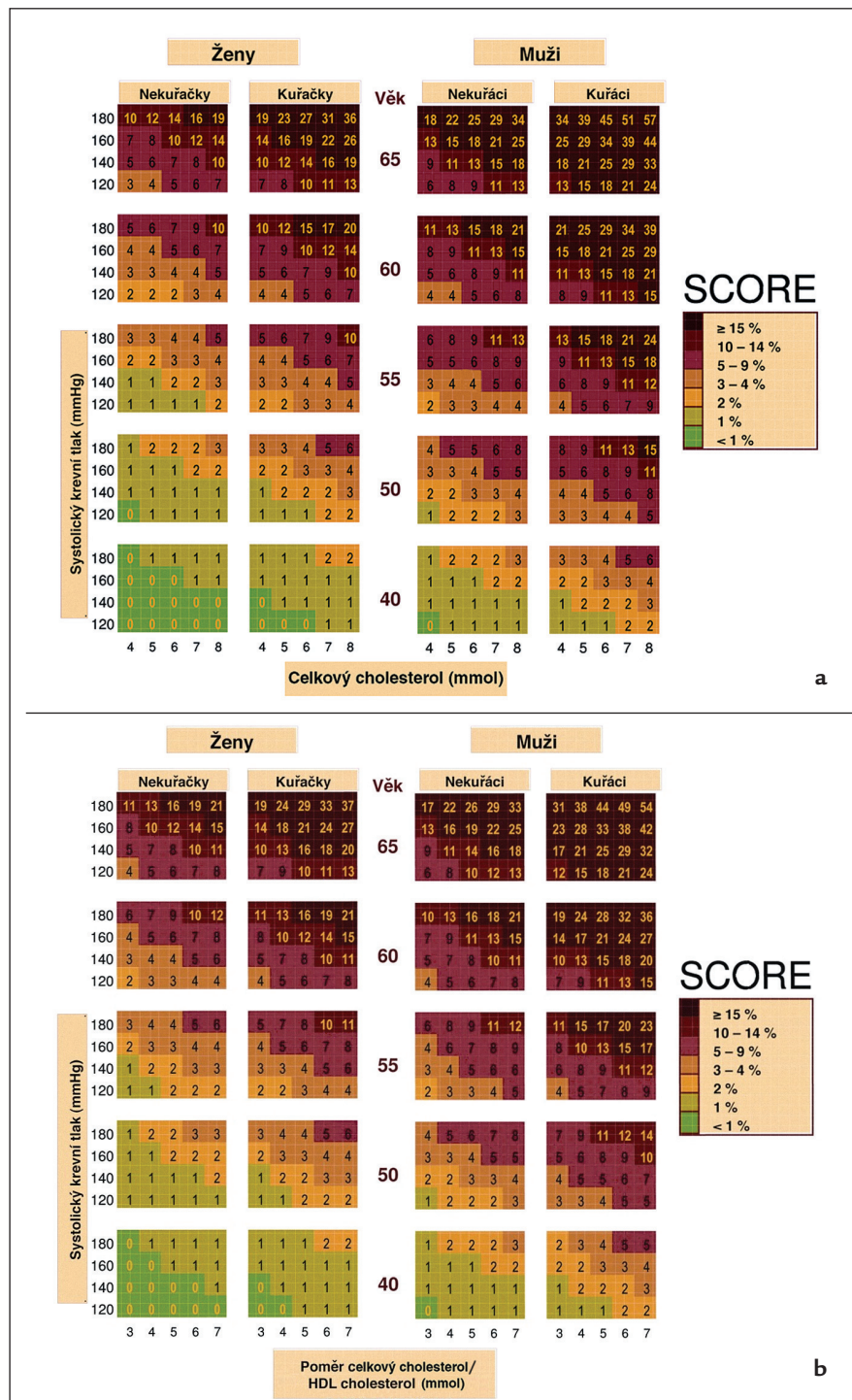
** Pacienti s velmi vysokým rizikem by mohli profitovat z ještě většího snížení apo B až k hodnotám do 0,75 g/l, při kterých byla popsána regrese aterosklerózy [17]. Za osoby s velmi vysokým rizikem jsou považovány: osoby s přítomností KVO ve spojení s dalšími faktory: diabetes mellitus, metabolický syndrom, osoby časně po akutním koronárním syndromu, po aortokoronárním bypassu s žilními štěpy.

