

Management dyslipidemií v definovaných skupinách pacientů

M. Vaclová, M. Vrablík, R. Češka

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Tento článek je zaměřen na odlišný přístup k managementu a léčbě dyslipidemie u různých skupin pacientů. Tyto skupiny jsou nejčastěji definovány komorbiditami, jako je akutní koronární syndrom, stabilní angina pectoris s plánovanou perkutánní koronární intervencí, systémová zánětlivá onemocnění, chronické onemocnění ledvin, diabetes, či pouze věkem. U osob s akutním koronárním syndromem se data ze studií i z metaanalýz shodují na vhodnosti rutinního, časného, intenzivního a dlouhodobého podávání statinové léčby. Doporučeno je použít vysoce účinné druhy statinů (atorvastatin nebo rosuvastatin) a zahájit léčbu nejpozději do 4. dne od začátku příhody. U pacientů, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci, byl prokázán pozitivní efekt vysoce dávkované léčby statinem u pacientů, kteří dosud statinovou léčbu nedostávali, u pacientů, kteří již statiny užívali a byla jim před výkonem dávka navýšena. Bylo prokázáno snížení výskytu periprocedurálního infarktu myokardu i komplikací vznikajících do 30 dnů od výkonu. Statiny jsou prokazatelně účinné při systémových zánětlivých onemocněních v redukcí aktivity onemocnění, redukcí počtu kardiovaskulárních (KV) příhod a KV úmrtí (zvláště v primární prevenci). Naopak ukončení statinové léčby vede k vzestupu počtu infarktů myokardu a vzestupu úmrtnosti. U dospělé populace s chronickým renálním onemocněním je klesající glomerulární filtrace spojena se stoupajícím KV rizikem, nezávislým na ostatních rizikových faktorech. Ve stadiu 3 a 4 je úmrtnost na KV onemocnění 2x, resp. 3x vyšší než u zdravé populace. Pacienti s chronickým renálním onemocněním ve stadiu 3 jsou ve vysokém riziku KV onemocnění a pacienti ve stadiu 4 a 5 dokonce v riziku KV onemocnění velmi vysokém. HIV pozitivní pacienti mají vyšší riziko KV onemocnění než pacienti bez infekce HIV, některá antiretrovirotika zvyšují toto riziko více než 2x. Antiretrovirotika mohou akcelarovat rozvoj ischemické choroby srdeční zvláště u mladých mužů, kuřáků s dyslipidemií. Odchytky lipidového metabolismu jsou u pacientů po orgánové transplantaci běžné a způsobují jak rozvoj arteriální vaskulopatie po transplantaci, tak i akceleraci aterosklerózy. Imunosupresivní léčba má významný negativní dopad na lipidový metabolismus. Efekt léčby statiny u starších pacientů v sekundární prevenci byl v různých studiích různý a výsledky nejsou konzistentní.

Klíčová slova

dyslipidemie – akutní koronární syndrom – perkutánní koronární intervence – autoimunitní onemocnění – chronické onemocnění ledvin – diabetes – stáří

