

Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016

Opinion of the Committee of the Czech Society for Atherosclerosis on the ESC/EAS Recommendations for Dyslipidemia Diagnostics and Treatment 2016

Michal Vrablík¹, Jan Piřha², Vladimír Bláha³, Renata Cífková⁴, Tomáš Freiburger⁵, Pavel Kraml⁶, Hana Rosolová⁷, Vladimír Soška⁸, Tomáš Štulc¹, Zuzana Urbanová⁹, Helena Vaverková¹⁰

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

² Interní klinika, FN Motol, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha

³ III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴ Centrum kardiiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

⁵ Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

⁶ II. Interní klinika FN KV v Praze

⁷ II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

⁸ Oddělení klinické biochemie, ICRC a II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁹ Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

¹⁰ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

✉ doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. | vrablikm@seznam.cz | www.vfn.cz

Klíčové slová/Klíčová slova

doporučením ESC/EAS
management dyslipidemií
stanovisko ČSAT

Key words

guidelines ESC/EAS
management of dyslipidemias
statement of the Czech Society
for Atherosclerosis

Doručené do redakcie/

Doručeno do redakce/Received
18. 9. 2017

Abstrakt

Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) vypracoval stanovisko k novým doporučením ESC/EAS pro management dyslipidemií, která byla zveřejněna v roce 2016. Toto stanovisko představuje souhrn nejdůležitějších a významných změn, které uvedený dokument odlišují od předcházejících guidelines EAS/ESC z roku 2011 a od Stanoviska ČSAT k těmto doporučeným postupům publikovaného v roce 2013. Stanovisko ČSAT komentuje vybraná doporučení, která jsou podle názoru výboru ČSAT nejdůležitější pro klinickou praxi, případně doporučení kontroverznější povahy. Výbor ČSAT považuje doporučení ESC/EAS 2016 pro management dyslipidemií za vhodná i pro zdravotní péči v České republice.

Abstract

The Committee of the Czech Society for Atherosclerosis (CSAT) has drawn up an opinion on the ESC/EAS new recommendations for the management of dyslipidemias published in 2016. This opinion presents the summary of the major changes incorporated into the aforementioned document, as distinct from the preceding EAS/ESC guidelines of 2011 and from the CSAT comments on these recommended practices which were published in 2013. Opinion CSAT comments on the selected recommendations which, in the opinion of the CSAT Committee, are essential to clinical practice, or possibly those of a more disputable nature. The CSAT Committee considers the 2016 ESC/EAS recommendations for the management of dyslipidemias appropriate also for health care in the Czech Republic.

Úvod

V srpnu 2016 byla publikována nová verze doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií autorů zastupujících Evropskou kardiologickou společnost (ESC) a Evropskou společnost pro aterosklerózu (EAS) [1]. Jedná se o komplexní a rozsáhlý materiál, pozměněný pouze v některých bodech oproti předchozí verzi, a to na základě nových poznatků v této oblasti.

Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) zpracoval následující stanovisko jako souhrn nejdůležitějších a významných změn, které uvedený dokument odlišují od předcházejících guidelines EAS/ESC z roku 2011 a od Stanoviska ČSAT k těmto doporučeným postupům publikovaného v roce 2013 [2]. Výbor ČSAT považuje doporučení ESC/EAS 2016 pro management dyslipidemií za vhodná i pro zdravotní péči v České republice.

Stanovisko ČSAT komentuje vybraná doporučení, která jsou dle našeho názoru nejdůležitější pro klinickou praxi, případně doporučení kontroverznější povahy. Stanovisko jistě nenahrazuje komentovaná doporučení a zájemcům o detailní znění si dovolíme doporučit původní a kompletní text.

Při srovnání současného a předchozího stanoviska ČSAT z roku 2013 zůstávají obecná pravidla hodnocení důkazů pro doporučení jednotlivých intervencí i použité formule, které z nich vyplývají: je doporučeno, má být zváženo, může být za určitých okolností zváženo, není doporučeno. Toto současné Stanovisko především komentuje důležité změny včetně přehledného tabulkového shrnutí novinek.

Stanovení kardiovaskulárního rizika

Nová doporučení zpřesňují hodnocení stavů spojených s velmi vysokým cévním rizikem na základě zobrazovacích metod. Doporučení explicitně uvádějí, že za ekvivalent velmi vysokého rizika považujeme jednoznačný nález aterosklerotického plátu v koronárních či karotických tepnách, a nikoli prosté rozšíření tloušťky intimomediálního komplexu. Nemocní s diabetem 2. typu bez dalších rizikových faktorů jsou klasifikováni jako vysoce

riziková, zatímco mladí diabetici 1. typu bez známek orgánového postižení mohou mít riziko středně zvýšené nebo dokonce nízké. Diabetici s orgánovým poškozením nebo s dalším hlavním rizikovým faktorem (kouření, významná hypercholesterolemie nebo arteriální hypertenze) zůstávají nadále v kategorii velmi vysokého rizika.

Doporučení jednoznačně uvádějí, že osoby s celkovým cholesterolem (T-C) > 8 mmol/l nebo zvýšením krevního tlaku (TK) > 180/110 mm Hg patří do kategorie vysokého kardiovaskulárního (KV) rizika i v případě, že nemají žádný další rizikový faktor.

Mezi faktory zvyšující vypočtené KV-riziko se nově dostává zejména fibrilace síní, hypertrofie levé komory srdeční, infekce virem HIV a léčba této infekce a závažné psychiatrické komorbidity [1, [rámeček 5 originálního dokumentu](#)].

Kontroverzí částí nových doporučení je role HDL-cholesterolu (HDL-C) při určování KV-rizika, která přes současné poznatky nebyla v poslední verzi přehodnocena. Zatímco lze souhlasit s faktem, že nízký HDL-C významně zvyšuje KV-riziko, protektivní roli vysokého HDL-C (> 1,8 mmol/l) nepodporují nálezy z posledních epidemiologických, genetických ani intervenčních studií. Proto autoři tohoto Stanoviska doporučují nadále používat verzi tabulky SCORE s poměrem celkového a HDL-C konstruované pro českou populaci, a nikoli tabulky z evropských doporučení [1, [tabulka 7 originálního dokumentu](#)].