aterogenních a antiaterogenních částic a celkovou „rovnováhu cholesterolu“ v organismu, a to jak před zahájením, tak i v průběhu hypolipidemické léčby, jak ukázaly četné recentní prospektivní i intervenční studie [18–20, 22]. Jeho stanovení by však příliš prodražilo vyšetření, a je proto vhodné pouze ve vybraných případech pro přesnější zhodnocení rizika či agresivnosti léčby (podrobněji viz příloha č. 3).

Postup při vyšetření lipidů u nového pacienta

Dříve než jsou učiněny jakékoliv závěry z vyšetření krevních lipidů u pacienta, dosud pro DLP neléčeného, 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 2 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 3. 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 (viz příloha 1). Před zahájením léčby DLP je také žádoucí doplnit některá další vyšetření k vy-



loučení nejčastějších sekundárních DLP (viz příloha 2): AST, ALT, GMT, ALP, glykemii (ev. HbA_{1c}), kreatinin,

TSH. Další laboratorní vyšetření potenciálně vhodná pro zhodnocení výše rizika (viz příloha č. 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 ze spolehlivé laboratorní i klinické diagnostiky a především ze zhodnocení celkového rizika KVO [23]. Vyhledávání osob s DLP i vlastní intervenci je pak třeba směřovat (z důvodů ekonomických i medicínských) především na nejrizikovější skupiny populace (viz níže).

Zhodnocení celkového rizika fatální kardiovaskulární příhody

Toto zhodnocení provádíme dle tabulek SCORE pro Českou republiku. Uvedené barevné nomogramy (obr. a, b) vycházejí z mortalitních dat České republiky a hodnot základních rizikových faktorů KVO, získaných u reprezentativního vzorku české populace [1]. Za osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem považujeme všechny osoby s kumulací rizikových faktorů, vedoucích k 10letému riziku úmrtí na kardiovaskulární příhodu ve výši $\geq 5\%$. Tento odhad rizika podle tabulek SCORE však 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), ev. T-Ch (≥ 8 mmol/l), především nemocní s familiární hypercholesterolemií (viz příloha 2) a dále ne-

mocní s dysbetalipoproteinemií, případně familiární kombinovanou hyperlipidemií

- c) s TK $\geq 180/110$ mm Hg nebo s hypertenzí s přidruženými onemocněními
- d) asymptomatictí jedinci se subklinickou aterosklerózou, prokázanou novými zobrazovacími metodami [24–26]: ultrazvukový průkaz aterosklerotických plátů, šířka IMT karotid ≥ 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 (≥ 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 oblasti vyššího rizika, kde už je možno zvážet nasazení farmakoterapie hypolipidemiky. Hodnota rizika může být vyšší než odečtená z tabulek SCORE v následujících případech:

- a) zvýšená hladina 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 hladina HDL-Ch ($< 1,0$ mmol/l u mužů, $< 1,2$ mmol/l u žen)
- c) zvýšená hladina Apo B $> 1,2$ g/l
- d) opakovaně zjištěná mírně zvýšená hladina 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 hladina 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) – viz příloha č. 3.

Průkaz subklinické aterosklerózy, prokázané novými zobrazovacími metodami (viz výše) přesouvá pacienta do kategorie vysokého rizika ($\geq 5\%$ dle tabulek SCORE).

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

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 (tab. 1) [27,28]. Nebylo přitom prokázáno, že nízké koncentrace T-Ch a LDL-Ch jsou spojeny s rizikem jiných („nekardiovaskulárních“) onemocnění. Cílových hodnot není možné vždy dosáhnout u osob s výchozím velmi vysokým LDL-Ch (např. 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 pacienti s pokročilým srdečním selháním z agresivního snížení LDL-Ch neprofitují a v terminální fázi srdečního selhání dokonce existuje negativní korelace mezi hladinou LDL-Ch a úmrtností na srdeční selhání.

