

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

Vrablík M.¹, Piřha J.², Bláha V.³, Cířková R.⁴, Freiberg T.⁵, Kraml P.⁶, Rosolová H.⁷, Sořka V.⁸, řtulc T.¹, Urbanová Z.⁹, Vaverková H.¹⁰

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

²Interní klinika, FN Motol, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM v Praze, vedoucí doc. MUDr. Jan Piřha, CSc.

³III. interní gerontometabolická klinika lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

⁴Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské fakulty UK a Thomayerovy nemocnice v Praze, vedoucí centra prof. MUDr. Renata Cířková, CSc.

⁵Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA., FETCS

⁶II. Interní klinika 3. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze, přednosta prof. MUDr. Michal Krřek CSc.

⁷II. interní klinika Fakultní nemocnice v Plzni a Karlovy Univerzity – Lékařské fakulty v Plzni, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

⁸Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, přednosta prof. MUDr. Vladimír Sořka, CSc., II. interní klinika lékařské fakulty MU Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

⁹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta doc. MUDr. Jan Honzík, PhD.

¹⁰III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

Úvod

V srpnu 2016 byla publikována nová verze doporučených postupů k diagnostice a léčby 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 EAS/ESC guidelines 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 doporučujeme k prostudování 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 formulace, které z nich vyplývají (je doporučeno, má být zváženo, může být za určitých okolností zváženo, není doporučeno); současné Stanovisko však komentuje důležité změny, zahrnující i tabulkové 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 tlouřtky intimomediálního komplexu. Nemocní s diabetem 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 nad 8 mmol/l nebo zvýšením krevního tlaku nad 180/110 mmHg 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 její léčba a závažné psychiatrické komorbidity (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 nízká hladina HDL-c významně zvyšuje KV riziko, protektivní roli vysokých hladin 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 celkovým cholesterolem konstruované pro českou populaci a nikoli tabulky z evropských doporučení (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 čtyř základních rizikových kategorií také zůstává beze změny (Tabulka 1).

Tabulka 1: Změny kategorizace KV rizika

Změny kategorizace KV rizika:
Velmi vysoké riziko mají nemocní s přítomností aterosklerotických plátů dokumentovaných zobrazovacími metodami. Rozšíření šíře komplexu intima-medie není považováno za průkaz subklinické aterosklerózy
Nemocní s diabetem bez dalších rizikových faktorů mají vysoké KV riziko
Mladí pacienti s diabetem 1. typu mohou mít KV riziko zvýšené jen středně
Významné izolované zvýšení jednoho rizikového faktoru v praxi představuje hladina celkového cholesterolu nad 8 mmol/l anebo krevní tlak nad 180/110 mmHg, tyto stavy pacienty kategorizují do skupiny vysokého kardiovaskulárního rizika

Laboratorní vyšetření lipidů a lipoproteinů

Nově doporučené konstatují, že zvýšení hladiny triglyceridů (TG) 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 nonHDL-cholesterolu (nonHDL-c) a stanovení koncentrace apolipoproteinu B (apoB); tyto parametry nová evropská doporučení uvádějí 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 nonHDL-c a apoB přesněji než ostatní, je jistě dostatečná pro zařazení hodnocení těchto markerů rizika do klinické praxe. Považujeme ale za vhodné doplnit skutečnosti, že markerem zvýšeného kardiovaskulárního rizika jsou triglyceridy zvýšené do asi 10 mmol/l; koncentrace nad 10 mmol/l zvyšují riziko akutní pankreatiti-

dy, nikoliv riziko kardiovaskulární. Doporučené postupy také zmiňují poměr koncentrací apoB/apolipoproteinu A1 (apoA1) nebo poměr nonHDL-c/HDL-c 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. Této otázce 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 přínosné zavádět vyšetření lipidů a lipoproteinů bez předchozího lačnění.

Obecná doporučení o vhodnosti vyšetřování krevních lipidů a lipoproteinů zůstávají nezměněna. Pro určení míry kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE zůstává hlavním parametrem hladina celkového cholesterolu. LDL-cholesterol (LDL-c) je nadále hlavním léčebným cílem, determinantem rizikivosti i screeningovým parametrem. Zejména nízká hladina HDL-c modifikuje dále 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 anamné-

zou předčasného 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 s vysokým rizikem - SCORE 5-10 %). V souhlase s evropskými doporučeními považujeme za účelné uvádět koncentrace Lp(a) místo starších jednotek mg/dl ev. g/l v jednotkách nových nmol/l (Tabulka 2).