Ostatní zásady posuzování KV-rizika se nemění ani nejsou považovány za kontroverzní. Dále tedy u asymptomatických osob hodnotíme 10leté riziko fatální KV-příhody pomocí tabulek SCORE, u mladších osob se doporučuje tabulka relativního rizika. V českých podmínkách využíváme národně specifické tabulky konstruované na základě epidemiologických dat z národních sledování. Kategorizace osob do 4 základních rizikových kategorií také zůstává beze změny ([tab. 1](#)).

Laboratorní vyšetření lipidů a lipoproteinů

Nově doporučení konstatují, že zvýšení hladiny **triglyceridů** je spojeno s nárůstem KV-rizika a vyšetření triglyceridemie je indikováno k jeho kvalitnějšímu posouzení. Tento postup zdůvodňují nálezy posledních epidemiologických, genetických a intervenčních studií.

S tím souvisí **výpočet non-HDL-cholesterolu** (non-HDL-C) a **stanovení koncentrace apolipoproteinu B** (apoB). Tyto parametry uvádějí nová evropská doporučení jako velice vhodné právě u osob s hypertriglyceridemií. Kumulace důkazů o významu cholesterolu neseného zejména tzv. remnantními lipoproteiny pro rozvoj aterosklerózy, jehož koncentrace reflektují parametry non-HDL-C a apoB přesněji než ostatní hodnoty, je jistě dostatečná pro zařazení hodnocení těchto charakteristik lipidogramu do klinické praxe. Považujeme ale za vhodné doplnit skutečnosti, že markerem zvýšeného KV-rizika jsou hladiny triglyceridů zvýšené přibližně na hodnotu 10 mmol/l; koncentrace > 10 mmol/l zvyšují riziko akutní pankreatitidy, nikoliv

Tab. 1. Změny kategorizace KV-rizika

KATEGORIE KV-RIZIKA	CHARAKTERISTIKA NEMOCNÉHO
velmi vysoké riziko	nemocní s přítomností aterosklerotických plátů dokumentovanou zobrazovacími metodám <i>Rozšíření šíře komplexu intima-médie není považováno za průkaz subklinické aterosklerózy</i>
vysoké riziko	významné izolované zvýšení jednoho rizikového faktoru: T-C > 8 mmol/l TK > 180/110 mm Hg nemocní s diabetem 2. typu bez dalších rizikových faktorů
středně zvýšené riziko	mladí pacienti s diabetem 1. typu

riziko kardiovaskulární. Doporučené postupy také zmiňují poměr koncentrací apolipoproteinu B/apolipoproteinu A1 nebo poměr non-HDL-cholesterolu/HDL-cholesterolu jako možné ukazatele rovnováhy mezi aterogenními a antiaterogenními lipoproteiny. Zatím pro jejich použití ale existuje méně důkazů, a proto se autoři Stanoviska domnívají, že uvedené poměry své místo v běžné praxi nemají.

Neuzavřeným tématem guidelines EAS/ESC zůstává přínos vyšetření lipidového spektra bez předchozího lačnění. Těto otázky se však věnuje samostatný konsenzus evropských expertů, na který reagovali zástupci České společnosti pro aterosklerózu a České společnosti klinické biochemie společným dokumentem [3]. Na základě současných znalostí se domníváme, že pro klinickou praxi není vhodné zavádět vyšetření lipidů a lipoproteinů bez předchozího lačnění.

Obecná doporučení o vhodnosti vyšetřování lipidogramu zůstávají nezměněna. Pro určení míry KV-rizika pomocí SCORE zůstává hlavním parametrem hodnoty celkového cholesterolu.

LDL-cholesterol je nadále hlavním léčebným cílem, determinantem rizikosti i screeningovým parametrem. Zejména nízký HDL-cholesterol dále modifikuje riziko a má být vyšetřena v rámci screeningu i před zahájením léčby.

Také doporučení pro stanovení koncentrací lipoproteinu(a) – Lp(a) ponechávají nová guidelines beze změn (nemocní s pozitivní rodinnou anamnézou předčasného kardiovaskulárního onemocnění (KVO), s anamnézou zvýšení Lp(a) u pokrevních příbuzných, u pacientů s familiární hypercholesterolemií, u osob s rekurentními KV-příhodami při optimální léčbě a u osob se středně zvýšeným rizikem – SCORE 5–10 %) V souhlase s evropskými doporučeními považujeme za účelné uvádět koncentrace Lp(a) místo starších jednotek mg/dl, eventuálně g/l v jednotkách nových nmol/l. (tab. 2).

Cílové hodnoty lipidů a lipoproteinů

Základním léčebným cílem zůstává i v poslední verzi doporučených postupů úprava LDL-cholesterolu (LDL-C).

Hlavní změnu představují nové doporučené cílové hodnoty u osob ve velmi vysokém riziku. Ty mají nadále dosahovat koncentrace LDL-C < 1,8 mmol/l. U osob v této kategorii rizika s hodnotami LDL-C před léčbou v rozmezí 1,8–3,6 mmol/l se nově doporučuje snížení LDL-C o 50 %.

Tab. 2. Změny v doporučení pro vyšetření sérových lipidů a lipoproteinů

VMYŠETŘENÍ	DOPORUČENÍ
hladina triglyceridů nalačno	má být vyšetřena ke stanovení rizika i pro volbu léčebné strategie
výpočet non-HDL-C	má být proveden u osob s hypertriglyceridemií > 2,0 mmol/l
stanovení koncentrací lipidů a lipoproteinů ve vzorcích krve odebraných bez předchozího lačnění	nepovažujeme aktuálně v našich podmínkách za vhodné

Prakticky to znamená, že tito nemocní mají být léčeni k hodnotám LDL-C v rozmezí 0,9–1,8 mmol/l. U osob s vysokým rizikem je základní cílovou hodnotou dosažení LDL-C < 2,6 mmol/l; u osob s hodnotou LDL-C před léčbou 2,6–5,2 mmol/l usilujeme také o minimálně 50% snížení, tedy dosažení LDL-C v rozmezí 1,3–2,6 mmol/l. Toto další snížení cílových hodnot zohledňuje skutečnost, že všechny dosavadní intervenční studie zaměřené na snižování LDL-C, ukázaly přímý vztah mezi dosaženým LDL-C a poklesem cévního rizika bez ohledu na vstupní koncentraci LDL-C (tedy princip „čím níže, tím lépe“).