Pro **HDL-Ch** a pro **Tg** cílové hodnoty definovány nejsou, ale zvýšená koncentrace Tg a snížená koncentrace

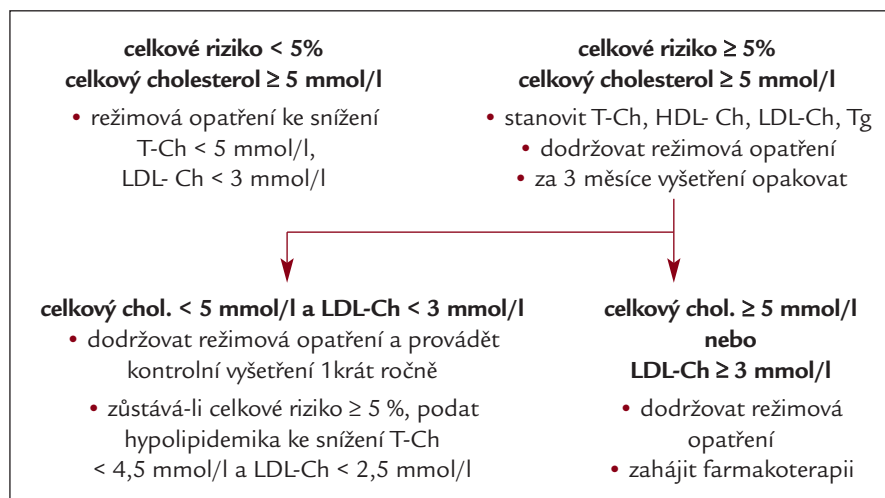


Schéma. Doporučený postup u asymptomatických osob s dyslipidemií.

HDL-Ch jsou ukazatelem zvýšeného rizika. Oba parametry tak mohou ovlivnit výši celkového rizika KVO dle tabulek SCORE a rozhodnout o nutnosti časnější farmakologické intervence u konkrétního pacienta. Hladina 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 v tab. 2.

Sekundární cílové hodnoty (non-HDL-Ch a Apo B) jsou uvedeny v tab. 3.

Non HDL-Ch: může být sekundárním cílem především u osob s hladinou 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.

Apolipoprotein B: je vhodným sekundárním cílem všude tam, kde lze předpokládat přítomnost zvýšené koncentrace malých denzních LDL nebo přítomnost většího množství dalších aterogenních lipoproteinů bohatých na Tg, především u nemocných s hypertriglyceridemií, diabetes mellitus a metabolickým syndromem. Část těchto pacientů zůstává ve zvý-

šeném 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 a koncentrace apo B (ev. i poměr apo B/apo A-1) je zde lepším ukazatelem výše rizika KV příhody, než LDL-Ch (18–20,22).

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 hladina 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 ($\geq 5\%$).

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 pri-

mární prevenci začínáme vždy s doporučením změny životního stylu po dobu alespoň 3 měsíců a farmakoterapii zahajujeme pouze tehdy, když toto riziko nelze snížit < 5 % pomocí režimových opatření (viz algoritmus na schéma). Před předepsáním hypolipidemika je třeba vzít na zřetel (především u osob v primární prevenci) také fakt, 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, ev. 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 hladinu HDL-Ch a negativně ovlivňuje celý lipoproteinový metabolismus. Nekuřením může dojít ke snížení rizika KVO < 5 %, aniž by se změnila hladina 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 [29]. Každý kuřák si zaslouží odborné vysvětlení škodlivosti kouření cigaret a informaci o možnostech léčby. 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 zá-

vislosti na tabáku, které 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 byl dosažen pokles 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 troj-poměrem: 60–65 % polysacharidů, 25–30 % tuků a 15 % bílkovin; převažovat by měly tuky rostlinné či rybí obsahující větší množství nenasycených mastných kyselin nad tuky živočišnými. Několik studií však prokázalo, že zvýšený příjem sacharidů zhoršuje inzulinovou rezistenci a vede k rozvoji typické inzulinorezistentní DLP (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 transmastných kyselin na méně než 7 % z celkového energetického příjmu
- mononenasycené tuky by měly tvořit 20 % a více příjmu energie
- polynenasycené 10 % a více příjmu energie
- celkový příjem tuků do 25–35 %
- polysacharidy 50–60 %, s omezením jednoduchých cukrů
- bílkoviny 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/m² [30]

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 ev. dalším onemocněním, např. diabetu, hypertenzi, hyperurikémií a dalším.