Management of dyslipidaemias in specific patient groups

Abstract

This article focuses on different approaches to the management of dyslipidaemia in selected patient groups. These groups are defined by comorbidities (e.g. acute coronary syndrome, elective coronary intervention, systemic inflammatory diseases, chronic kidney disease, diabetes) or by age and gender. In post-ACS patients, individual studies as well as their meta-analyses support routine, early, intensive and long-term use of statin therapy. Highly effective statins (atorvastatin, rosuvastatin) should be used and the therapy should be initiated no later than 4 days after the event. In patients undergoing percutaneous coronary intervention, high-intensity statin therapy has been shown to be beneficial both in statin-naive patients and in statin users who had the dose up titrated prior to the procedure. Statins reduce the risk of periprocedural myocardial infarction as well as complications during the following 30-day period. Statins reduce the activity of systemic inflammatory diseases and the risk of CVD morbidity and mortality in these patients (particularly in primary prevention). On the contrary, statin cessation leads to increased CVD mortality and morbidity. Declining glomerular filtration associates with increasing cardiovascular risk independently on other risk factors. CKD 3 and 4 lead to a 2- and 3-fold increase of CV mortality, respectively. Thus, patients with CKD 3 are classified as high and those with CKD 4 and 5 as very high risk patients. HIV positive patients have an increased CVD risk compared to HIV negative population. Some antiretroviral drugs more than double the risk. Antiretrovirals can accelerate the development of coronary artery disease particularly in young male smokers with dyslipidaemia. Lipid metabolism disorders in post-transplant patients lead to arterial vasculopathy and atherosclerosis progression. Immunosuppressive treatment has a significant negative impact on lipid metabolism. Lipid lowering efficacy in the elderly in secondary prevention differed according to study and the results are often inconsistent.

Keywords

dyslipidaemia – acute coronary syndrome – percutaneous coronary intervention – autoimmune diseases – chronic kidney disease – diabetics – the elderly

Úvod

Dyslipidemie (DLP) je obecný název pro skupinu metabolických onemocnění charakterizovaných poruchou lipidového spektra. Může

se projevit jak vysokými hladinami celkového a LDL cholesterolu (LDL-c), tak i poklesem hladiny HDL cholesterolu (HDL-c) či zvýšením hladiny triglyceridů. Toto onemocnění se vy-

skytuje velmi často kvůli kombinaci našeho ne vždy vhodného životního stylu s faktory genetickými. Podle epidemiologického šetření trpí v ČR DLP zhruba 80 % dospělé popu-

lace [1]. K velkému záchytu dochází mimo jiné i díky dobře fungujícímu systému preventivních prohlídek v režii praktických lékařů. Další skupinu diagnostikovaných pacientů s DLP tvoří pacienti s jinými onemocněními, kteří jsou velmi často v péči specialistů. V rámci pravidelných laboratorních kontrol se dnes často diagnostikují právě i poruchy lipidogramu. Pacienti s různými komorbiditami vyžadují upravený přístup k léčbě DLP. Přestože bychom ke každému pacientovi měli přistupovat zcela individuálně a posuzovat dohromady všechna jeho onemocnění a užívání farmakoterapii, lze vymezit skupiny pacientů se specifickým přístupem k jejich onemocnění. Podrobně se tomuto tématu věnují také doporučení ESC/EAS pro management DLP z roku 2016 [2]. Rozbíranými skupinami jsou např. pacienti podstupující plánovanou perkutánní koronární intervenci, pacienti s akutním koronárním syndromem, se systémovými zánětlivými onemocněními, s chronickým onemocněním ledvin, diabetem či pacienti vysokého věku. Na tyto skupiny a přístup k jejich DLP je zaměřen tento článek.

DLP a akutní koronární syndrom

Pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) je stále velké množství a vyžadují intenzivní a hlavně včasná a rychlá opatření. Data ze studií i z metaanalýz se shodují na vhodnosti rutinního, časného, intenzivního a dlouhodobého podávání statinové léčby [3–5]. Doporučeno je použít vysoce účinné druhy statinů (atorvastatin nebo rosuvastatin) a zahájit léčbu nejpozději do 4. dne od začátku příhody. Cílem je dosáhnout hladiny LDL-c < 1,8 mmol/l nebo, pokud to není možné, nejméně 50% redukce vstupní hladiny LDL-c. Statiny s nižší účinností se užívají pouze při kontraindikaci vysoce účinných statinů (např. při vysokém riziku nežádoucích účinků či potenciální interakci s již zavedenou medikací). Velmi slibně se jeví léčba inhibitory PCSK9 u pacientů s AKS [6,7], na definitivní výsledky všech studií však musíme ještě počkat. Kontrola hladin lipidového spektra by po AKS měla být provedena přibližně v rozmezí 4–6 týdnů a měl by být zhodnocen nejen efekt léčby, ale i její bezpečnost.