Další léčebné cíle se proti předchozím doporučením neliší. V kategoriích středně a níže rizikových osob zůstává doporučení pro LDL-C na hladině < 3,0 mmol/l. Sekundárním cílem, zejména u osob s hypertriglyceridemií, je cílová hodnota non-HDL-cholesterolu vyšší o 0,8 mmol/l, než je doporučená cílová hodnota pro LDL-C v dané rizikové kategorii. Podobně používáme i sledování hodnoty apoB, jehož koncentrace u velmi vysoce rizikových osob má být snížena < 0,8 g/l, v kategorii vysokého rizika < 1,0 g/l. Hladiny triglyceridů > 1,7 mmol/l a koncentrace HDL-C < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen jsou sice dále považovány za důležité modulatory rizika, ne však za léčebné cíle. Oba tyto parametry uspokojivě zohledňuje cílová hodnota pro non-HDL-C (tab. 3).

Změny životního stylu v léčbě dyslipoproteinemií (nefarmakologická opatření)

V oddíle komentovaných doporučených postupů ESC/EAS věnovaném režimových opatření v léčbě dyslipoproteinemií (DLP) nedošlo k zásadním změnám oproti předchozí verzi. Nefarmakologická opatření nadále představují základ léčby dyslipidemie i intervence KV-rizika.

Hlavní zásady se opět nemění. Optimalizace tělesné hmotnosti, nekuřáctví, dostatečná pohybová aktivita jsou stále nejdůležitějšími požadavky. Doporučení ke změně diety mají vycházet z regionálních zvyklostí. Za nejdůležitější z hlediska ovlivnění DLP autoři doporučených postupů považují nadále eliminaci konzumace transmastných kyselin a snížení podílů nasycených tuků na méně než 7 % celkového energetického příjmu a jejich nahrazení nenasycenými.

Tab. 3. Změny cílových hodnot LDL-C

OSOBY V KV-RIZIKU	CÍLOVÉ HODNOTY LÉČBY
velmi vysokém osoby s LDL-cholesterolemií před léčbou v rozmezí 1,8–3,6 mmol/l	snížit LDL-C na hodnotu < 1,8 mmol/l léčebným cílem 50% pokles, tj. dosažení koncentrací LDL-C v rozmezí 0,9–1,8 mmol/l
vysokém osoby s hodnotou LDL-C před léčbou v rozmezí 2,6–5,2 mmol/l	snížit LDL-C na hodnotu < 2,6 mmol/l léčebným cílem 50% pokles, tj. dosažení koncentrací LDL-C v rozmezí 1,3–2,6 mmol/l

nými tuky. Pro snížení triglyceridů je rozhodující redukce nadměrné tělesné hmotnosti a konzumace alkoholu, pro zvýšení HDL-cholesterolu eliminace trans-mastných kyselin a zvýšení fyzické aktivity. Odlišnost od předchozí verze představuje snížení horního limitu „povolené“ konzumace alkoholu u žen na 10 g denně a u mužů na 20 g denně. Tato změna vychází z posledních výzkumů, které naznačily, že abstinence od alkoholu je spojena s nejnižší morbiditou i mortalitou včetně kardiovaskulární. Komentovaná doporučení ESC/EAS z roku 2016 rozebírají i otázku tzv. funkčních potravin se zvláštním vlivem na hladiny krevních lipoproteinů a možným příznivým efektem na KV-riziko (např. polikosanol – směs vyšších alifatických alkoholů, rostlinné steroly, omega-3-mastné kyseliny, berberin – izochinolinový alkaloid izolovaný z dřevnatého dřeva, extrakt z červené fermentované rýže a další). Uvedené funkční potraviny hladiny sérových lipoproteinů ovlivňují, ale chybí jednoznačné důkazy o jejich působení na míru KV-rizika.

Farmakoterapie dyslipoproteinemií

Hlavní farmakoterapeutické postupy v léčbě DLP se nemění.

Statiny

Statiny nadále představují léčbu volby u osob se zvýšeným KV-rizikem a zvýšenou koncentrací LDL-C či dalších aterogenních lipoproteinů. Doporučené postupy zdůrazňují nutnost individualizace léčby, titrace dávky k dosažení léčebných cílů a vhodnost kombinace, není-li možné maximální tolerovanou dávkou statinu cílových hodnot dosáhnout. Velká pozornost je věnována nežádoucím účinkům, zejména svalovým, a vlivu statinů na glukózovou homeostázu. Management se statiny asociované myopatie podrobně rozebírá konsenzus odborníků ČSAT a Slovenské asociácie aterosklerózy publikovaný v roce 2016, na který odkazujeme [4]. Léčba statiny může vést k malému vzestupu glykemie, ale absolutní riziko rozvoje diabetu je pouze 0,2 %. Zvýšené riziko diabetu se týká osob s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu (nadváha, inzulinová rezistence). Benefit léčby statiny (snížení KV-rizika) ale jednoznačně převyšuje tato rizika, která lze limitovat pečlivým monitorováním pacienta. Uvedené možné nežádoucí efekty tedy nemění doporučení pro použití statinů platná z minulosti.

Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice)

Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice) své místo v doporučených postupech mají nadále, přestože se s nimi v klinické praxi v našich podmínkách setkáváme velmi omezeně. Hlavním limitem použití představuje gastrointestinální intolerance. Pryskyřice mají však nadále své místo v léčbě zejména u osob se statinovou intolerancí či pacientů nedosahujících cílových hodnot LDL-C při další léčbě. Nejvýhodnější (a nejlépe tolerované) jsou vysoce polymerní pryskyřice (colesevelam), v ČR je aktuálně dostupný pouze cholestyramin.