Řada epidemiologických studií prokázala, že mírná konzumace alkoholu je v asociaci s nižším výskytem i úmrtností na ICHS, zatímco vyšší konzumace alkoholu je spojena s vyšší celkovou úmrtností. Protektivní efekt mírné konzumace alkoholu spočívá zřejmě ve zvýšení HDL-Ch, zlepšení hemostatických parametrů patrně mechanismem zlepšení inzulinové rezistence. Problémem je definice mírné konzumace a především riziko překročení této dávky. V současné době se jedná o maximálně 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 dl vína nebo 5 cl lihoviny, tj. přibližně 20 g čistého alkoholu). Z hlediska rizik zvýšené konzumace (rizika společenská, so-

ciální, 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 hladinu HDL-Ch, současně snižuje hladinu T-Ch i Tg. Fyzická aktivita je vhodná ve všech věkových skupinách, její charakter a intenzitu je však 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 [1].

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 nebo 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

Tab. 4. Hypolipidemika dostupná na našem trhu v roce 2007 a v blízkém horizontu.

generický název (obvyklé dávkování)	vliv na hladiny lipidů/lipoproteinů	nežádoucí účinky	kontraindikace
léková třída: inhibitory HMG CoA reductázy – statiny			
atorvastatin (10–80 mg)	LDL-Ch ↓ 20–60 %	myopatie zvýšení AST, ALT	<i>Absolutní:</i> aktivní jaterní onemocnění, gravidita <i>Relativní:</i> současné užívání některých léků, fertilní věk bez bezpečné antikoncepce
simvastatin (10–80 mg)	HDL-Ch ↑ 5–15 %		
fluvastatin (20–80 mg)	Tg ↓ 7–30 %		
lovastatin (20–80 mg)			
rosuvastatin* (5–40 mg)			
pitavastatin*			
léková třída: inhibitory vstřebávání žlučových kyselin – pryskyřice			
cholestyramin (4–24 g)	LDL-Ch ↓ 15–30 %	GIT diskomfort, zácpa snížená absorpce ostatních léků	<i>Absolutní:</i> dysbetalipoproteinemie, Tg > 4,5 mmol/l <i>Relativní:</i> Tg > 2,5 mmol/l
colesevelam* (3,8–4,5 g)	HDL-Ch ↑ 3–5 %		
	Tg žádná změna nebo zvýšení		
léková třída: inhibitory vstřebávání cholesterolu ze střeva			
ezetimib (10 mg)	LDL-Ch ↓ 15–20 % HDL-Ch ↑ 3 % Tg ↓ 10 %	GIT diskomfort	gravidita
léková třída: aktivátory jaderných receptorů PPARα – fibráty			
fenofibrát mikronizovaný (160–267 mg)	LDL Ch ↓ 5–25 % HDL Ch ↑ 10–20 %	myopatie zvýšení AST, ALT	<i>Absolutní:</i> gravidita, těžké snížení renálních funkcí, těžké jaterní postižení <i>Relativní:</i> fertilní věk bez bezpečné antikoncepce
ciprofibrát (100–200) mg	Tg ↓ 20–50 %		
bezafibrát (400 mg)			
léková třída: kyselina nikotinová – niacin			
niacin ER* (1–2 g)		flush, GIT diskomfort, ↑ AST, ALT, hyperurikemie	<i>Absolutní:</i> gravidita, jaterní onemocnění, těžká dna
léková třída: inhibitory kanabinoidních receptorů 1			
rimonabant*			

* Hypolipidemické přípravky, které by měly být dostupné na trhu v ČR v nejbližších letech.