DLP a pacienti s plánovanou perkutánní koronární intervencí

Metaanalýza 13 randomizovaných studií, které celkem zahrnovaly 3 341 pacientů, prokázala pozitivní efekt vysoce dávkované léčby statinem u pacientů, kteří dosud statinovou léčbu

nedostávali, stejně jako u pacientů, kteří již statiny užívali a léčba jim byla zintenzivněna před výkonem. Bylo prokázáno snížení výskytu periprocedurálního infarktu myokardu i komplikací vznikajících do 30 dní od výkonu [8–10]. Statinová léčba předcházející koronární perkutánní intervenci může také snížit riziko poškození ledvin po výkonu [11].

DLP a autoimunitní systémová onemocnění

Autoimunitní onemocnění jsou provázána urychlením progresu aterosklerózy a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem proti obecné populaci [12–14]. Jedná se např. o onemocnění revmatoidní artritidou, systémovým lupusem, psoriázou, antifosfolipidovým syndromem atd. Tato onemocnění charakterizuje endotelová dysfunkce a zánět ve stěně cévy. Statiny jsou účinné pro redukci aktivity onemocnění, redukci počtu KV příhod a KV úmrtí (zvláště v primární prevenci). Naopak ukončení statinové léčby vede k vzestupu počtu infarktů myokardu a vzestupu úmrtnosti [15]. Přesto přítomnost autoimunitního onemocnění prostá ostatních rizikových faktorů KV onemocnění není indikací k zahájení statinové léčby. Pacienti s autoimunitním systémovým onemocněním nemají stanovenou specifickou cílovou hladinu LDL-c.

DLP a chronické onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) je definováno jako abnormality ve struktuře nebo funkci ledvin přítomné více než 3 měsíce. Může být klasifikováno na základě glomerulární filtrace do pěti kategorií [16]. U dospělé populace je klesající glomerulární filtrace spojena se stoupajícím KV rizikem, nezávislým na ostatních rizikových faktorech [17]. Ve stadiu 3 a 4 je úmrtnost na KV onemocnění 2x, resp. 3x vyšší než u zdravé populace [18]. Pacienti s CKD ve stadiu 3 jsou ve vysokém riziku KV onemocnění a pacienti ve stadiu 4 a 5 pak v riziku velmi vysokém (z tohoto důvodu není doporučeno využití výpočtu KV rizika).

Z metaanalýz 50 studií zahrnujících přes 45 000 účastníků vyplývá výhoda užití statinu v léčbě pacientů v primární prevenci KV onemocnění s CKD [19]. Statiny snižují počet úmrtí na KV příhodu o 20 %. U pacientů s CKD bez nutnosti dialýzy snižuje statinová léčba všechny příčiny mortality dohromady o 34 %. U pacientů léčených dialýzou stati-

nová léčba nesnižuje mortalitu, ale KV morbiditu (AURORA, studie 4D). U pacientů po transplantaci ledviny bylo prokázáno snížení KV příhod při léčbě statiny.

U pacientů s CKD je vhodné preferovat atorvastatin, který nemá omezení u žádného stupně CKD na rozdíl od rosuvastatinu, který je v dávce 40 mg kontraindikován u pacientů se středně závažným poškozením ledvin. U pacientů s těžkým poškozením ledvin je podávání rosuvastatinu kontraindikováno pro všechny dávky [20].