Inhibitory vstřebávání cholesterolu

Inhibitory vstřebávání cholesterolu reprezentované nadále jediným zástupcem této třídy ezetimibem se od vydání předchozí verze doporučených postupů dočkaly nových důkazů (studie IMPROVE-IT – IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial a PRECISE-IVUS – Plaque REgression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound), a proto nově formulace doporučení zní, že ezetimib by měl být použit jako 2. linie léčby u pacientů nedosahujících cílové hodnoty LDL-C při maximální/maximálně tolerované dávce statinu. Doporučení rekapituluje příznivý bezpečnostní profil, jednoduchost léčby (uniformní dávkování, nezávislost na denní době či příjmu potravy), navíc v poslední době podpořená dostupností fixních kombinací se statiny.

Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9

Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9i), monoklonální protilátky specificky blokující interakci tohoto proteinu s LDL-receptorem, se v guidelines objevují poprvé. Na základě rychle přibývajících dat z klinických studií první dva zástupci této třídy léčiv (alirokumab a evolokumab) byly lékovými agenturami schváleny v indikaci léčby hypercholesterolemie. Doporučení ESC/EAS z roku 2016 definují 3 hlavní skupiny potenciálních kandidátů pro PCSK9i: pacienti s familiární hypercholesterolemií, pacienti ve velmi vysokém KV-riziku a pacienti netolerující statiny v dostatečné dávce, samozřejmě za předpokladu, že nedosahují cílových hodnot při použití statinů, případně v kombinaci s ezetimibem. ČSAT publikovala v roce 2016 stanovisko výboru k použití PCSK9i v našich podmínkách, na které v detailu odkazujeme [5]. V době přípravy tohoto dokumentu nebyla uzavřena jednání o přiznání úhrady PCSK9i, což aktuálně představuje hlavní bariéru jejich použití v klinické praxi, neboť dokladů z klinického výzkumu o jejich vlivu na hladiny sérových lipidů i KV-riziko máme dostatek (připomeňme studii FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) hodnotící výskyt příhod a vliv evolokumabu na KV-riziko).

V další části Stanoviska uvedeme v přehledu, s využitím tabulek z textu doporučení ESC/EAS k managementu DLP z roku 2016, hlavní principy farmakologických možností ovlivnění jednotlivých poruch metabolismu sérových lipidů a lipoproteinů.

Farmakoterapie hypercholesterolemie

Základní volby farmakologické léčby k ovlivnění hypercholesterolemie zůstávají neměnné. Nově přibývá možnost kombinace s PCSK9i, jejichž indikaci má předcházet použití maximální/maximálně tolerované dávky statinu v kombinaci s ezetimibem. Naopak z doporučení (i klinické praxe v celé Evropě) mizí kyselina nikotinová, která není v Evropě v žádné lékové formě aktuálně dostupná (tab. 4).

Farmakoterapie hypertriglyceridemie

Nadále rozlišujeme dvě hlavní klinické indikace ke snížení hladin triglyceridů. U významné hypertriglyceridemie s hladinami TG > 10 mmol/l je třeba snížením hladin omezit riziko akutní pankreatitidy. Přes nesporně nejvýznamnější roli diety při léčbě této metabolické poruchy, je léčivem první volby v této situaci fibrát případně v kombinaci s vysokými dávkami (3–4 g denně) omega-3-mastných kyselin.

Farmakologická léčba mírně a středně zvýšených hladin triglyceridů má být zvážena v kontextu vysokého a velmi vysokého rizika. Lékem volby jsou statiny. V případě trvající elevace triglyceridů nad hodnoty 2,3 mmol/l lze zvážit kombinaci s fenofibrátem. Hypertriglyceridemii redukuje také podávání PCSK9i (tab. 5).

Farmakoterapie nízkých hladin HDL-cholesterolu

Farmakologické ovlivnění nízké hladiny HDL-C má pravděpodobně nejméně konzistentní doklady z klinického výzkumu a role léčivy navozeného zvýšení HDL-C na modulační KV-rizika není jasná. Statiny a fibráty mají na koncentraci HDL-C přibližně stejný vliv (v dlouhodobých studiích). Nejmarkantnější vzestup HDL-cholesterolemie nastává při použití inhibitorů cholesterýl-ester transferujícího proteinu (CETP). Recentně uzavřená studie REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification) s anacetrapibem dokumentovala příznivý účinek přidání tohoto léčiva k terapii pacientů po akut-

ním koronárním syndromu: dodatečný přínos terapie byl relativně malý a část pozorovaného benefitu lze vysvětlit snížením LDL-C navozeném anacetrapibem (tab. 6).

Farmakoterapie smíšené dyslipidemie

Lipoproteinový fenotyp charakterizovaný elevací hladiny LDL-C, TG a/nebo snížením koncentrace HDL-C je v našich podmínkách relativně častý – pravidelně provází stavy inzulinové rezistence a typicky tuto „aterogenní dyslipidemii“ nacházíme u pacientů s diabetem 2. typu. Při vedení farmakoterapie respektujeme výše uvedená doporučení a používáme kombinace hypolipidemik; platí, že primárním cílem léčby je dosažení cílové hodnoty LDL-C (tab. 7).

Léčba DLP ve specifických skupinách pacientů

Oddíl doporučených postupů ESC/EAS věnovaný vyjmenovaným populačním skupinám se v poslední verzi z roku 2016 rozrostl. Přibyly skupiny pacientů s autoimunitními či psychiatrickými onemocněními, zvláště jsou rozebrány aspekty léčby u HIV-positivních pacientů, velká pozornost je věnována pacientům s extrakoronárním aterosklerotickým postižením. Pro přehlednost a stručnost uvedeme v tomto Stanovisku pouze tabelární shrnutí k jednotlivým pacientským skupinám se zaměřením na ty nové a na odlišnosti od poslední verze doporučení z roku 2011.

Familiární dyslipidemie

Tento oddíl doporučených postupů pojednává o nejčastějších dobře definovaných formách familiárních dyslipidemií. Největší prostor se dostává familiární hypercholesterolemii, jejíž diagnostika a vedení léčby shrnuje tab. 8.