Tab. 4a. Kombinované přípravky dostupné na našem trhu v roce 2007 a v blízkém horizontu.

obchodní název	účinné látky obsah účinných látek	vliv na lipidy a lipoproteiny	nežádoucí účinky	kontraindikace
Inegy*	ezetimib + simvastatin (10 mg + 10–40 mg)	LDL-Ch ↓ 46–56 % Tg ↓ 17–24 % HDL-Ch ↑ 9 %	viz statiny a ezetimib	viz statiny a ezetimib
Caduet	atorvastatin + amlodipin (10 mg + 5 mg)	LDL-Ch ↓ 37 % Tg ↓ 24 % HDL-Ch ↑ 4 %	viz statiny perimaleolární otoky	viz statiny aortální stenóza

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

ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality existuje pro statiny [6, 8–17, 28], a tato třída hypolipidemik by proto měla být u většiny osob zá-

kladem 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 % [6].

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.

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, ev. non HDL-Ch či apo B. Druh statinu je třeba volit mimo jiné podle výchozí hodnoty LDL-Ch a jeho dávku zvolit, ev. dále titrovat tak, aby bylo pokud možno dosaženo cílových hodnot LDL-Ch pro příslušnou skupinu osob (tab. 1). Není-li to možné, je vhodné dosáhnout alespoň 40% snížení hladiny LDL-Ch (u osob s velmi vysokým rizikem je vhodné snížení LDL-Ch o alespoň 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 hladinu 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 inhibitorem absorpce cholesterolu (ezetimib), ev. (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. Efekt 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 hladiny Tg vede ke snížení rizika KV příhod, a to i bez ovlivnění LDL-Ch [31]. 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 (ev. poměru TCh/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 [8,11].

Ke zvýšení nízké koncentrace HDL-Ch a ke snížení Tg je vhodná kombinace fibrátu (ev. kyseliny nikotinové, nebo ω -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, ojediněle až rabdomyolýzy při kombinaci se statiny. V současné době již gemfibrozil není na našem trhu dostupný. Ve studii FIELD [32], 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 v kombinaci s mikronizovaným fenofibrátem je kombinace bezpečná, účinnost této kombinace na klinické příhody ale zatím není známa. Pokud kombinovaná léčba statin s fibrátem 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 efektivitu 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 kombináční léčbu se statiny k aditivnímu ovlivnění HDL-Ch a Tg nejvhodnější, bohužel však stále není na našem trhu.

Ve studii HATS signifikantně snižovala kombinační terapie statinem s niacinem koronární příhody [33]. Další možností k ovlivnění Tg u kombinované hyperlipidemie je kombinace statinu s ω -3-mastnými 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 hladina apo B (u pacientů

s vysokými koncentracemi apo B je vhodné zahájit léčbu statiny). Většinou je však v těchto případech k dosažení cílové hodnoty non HDL-Ch (nebo apo B) a k dosažení optimálních hodnot Tg nutná kombinovaná léčba fibrátem se statinem. Vhodná by byla též kombinace statinu s kyselinou nikotinovou nebo s ω -3-mastnými kyselinami.

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

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 hladiny Tg. Alternativou by mohla být kyselina nikotinová nebo ω -3-mastné kyseliny. V pozadí těžké hypertriglyceridemie je ale většinou vysoká konzumace alkoholu na geneticky predisponovaném terénu a abstinence dokáže upravit tuto hypertriglyceridemii během několika dnů. Tuto toxonutriční etiologii DLP většinou potvrdí přítomnost makrocytózy v krevním obraze, vysoké hladiny GMT a CDT. Těžkou hypertriglyceridemii však také způsobuje dekompenzace diabetu, při níž je k úpravě DLP nutná v první řadě co nejlepší kompenzace diabetu.