DLP u pacientů s infekcí HIV

Pacienti – nositelé HIV (human immunodeficiency virus) mají typicky nízké hladiny celkového, LDL-c a HDL-c cholesterolu a zvýšenou hladinu triglyceridů [21,22]. Léčba antiretrovirotiky a vysoce aktivními antiretrovirotiky způsobuje zvýšení hladin celkového a LDL-c (zvláště malých denzních LDL částic) a triglyceridů oproti hladinám HDL-c, které zůstávají nízké. Ovlivnění hladin lipidů se liší mezi skupinami antiretrovirotik i mezi jednotlivými preparáty. Tyto léky také způsobují redistribuci tělesného tuku, což zvyšuje KV riziko těchto pacientů. HIV pozitivní pacienti mají vyšší riziko KV onemocnění než pacienti bez infekce HIV, některá antiretrovirotika (obzvláště starší inhibitory proteáz) zvyšují toto riziko více než 2x [22–24]. Antiretrovirotika mohou akcelarovat rozvoj ischemické choroby srdeční zvláště u mladých mužů, kuřáků s DLP. Mezi preferované statiny patří atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin a rosuvastatin. Kombinace simvastatinu nebo lovastatinu s inhibitory proteáz není doporučována. Při intoleranci statinů lze použít ezetimib. V případě potřeby je možno indikovat fibráty. Sekvestranty žlučových kyselin nejsou doporučovány, protože zvyšují triglyceridy a není znám jejich vliv na vstřebávání antiretrovirotik. Neexistují žádné informace, jak statiny, ezetimib nebo fibráty ovlivňují riziko KV příhod při DLP u HIV pozitivních pacientů.

DLP u pacientů po transplantaci

Odchytky lipidového metabolismu jsou u pacientů po orgánové transplantaci běžné a způsobují jak rozvoj arteriální vaskulopatie po transplantaci, tak i akceleraci aterosklerózy. Imunosupresivní léčba má významný negativní dopad na lipidový metabolismus. Léčba glukokortikoidy způsobuje zvýšení hmotnosti a progresi inzulinové rezistence. Ta zvyšuje celkový cholesterol, VLDL-c a tri-

glyceridy. Inhibitory kalcineurinu zvyšují aktivitu jaterní lipázy a snižují aktivitu lipoproteinové lipázy a váží se na LDL receptory. Z toho vyplývá snížené odbourávání aterogenních lipoproteinů. Horší dopad na lipidový profil má cyklosporin než takrolimus. Statiny mají potenciál zlepšit výsledky transplantací srdce a ledvin [25,26]. Je nutné zvažovat potenciální lékové interakce, především s cyklosporinem, který se metabolizuje cestou CYP3A4 a může zvyšovat hladiny statinů v krvi, a tím i riziko vzniku myopatie. Fluvastatin, pravastatin, pitavastatin a rosuvastatin mají menší potenciál pro lékové interakce. Statiny jsou dle doporučení léky první volby ze skupiny hypolipidemik u pacientů po transplantaci. Začínat bychom měli nízkou dávkou pravastatinu nebo fluvastatinu v kombinaci s cyklosporinem. U pacientů, kteří nemohou užívat statiny, je možno použít ezetimib.

DLP u pacientů vysokého věku

Pod pojmem vysoký věk většinou rozumíme stáří jedince vyšší než 80 let. Je to skupina, která se běžně nevyskytuje v klinických studiích s novými léky, dokonce velmi často bývá věk nad 80 let přímo vyřazovacím kritériem. Z toho přímo plyne, že u velké většiny běžně užívaných léků nemáme data medicíny založené na důkazech získaná konkrétně pro tuto populaci. Přesto se tento problém jeví stále aktuálnějším, jelikož v populaci počet jedinců v této věkové skupině neustále narůstá. Dochází k tomu z několika důvodů. Jedním z nich je mnohem lepší zdravotní péče a celkově zdravější životní styl populace. Přesto 80 % lidí nad 65 let umírá na KV onemocnění. Naopak nejsou vzácností pacienti s opakovanými infarkty myokardu ve věku nad 85 let [27]. Věnovat pozornost populaci starých lidí je velmi důležité, protože je to populace početná a s častým výskytem jak KV onemocnění, tak i DLP.