Diagnostice a léčbě pacientů s familiární hypercholesterolemií se věnují samostatné dokumenty pro dospělé i dětské pacienty s FH vypracované ČSAT [6,7]. Familiární hypercholesterolemie představuje také jedinou situaci, v níž v dětském věku rutinně indikujeme hypolipidemickou

Tab. 4. Doporučení pro farmakoterapii hypercholesterolemie

DOPORUČENÍ

Podávat statin s cílem dosažení cílové hodnoty až do nejvyšší doporučené dávky, nebo nejvyšší tolerovatelné dávky.

V případě intolerance statinů, má být zváženo podání ezetimibu, nebo sekvstrantů žlučových kyselin, nebo jejich kombinace.

Pokud není dosaženo cílových hodnot, je třeba zvážit podávání kombinace statinu s ezetimibem.

Pokud není dosaženo cílových hodnot, lze zvážit podávání kombinace statinu se sekvstranty žlučových kyselin.

U pacientů s velmi vysokým rizikem a s perzistující vysokou hodnotou LDL-C i při léčbě maximální dávkou statinu s ezetimibem, nebo u pacientů s intolerancí statinu lze zvážit podávání inhibitoru PCSK9.

Tab. 5. Doporučení pro farmakoterapii hypertriglyceridemie

DOPORUČENÍ

Farmakologická léčba by měla být zvážena u nemocných s vysokým rizikem s TG > 2,3 mmol/l

U vysoce rizikových nemocných s hypertriglyceridemií lze jako lék 1. volby ke snížení rizika KVO zvolit statin

U vysoce rizikových nemocných s TG > 2,3 mmol/l i při léčbě statiny lze zvážit podávání fenofibrátu v kombinaci se statinem

Tab. 7. Souhrn účinku lékových kombinací při léčbě smíšených dyslipidemií

LÉKOVÁ KOMBINACE	DOPORUČENÍ
statin + fibrát	podávání je možno zvážit; nevhodnější (a nejvíce podpořený daty) je pro kombináční léčbu fenofibrát
statin + fibrát + omega-3-mastné kyseliny	při nedostatečném snížení TG léčbou statiny, fibráty nebo jejich kombinací tato kombinace je bezpečná a dobře snášená

Tab. 6. Doporučení pro farmakoterapii nízké hladiny HDL-C

DOPORUČENÍ

Statiny a fibráty zvyšují HDL-C ve stejné míře a tuto léčbu lze v případě nízkého HDL-C zvážit

Účinnost fibrátů na zvýšení HDL-C může být omezena u nemocných s diabetem 2. typu

farmakoterapii. Ta by vždy měla být vedena zkušeným specialistou. V České republice je možné využít síť pediatrických pracovišť projektu MedPed (seznam na www.athero.cz). Centra projektu MedPed slouží i ke konzultacím diagnostiky a léčby pacientů s familiárními dyslipidemiemi.

Ženská populace

Pro léčbu DLP u žen platí stejná pravidla jako u mužů. Nadále platí, že hormonální substituční terapie není indikována pro ovlivnění dyslipidemie v postmenopauzálním období. Hypolipidemika by neměla být podávána ženám plánujícím těhotenství, během těhotenství a během kojení (tab. 9).

Pacienti vyššího věku

Nejsou k dispozici nové údaje, které by vedly k reformulaci doporučení z poslední verze. Proto principy vedení léčby zůstávají stejné včetně faktu, že pro intervenci DLP ve věkové kategorii nad 80 let máme omezené množství dokladů (tab. 10).

Pacienti s diabetes mellitus

Diabetici 1. i 2. typu mají zvýšené KV-riziko, i proto je farmakologická léčba DLP zpravidla nezbytná. Její principy se nemění a jsou shrnuty v tab. 11.

Tab. 8. Doporučení pro vyhledávání a léčbu pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie

DOPORUČENÍ

Na FH bychom měli myslet u osob:

- s ICHS vzniklou u mužů mladších 55 let a žen mladších 60 let
- s časnou manifestací KVO, nebo výskytem šlachových xantomů u příbuzných

u osob s těžce zvýšeným LDL-C:

- u dospělých > 5 mmol/l
- u dětí > 4 mmol/l

Doporučuje se potvrdit diagnózu FH klinickými kritérii, a pokud je to možné, také DNA diagnostikou

Pokud je v rodině diagnostikován první případ, je doporučen kaskádový rodinný screening

Pacienti s FH by měli být léčeni vyšší dávkou statinu, často v kombinaci s ezetimibem

Cílovými hodnotami pro léčbu by měl být LDL-C < 2,6 mmol/l a v případě přítomnosti KVO < 1,8 mmol/l.

Pokud není možno dosáhnout cílových hodnot, je třeba snažit se o maximální snížení LDL-C pomocí vhodných lékových kombinací

Léčbu pomocí protilátek proti PCSK9 je třeba zvážit u pacientů s FH a KVO, nebo jinými faktory, které představují velmi vysoké riziko KVO, jako jsou KV-rizikové faktory, rodinná anamnéza, vysoký Lp(a), nebo intolerance statinů

U dětí je doporučeno vyšetřování od věku 5 let, nebo při suspektní homozygotní formě FH i dříve.

Děti s FH by měli být podrobně poučeny o nutnosti dodržovat vhodnou dietu a léčeny statiny od věku 8–10 let; cílovými hodnotami pro léčbu dětí ve věku nad 10 let je LDL-C < 3,5 mmol/l

Pacienti po akutním koronárním syndromu

Nemocní po akutním koronárním syndromu (AKS) jsou ohroženi jeho recidivou a mají velmi vysoké riziko aterosklerotické komplikace i v jiném povodí. Proto zasluhují maximální pozornost a intenzitu léčby dyslipidemie. Podrobně situaci rozebírá a praktický přístup k těmto pacientům shrnuje samostatný dokument ČSAT vypracovaný ve spolupráci s Pracovní skupinou akutní a intervenční kardiologie ČKS z roku 2012 (tab. 12) [8].