Délka hypolipidemické léčby, kontroly při medikaci

Klinický efekt léčby hypolipidemiky se projevuje 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 dosavadní dávka hypolipidemik, pokud ji pacient dobře toleruje. Není vhodné dávku snižovat a nemají být dělány 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 nejpozději 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 (opakovaném odběrem potvrzeném) zvýšení CK na 5–10násobek normy a/nebo AST, ALT na 3násobek normy a/nebo jinak nevysvětlitelných svalových bolestech [34]. Menší vzestup CK, zvláště bez klinické symptomatologie, je prakticky vždy přechodný a většinou nemá žádnou souvislost s podáváním hypolipidemik. Frekvence závažné rhabdomyolýzy 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.

Hladinu krevních lipidů a lipoproteinů ovlivňuje i většina akutních a chronických onemocnění. Odběr krve na stanovení hladiny krevních lipidů má být proto proveden nejdříve za 3 týdny po lehčím onemocnění (tonzilitida, 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 hladina 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 (tab. 5)

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 zvážit nasazení farmakoterapie. Obvykle jsou zvažována následující vyšetření:

1. **Apolipoprotein B.** Apo B je ze všech běžně stanovených lipidových parametrů nej přesnějším 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 i v průběhu hypolipidemické léčby [18–20]. 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 (LDL₃), které jsou nejaterogennější. 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 toho-

Tab. 5. Některé častější příčiny sekundárních dyslipidemií.

endokrinní onemocnění	nedostatečně kompenzovaný diabetes mellitus těhotenství (fyziologická hyperlipoproteinemie) hypotyreóza, Cushingův syndrom
onemocnění ledvin	nefrotický syndrom chronické selhání ledvin (hemodialýza, peritoneální dialýza)
onemocnění jater	hepatocelulární poškození cholestáza
nutritivní vlivy	obezita alkoholizmus
vliv léků	kortikosteroidy imunosupresiva (cyklosporin A) thiazidová diuretika (ve vyšších dávkách), neselektivní beta-blokátory estrogeny, gestageny, androgeny

Tab. 6. Kritické hodnoty cholesterolu (mmol/l), svědčící pro diagnózu FH a FDB.

věk (roky)	pravděpodobná diagnóza hodnoty (mmol/l)		„jistá“ diagnóza hodnoty (mmol/l)
	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

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

to 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 antiaterogenních částic a má nejvyšší prediktivní sílu z hlediska rizika KVO před i během hypolipidemické léčby, jak ukázala řada prospektivních i intervenčních studií z nedávné doby [18,19,22]. 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

Tab. 7. Přehled vhodných a nevhodných potravin.

potravina	vhodné ke konzumaci	omezená konzumace	nevhodné ke konzumaci
tuky	rostlinné oleje: olivový, řepkový, ev. slunečnicový, měkké margariny	olej kukuřičný, sójový	kokosový olej, sádlo, máslo, slanina, lůj, přepálené oleje, tuhé margariny, majonézy
ryby	sladkovodní i mořské (vařené, grilované), rybí konzervy ve vlastní šťávě, v tomatě, v rostlinném oleji	smažené ryby	ryby v majonéze, jikry (kaviár)
maso	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, vnitřnosti, paštiky, uzeniny, konzervy, hamburgery, jitrnice, jelita
mléčné výrobky	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
vejce	vaječné bílky	1–2 vejce za týden (pro přípravu jiných jídel)	vaječné žloutky a pokrmy z nich
pečivo, obiloviny	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
těstoviny	bezvaječné	tvarohové a bramborové knedlíky	vaječné nudle a těstoviny
luštěniny	všechny bez omezení		
zelenina	čerstvá i mražená, brambory vařené		smažené hranolky, chipsy, smažená zelenina
ovoce	syrové, mražené	kompoty bez cukru, sušené ovoce	kandované ovoce, slazené kompoty
pochutiny, dezerty, sladkosti	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
polévky	netučné vývary, zeleninové polévky		polévky zahuštěné jíškou, smetanou, tučné polévky
ořechy	vlašské, lískové, sezamové, mandle	pistáciové, burské nesolené, kešu	kokos, solené ořechy
nápoje	čaje, neslazené minerálky, stolní vody, káva (překapávaná, instantní), šťávy z čerstvého ovoce, nealkoholické pivo	nízkokalorické nápoje, lehká vína 2–3 dl/den nebo 1 pivo/den, ovocné džusy	slazené nápoje, coca-cola, limonády, džusy s přídavkem cukru, čokoládové nápoje, alkohol nad 20 g/den (hlavně pivo, destiláty), turecká káva