Primární prevence

Posouzení užívání rosuvastatinu v prevenci ve studii JUPITER u lidí ve věku pod a nad 70 let ukázalo velmi podobnou redukci relativního rizika pro složený KV cílový parametr u obou těchto skupin [28]. Přesto je oblast managementu DLP u seniorů bez anamnézy KV příhodou předmětem debat a ani doporučené postupy nezaujímají jednoznačné stanovisko – dočteme se, že je třeba postupovat individuálně, již zahájenou farmakoterapii hypolipidemiky nepřerušovat, ale při její iniciaci

zvažovat všechny další charakteristiky pacienta (komorbidity, biologický věk, parametry křehkosti aj).

Sekundární prevence

Prospektivní studie s pravastatinem (PROSPER) u pacientů mezi 70 a 82 lety s KV onemocněním nebo ve vysokém KV riziku prokázala snížení relativního rizika ischemické choroby srdeční o 15 % ve skupině užívající denně 40 mg pravastatinu oproti placebo [29]. Tento pozitivní výsledek se netýkal snížení relativního rizika iktů. Ve skandinávské simvastatinové studii 4S prokázali pacienti ve věku nad 65 let stejné snížení relativního rizika jako mladí pacienti [30].

Závěr

DLP je velmi běžné onemocnění vyskytující se u převážné části populace v dospělém věku. Z tohoto důvodu se s ní setkávají lékaři mnoha různých odborností a musí řešit své pacienty s nejrůznějšími komorbiditami. Náš přístup ke každému pacientovi musí být především individuální, avšak přesto se můžeme alespoň částečně v problému orientovat dle doporučení pro jednotlivé skupiny pacientů. V tomto článku jsme se pokusili rozebrat alespoň některé z nich, vzhledem k rozsahu tématu musí být jejich výčet stručný, přestože podobných skupin pacientů lze definovat jistě více.

Literatura

1. Cífková R, Skodová Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis* 2010; 211(2): 676–681. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.007.
2. Catapano L, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711–1718.
4. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292(11): 1307–1316.
5. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients

with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(8): 1405–1410. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.077.

6. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500–1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
8. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(6): 558–565. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.028.
9. Patti G, Cannon CP, Murphy SA et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2001; 123(15): 1622–1632. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451.
10. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(23): 2157–2163. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.005.
11. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H et al. Statins and contrast induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med* 2014; 127(10): 987–1000. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.011.
12. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibanez D et al. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36(11): 2454–2461. doi: 10.3899/jrheum.090011.
13. Ogdie A, Yu Y, Haynes K et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2): 326–332. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
14. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
15. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz H et al. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 1020–1024. doi: 10.1136/ard.2010.142455.
16. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron* 2015; 131(4): 221–226. doi: 10.1159/000441425.
17. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382(9889): 339–352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
18. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731): 2073–2081. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

19. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
20. Souhrn údajů o přípravku. Rosuvastatin Mylan 10 mg. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC34067.pdf>
21. Riddler SA, Smit E, Cole SR et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289: 2978–2982. doi: 10.1001/jama.289.22.2978.
22. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 1373–1381.
23. Islam FM, Wu J, Jansson J et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012; 13(8): 453–468. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x.
24. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8(3): e59551. doi: 10.1371/journal.pone.0059551.
25. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333(10): 621–627. doi: 10.1056/NEJM199509073331003.
26. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD005019. doi: 10.1002/14651858.CD005019.pub3.
27. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012; 33(5): 562–563. doi: 10.1093/eurheartj/ehr364.
28. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113(6): 791–798. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.105.54.8206.
29. Berry JD, Dyer A, Cai X et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 321–329. doi: 10.1056/NEJMoa1012848.
30. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152(8): 488–496. W174. doi: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005.

Doručeno do redakce: 9. 8. 2017

Přijato po recenzi: 21. 8. 2017

MUDr. Martina Vaclová, Ph.D.

www.vfn.cz

vaclova.martina@seznam.cz

www.csgh.info