Pacienti se srdečním selháním a chlopenními vadami

Neutrální výsledky klinických studií se statiny u pacientů se srdečním selháním či aortální stenózou vedla k doporu-

Tab. 9. Léčba dyslipidemie u žen

CÍLE	DOPORUČENÍ
primární prevence ICHS	u žen s vysokým rizikem doporučena léčba statiny*
sekundární prevence ICHS	u žen doporučeny stejné indikace a cílové hodnoty jako u mužů*

*U žen plánujících těhotenství a během těhotenství a během kojení, lze zvážit podávání sekvestrantů žlučových kyselin, které se nevstřebávají z trávicího ústrojí.

Tab. 10. Doporučení pro léčbu dyslipidemií u starších osob

DOPORUČENÍ

Léčba statiny je u starších nemocných se známým KVO doporučena stejně jako u mladších pacientů

Jelikož jsou u starších osob častější komorbidity a změněná farmakokinetika léků, měla by být léčba hypolipidemiky zahajována nižšími dávkami a poté opatrně titrována k dosažení stejných cílových hodnot jako u mladších osob.

Léčbu statiny je třeba zvážit u starších nemocných bez KVO zejména v přítomnosti hypertenze, kuřáctví nebo dyslipidemie.

Tab. 11. Doporučení pro léčbu dyslipidemií u diabetiků

DOPORUČENÍ

Pro všechny diabetiky 1. typu s mikroalbuminurií a/nebo renálním onemocněním je doporučeno snížení LDL-C (alespoň o 50 %) pomocí statinů jako léků 1. volby nezávisle na vstupní koncentraci LDL-C.

Pro diabetiky 2. typu s KVO, nebo s nefropatií a diabetiky bez KVO starší 40 let v přítomnosti alespoň jednoho jiného rizikového faktoru KVO, nebo s poškozením cílového orgánu je/Jsou:

cílová hodnota LDL-C < 1,8 mmol/l

sekundární cíle:

- non-HDL-C < 2,6 mmol/l
- apoB < 0,80 g/l

Pro všechny ostatní diabetiky 2. typu bez dalších rizikových faktorů, nebo poškozením cílového orgánu je/Jsou:

cílová hodnota LDL-C < 2,6 mmol/l a

sekundární cíle:

- non-HDL-C < 3,4 mmol/l
- apoB < 0, 1 g/l

čení nezahajovat u těchto pacientů farmakoterapii hypolipidemiky. Připomeňme však, že léčba statiny je u těchto skupin nemocných bezpečná, a existuje-li přídatná indikace zdůvodňující jejich podání, má být léčba vedena se stejnými principy jako u ostatních osob (tab. 1).

Pacienti s autoimunitními chorobami

Autoimunitní onemocnění (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses nebo psoriáza) zejména s vystupňovanou zánětlivou aktivitou nepochybně zvyšují KV-riziko. Heterogenita patientských populací a absence velkých klinických studií v této oblasti nedovolují formulovat specifické doporučení. Hypolipidemická farmakoterapie má být indikována u těchto pacientů podle jejich aktuálního KV-rizika. Samotná přítomnost chronického autoimunitního onemocnění není indikací pro podání hypolipidemik.

Tab. 12. Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s akutními koronárními syndromy a podstupujícími perkutánní koronární intervence

DOPORUČENÍ

U všech nemocných s AKS je nezávisle na vstupních hodnotách LDL-C doporučeno brzy po přijetí zahájit léčbu vysokými dávkami statinu, nebo v ní dále pokračovat, pokud nejsou kontraindikace nebo anamnéza intolerance.

Pokud není u pacientů po AKS dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu cílových hodnot LDL-C, měla by být zvážena léčba ezetimibem do kombinace se statiny.

Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu a/nebo ezetimibu cílových hodnot LDL-C, lze zvážit léčbu inhibitory PCSK9 v kombinaci se statiny, nebo samostatně, nebo v kombinaci s ezetimibem u pacientů netolerujících statiny nebo s jejich kontraindikacemi.

Koncentrace lipidů by měly být vyšetřeny znovu 4–6 týdnů po AKS k ověření, zda bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C < 1,8 mmol/l, nebo snížení alespoň o 50 %, pokud byla vstupní koncentrace LDL-C mezi 1,8 až 3,5 mmol/l, a zda se neobjevily nežádoucí účinky. Dávka hypolipidemik by měla být upravena podle výsledku.

U pacientů před elektivní PCI, nebo s NSTE-AKS je třeba zvážit rutinní krátké předléčení nebo nasycení (při dlouhodobé léčbě) vysokými dávkami statinu.

PCI – perkutánní koronární intervence NSTE-AKS – akutní koronární syndrom bez elevací ST úseku

Tab. 13. Doporučení pro léčbu dyslipidemií u srdečního selhání nebo chlopenních vad

DOPORUČENÍ

Léčba statiny není doporučena (ale ani není škodlivá) u nemocných se srdečním selháním, pokud není jiná indikace pro tuto léčbu.

V léčbě pacientů se srdečním selháním lze zvážit přidání omega-3-nenasycených mastných kyselin v dávce 1 g/den k optimální léčbě.

Hypolipidemická léčba není doporučena u pacientů aortální stenózou bez ICHS, pokud není jiná indikace pro tuto léčbu.

ICHS – ischemická choroba srdeční

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Chronické renální postižení zvyšuje KV-riziko a může alterovat metabolismus sérových lipidů. Intenzivní péče po přítomnosti renálního onemocnění je podmínkou správného stanovení KV-rizika i volby léčebné strategie. Pacienti se středně závažným až závažným poklesem renálních funkcí jsou klasifikováni jako vysoce nebo velmi vysoce cévně riziková a intervence DLP u nich musí být vedena k dosažení cílových hodnot LDL-C (ev. non-HDL-C), tab. 14.

Pacienti po orgánové transplantaci

Nemocní po transplantacích výkonech mají zvýšené KV-riziko v důsledku primárního onemocnění i nezbytné léčby po transplantaci. Nutnost imunosupresivní a další konkomitanti medikace činí vedení léčby DLP obtížnějším.