Poznámky: S výjimkou ryb omezit konzumaci živočišných výrobků. – Živočišné tuky nahradit rostlinnými oleji. – 5krát denně konzumovat zeleninu, ovoce. – Pít dostatek nealkoholických a neslazených nápojů. – Při nadváze snížit množství stravy. – Alkohol zvyšuje hladinu tuků v krvi, má také vysoký obsah kalorií.

je z velké části vysvětlitelné ostatními rizikovými faktory. Hladiny hs-CRP jsou velmi silně asociovány s abdominální obezitou a přítomností metabolického syndromu. Za vysoké riziko jsou považovány hodnoty hs-CRP 3 až 10 mg/l, za nízké riziko hodnoty < 1 mg/l [35]. 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 však velmi obtížné individuální zhodnocení tohoto parametru, který může být zvýšen z celé řady jiných příčin. Jeho možný přínos snižuje (z klinického i ekonomického hle-

diska) nutnost opakovaného stanovení (nejméně 2–3krát s odstupem několika týdnů mezi jednotlivými stanoveními) a dále nutnost pečlivého vyloučení všech příčin, které mohou vyvolat jeho byť i mírný vzestup (zánět – i chronický a subklinický, trauma atd). Teprve opakovaně potvrzená 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 zvážit 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 hladina je z 90 % geneticky determinována a jeho aterogenita je potencována přítomností dalších rizikových faktorů [36]. Zvýšená hodnota zvyšuje riziko vzniku trombu na aterosklerotickém plátu. Hodnoty lipoproteinu(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 laboratořích 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 lipoproteinu(a) > 0,3 g/l. U osob s vysokou hladinou Lp(a) je proto třeba zvážit nižší cílovou hodnotu LDL-Ch a/nebo dřívější zahájení farmakoterapie, než by odpovídalo výši kardiovaskulárního rizika dle tabulek SCORE. Hladinu Lp(a) nelze ovlivnit běžnými hypolipidemiky (s výjimkou kyseliny nikotinové, ta ale stále není na našem trhu).

4. Homocystein. Mírně zvýšená hladina homocysteinu (u dospělých většinou > 15 μmol/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 zestupu rizika KV onemocnění [37]. 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 lipoproteinu(a) – např. u nemocného s manifestním KVO, který nemá přítomny 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)

Obě 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 hladinou 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 tab. 6. Protože je u těchto nemocných nefarmakologická léčba 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-aferézu v kombinaci s intenzivní medikamentózní léčbou. Nemocní s FH a FDB je nutné vyhle-

dávat 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 autozomálně 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 pod záložkou MEDPED.

Příloha 5

Přehled vhodných a nevhodných potravin (tab. 7)

Literatura

1. Cífková R, Býma S, Česka R et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Vnitř Lék 2005; 51: 1021–1036.
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: 1490–1500.
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: 213–219.
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: 351–364.
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: 1267–1278.
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 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383–1389.
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. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
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. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
11. Collins R, Armitage J, Parish S et al. (Heart Protection Study Collaborative Group). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
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: 685–696.
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. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
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: 1071–1080.
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: 1149–1158.
16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
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(13):1556–1565.
18. Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–2033.
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: 247–258.
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: 2486–2497.
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: 937–952.
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. *N 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: 1761–1791.
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. *Amer J Cardiol* 2006; 98(Suppl): 2H–15H.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey CN et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
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: 438–445.
29. Králíková E, Býma S, Cífková R et al. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Čas Lék Čes* 2005; 144: 327–333.
30. Grundy SM. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; 31: 1149–1172.
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. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
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: 1849–1861.
33. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
34. Pasternak RC, Smith SC jr, Bairey-Merz CN et al. 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: 567–572.
35. Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R 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: 1082–1085.
37. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578–1588.

prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc.
www.fnol.cz
e-mail: helena.vavřkova@fnol.cz

Doručeno do redakce: 12. 1. 2007