Tab. 14. Doporučení pro léčbu dyslipidemií u pacientů se středně těžkým nebo těžkým postižením renálních funkcí

DOPORUČENÍ

Pacienti s CKD stadia 3–5 musí být posuzováni jako nemocní s vysokým nebo velmi vysokým KV-rizikem.

Léčba statiny, nebo kombinací statinu s ezetimibem je indikována u těch nemocných s CKD, kteří nejsou zařazeni v dialyzačním programu.

U dialyzovaných pacientů bez KVO by léčba statiny neměla být zahajována.

U nemocných léčených statiny, nebo kombinací statinu s ezetimibem při zahájení dialýzy by se mělo v léčbě pokračovat, zejména pokud tito nemocní mají KVO.

U dospělých pacientů po transplantaci ledviny lze léčbu statiny zvážit.

CKD – chronické renální onemocnění (chronic kidney disease)

Tab. 15. Doporučení pro léčbu dyslipidemií u transplantovaných nemocných

DOPORUČENÍ

U transplantovaných pacientů by měl být jako lék 1. volby zvážen statin. Léčbu je třeba zahájit nízkými dávkami a poté opatrně titrovat. Pozornost je třeba věnovat lékovým interakcím, zejména s cyklosporinem.

U pacientů, kteří netolerují statiny, nebo mají stále významnou dyslipidemii a vysoké reziduální riziko i při maximální tolerované dávce statinu, lze zvážit alternativní nebo kombinovanou léčbu:

- ezetimibem u těch pacientů, u kterých dominuje zvýšení LDL-C
- fibráty u těch, u kterých dominuje zvýšení TG a/nebo nižší koncentrace HDL-C.

Tab. 16. Doporučení pro léčbu hypolipidemiky u pacientů s psychiatrickými onemocněními

DOPORUČENÍ

Těžká psychiatrická onemocnění modifikují celkové KV-riziko.

Postup ovlivnění KV-rizika u nemocných s psychiatrickými onemocněními se neliší od léčby pacientů s vysokým a velmi vysokým KV-rizikem.

U pacientů s psychiatrickými onemocněními je třeba věnovat pozornost zejména adherenci k úpravám životního stylu a farmakologické léčbě.

Přesto by měla být vyvíjena maximální snaha o dosažení uspokojivé kontroly lipidogramu s využitím hypolipidemické terapie (tab. 15).

Pacienti s nekoronární aterosklerózou

Nemocní s aterosklerotickým postižením periferních tepen (karotid, abdominální aorty, končetinových tepen, renálních tepen) mají velmi vysoké KV-riziko, a proto musí být management dyslipidemie u těchto pacientů maximálně

intenzivní. Po postižení periferních tepen je třeba pátrat u všech pacientů s velmi vysokým rizikem. Principy hypolipidemické intervence se neliší od ostatních skupin v této kategorii rizika, stejně jsou i léčebné cíle.

Management DLP a cévní mozková příhoda

Cévní mozkové příhody (CMP) mají různorodou etiologii a jenom přibližně jedna třetina ischemických iktů je atero-trombotické etiologie. I proto se mohou výsledky studií

Tab. 17. Doporučení pro monitoraci hladin lipidů a enzymů při léčbě hypolipidemiky

MONITORACE HLADIN LIPIDŮ

Jak často vyšetřovat hladiny lipidů?

- před zahájením hypolipidemické léčby provést alespoň 2 měření v intervalu 1–12 týdnů, s výjimkou stavů, při nichž je doporučeno okamžité zahájení léčby (AKS a pacienti s velmi vysokým rizikem)

Jak často vyšetřovat lipidy po zahájení léčby hypolipidemiky?

- 8 (\pm 4) týdnů po zahájení léčby
- 8 (\pm 4) týdnů po úpravě dávkování až do dosažení cílových hodnot

Jak často vyšetřovat lipidy po dosažení cílových nebo optimálních hodnot?

- 1krát ročně (pokud nejsou problémy s adherencí k léčbě, nebo jiné důvody pro častější kontroly)

MONITORACE JATERNÍCH A SVALOVÝCH ENZYMŮ

Jak často rutinně vyšetřovat jaterní testy (ALT) u pacientů užívajících hypolipidemika?

- před léčbou
- jednou za 8–12 týdnů po zahájení léčby nebo zvýšení dávky
- poté již rutinní vyšetřování ALT není během hypolipidemické léčby doporučeno

Co dělat, když se zvýší jaterní testy u pacienta užívajícího hypolipidemika?

Když je ALT $<$ 3 \times ULN:

- pokračovat v léčbě
- zkontrolovat jaterní testy za 4–6 týdnů

Když je ALT \geq 3 \times ULN:

- vysadit hypolipidemika, nebo snížit jejich dávku a znovu zkontrolovat jaterní testy za 4–6 týdnů
- opatrné opětovné nasazení hypolipidemika lze zvážit po normalizaci ALT
- pokud přetrvává zvýšení ALT, je třeba vyloučit jiné možné příčiny

Jak často vyšetřovat CK u pacientů užívajících hypolipidemika?

Před léčbou:

- před zahájením léčby
- pokud je vstupní CK \geq 4 \times ULN, nezačínat léčbu a znovu zkontrolovat

Monitorace:

- rutinní monitorování CK není třeba
- vyšetřit CK, pokud se objeví svalové bolesti

Vždy myslet na možnost myopatie a zvýšení CK u rizikových nemocných jako jsou: senioři, pacienti se současnou léčbou vedoucí k lékovým interakcím, pacienti užívající více léků, pacienti s jaterním nebo renálním onemocněním nebo sportovci.

Co dělat, když se zvýší CK u pacienta užívajícího hypolipidemika?

Když je CK \geq 4 \times ULN:

- pokud je CK $>$ 10 \times ULN, je třeba přerušit léčbu, zkontrolovat renální funkce a monitorovat hladinu CK každé 2 týdny
- pokud je CK $<$ 10 \times ULN a nemocný je asymptomatický, je možno pokračovat v podávání hypolipidemik při monitoraci hladin CK
- pokud je CK $<$ 10 \times ULN a nemocný má obtíže, je třeba přerušit léčbu a monitorovat CK do její normalizace. Po normalizaci CK je možno zkusit nasadit nižší dávku statinu
- zvážit možnost přechodného zvýšení CK z jiných důvodů jako např. cvičení
- zvážit možnost myopatie, pokud přetrvává elevace CK
- zvážit podávání kombinované léčby nebo jiného léku po poklesu CK

Když je CK $<$ 4 \times ULN:

- pokud nejsou svalové obtíže, pokračovat v léčbě statinem (nemocný by měl být poučen, aby ihned oznámil případné obtíže; je třeba zkontrolovat CK)
- pokud jsou svalové bolesti, monitorovat pravidelně příznaky a hodnoty CK
- pokud přetrvávají myalgie, přerušit léčbu statinem a obtíže znovu hodnotit za 6 týdnů, znovu přehodnotit indikaci k léčbě statinem
- zvážit znovu nasazení stejného, nebo jiného statinu
- zvážit podávání nižší dávky statinu, nebo podávání obden, nebo 1 nebo 2krát týdně, nebo podávání kombinované léčby

AKS – akutní koronární syndrom ALT – alaninaminotransferáza CK – kreatinínáz ULN – horní limit referenčního rozmezí

hodnotících vliv hypolipidemií na riziko CMP lišit. Je známo, že statiny snižují riziko prvního ischemického iktu (primární prevence) i jeho recidivy. I proto poslední doporučení uvádějí statiny jako léčiva indikovaná v prevenci první CMP u vysoce a velmi vysoce rizikových pacientů a u nemocných po ischemické CMP ne kardioembolizační etiologie. Stejná doporučení platí u pacientů po tranzitorní ischemické atace. Cílové hodnoty LDL-C se řídí příslušnou kategorií KV-rizika, u pacientů v sekundární prevenci tedy LDL-C < 1,8 mmol/l a nižší než 50 % vstupní hodnoty.

Pacienti s pozitivitou na virus lidské imunitní nedostatečnosti

Intervence dyslipidemie u pacientů pozitivních na HIV (Human Immunodeficiency Virus) poutá v poslední době stále více pozornosti. Důvodů je několik. Díky moderní léčbě HIV-pozitivní pacienti přežívají podstatně déle, a tak se u nich setkáváme častěji s KV-komplikacemi. Nadto protiinfekční léčba přináší řadu metabolických nežádoucích účinků (např. inzulinovou rezistenci). Hypolipidemická léčba má navíc nežádoucí lékové interakce s antiretrovirovými léčivy (inhibitory proteáz). Doporučení uvádějí, že preferovanými statiny by měly být atorvastatin, fluvastatin a rosuvastatin (simvastatin a lovastatin mají s inhibitory proteáz silnou interakci). Léčba má být vedena za předpokladu pečlivé monitorace pacienta.

Pacienti s psychiatrickými onemocněními

Nově se do výčtu specifických patientských skupin dostávají také pacienti s psychiatrickými onemocněními. Guidelines si všímají několika důležitých aspektů: KV-riziko těchto pacientů je často zvýšeno v důsledku vysoké prevalence rizikových faktorů (zejména kouření či abúzu dalších návykových látek, nízké pohybové aktivity, nevhodné diety apod), zvýšené míry stresu, metabolických nežádoucích účinků psychofarmakoterapie a v neposlední řadě v důsledku nonadherence k doporučením. V důsledku toho se KVO vyskytují u pacientů s psychiatrickou diagnózou přibližně o 10 let dříve než v běžné populaci. I proto je management rizikových faktorů včetně hypolipidemické farmakoterapie u těchto pacientů indikován (tab. 16).

Laboratorní monitorování pacientů léčených hypolipidemiky

Podobně jako v předchozích verzích doporučených postupů i nyní musíme předeslat, že doporučení pro monitoring pacientů během hypolipidemické léčby vychází z konsenzu expertů, neboť nemáme k dispozici studie, které by posuzovaly různé vhodné strategie monitorace pacientů. Na druhé straně, tato sekce doporučení nedoznala podstatných změn a vychází z postupů osvědčených klinickou praxí (tab. 17). Při nálezů zvýšené hodnoty CK a/nebo při výskytu myalgií je doporučeno vždy aktivně pátrat po jiné etiologii těchto symptomů. Izolovaný vzestup CK bez myalgií většinou nemívá kauzální souvislost se statiny, častými příčinami bývá např. zvýšená svalová námaha, svalové poranění (včetně např. intramuskulární injekce), alkohol, virové a bakteriální infekce, endokrinopatie, chronické srdeční onemocnění, přidání jiné medikace (např. kortikoidy, antibiotika, antipsychotika, imunosupresiva a řada dalších). U některých osob může být asymptomatická trvalá (a kolísající) elevace CK bez zjištěné příčiny. Některé z výše uvedených příčin mohou vést také k myalgiím (virové infekce, alkohol, svalová námaha apod).

Literatura

1. Catapano AL, Graham I, De Backer J et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058.
2. Soška V, Vaverková H, Vrablík M. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS k diagnostice a léčbě dyslipidemií z roku 2011. *Vnitř Lek* 2013; 59(2):120–126.
3. Soška V, Franeková J, Friedecký B et al. Společné stanovisko českých odborných společností ke konsenzu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. *AtheroRev* 2017; 2(1): 33–39.
4. Pella D, Gvozdjaková A, Lietava J et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. *AtheroRev* 2016; 1(1): 7–13.
5. Soška V, Vrablík M, Bláha V et al. Indikace PCSK9 inhibitorů v nové léčbě hypercholesterolemie v zorném poli ČSAT. *Hypertenze a KV prevence* 2016; 5(1): 33–35.
6. Vrablík M, Češka R, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2015; 4(2): 41–48.
7. Urbanová Z, Freiburger T, Šamánek M et al. Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolemií. *Hypertenze a KV prevence* 2016, 5(1): 36–38.
8. Piňha J, Štulc T, Janota T, Hricák V. Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Interv Akut Kardiol* 2012; 11(2): 89–90.