Cílové hodnoty lipidů a lipoproteinů

Základním léčebným cílem zůstává i v poslední verzi doporučených postupů LDL-c. Hlavní změnu představují nové doporučené cílové hodnoty u osob ve velmi vysokém riziku. Ty mají nadále dosahovat koncentrace LDL-c pod 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 %. Prakticky to znamená, že tito nemocní mají být léčeni k hodnotám LDL-cholesterolu v rozmezí 0,9-1,8 mmol/l. U osob s vysokým rizikem je základní

Tabulka 2: Změny v doporučení pro vyšetření sérových lipidů a lipoproteinů

Změny v doporučení pro vyšetření sérových lipidů a lipoproteinů:
Hladina TG nalačno má být vyšetřena k odhadu rizika i pro volbu léčebné strategie
Výpočet nonHDL-c má být proveden především u osob s hypertriglyceridemií nad 2,0 mmol/l.
Vyšetření hladiny apoB (je-li k dispozici) je alternativou ke stanovení nonHDL-c; apoB je alternativním markerem rizika především u osob s hypertriglyceridemií.
Stanovení koncentrací lipidů a lipoproteinů ve vzorcích krve odebraných bez předchozího lačnění nepovažujeme aktuálně v našich podmínkách za vhodné

cílovou hodnotou dosažení LDL-c < 2,6 mmol/l; u osob s hladinou LDL-c před léčbou 2,6-5,2 mmol/l usilujeme také o minimálně 50 % snížení, tedy dosažení hladin LDL-c v rozmezí 1,3-2,6 mmol/l. Toto další snížení cílových hodnot zohledňuje skutečnost, že všechny dosažité intervenci studie zaměřené na snižování LDL-c, ukázaly přímý vztah mezi dosaženou hladinou 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 nonHDL-c, jehož cílová hodnota je o 0,8 mmol/l vyšší než doporučený cíl pro LDL-c v dané rizikové kategorii. Podobně používáme i sledování hodnoty apoB, jehož koncentrace u velmi vysoce rizikových osob má být snížena pod 0,8 g/l, v kategorii vysokého rizika pod 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 nonHDL-c (Tabulka 3).

Tabulka 3: Změny cílových hodnot

Změny cílových hodnot:
U velmi vysoce rizikových osob má být hladina LDL-c snížena pod 1,8 mmol/l. U osob s LDL-cholesterolemii před léčbou v rozmezí 1,8-3,6 mmol/l je léčebným cílem 50 % pokles, tj. dosažení koncentrací LDL-c mezi 0,9-1,8 mmol/l.
U vysoce rizikových osob má být hladina LDL-c snížena pod 2,6 mmol/l. U osob s hladinou LDL-c před léčbou 2,6-5,2 mmol/l je léčebným cílem 50 % pokles, tj. dosažení koncentrací LDL-c mezi 1,3 -2,6 mmol/l.

Změny životního stylu v léčbě dyslipidemie (nefarmakologická opatření)

V oddíle komentovaných doporučených postupů ESC/EAS věnovaném režimovým opatřením v léčbě dyslipidemií (DLP) nedošlo k zásadním změnám proti předchozí verzi. Nefarmakologická opatření nadále představují základ léčby DLP 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 snížení LDL-c a celkového cholesterolu nadále považují autoři doporučených postupů eliminaci konzumace trans-mastných kyselin a snížení podílů nasycených tuků na méně než 7 % celkového energetického příjmu a jejich nahrazení nenasycenými tuky.

Pro snížení triglyceridů je rozhodující redukce nadměrné tělesné hmotnosti a konzumace alkoholu, pro zvýšení HDL-c eliminace trans-mastných kyselin a zvýšení fyzické aktivity. Odlišností od předchozí verze doporučení je snížení horního limitu „povolené“ konzumace alkoholu na 10 g denně u žen a 20 g denně u mužů. Tato změna vychází z posledních výzkumů, které naznačily, že abstinence 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, rostlinné steroly, omega-3 mastné kyseliny, berberine, extrakt z červené fermentované rýže a další). Uvedené funkční potraviny hladiny sérových lipidů a lipoproteinů ovlivňují, ale chybí jednoznačné důkazy o jejich působení na snížení KV rizika.

Farmakoterapie DLP

Hlavní farmakoterapeutické postupy v léčbě DLP se nemění. 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 myopatie asociované se statiny je podrobně rozebrán v konsenzu odborníků ČSAT a Slovenské asociácie aterosklerózy publikovaný v roce 2016, na který odkazujeme [4]. Léčba statiny může vést k malému vzestupu glykémie, 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) své místo v doporučených postupech mají nadále, přestože v klinické praxi v našich podmínkách se s nimi setkáváme velmi omezeně. Hlavní limit 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 reprezentované nadále jediným zástupcem této třídy ezetimibem se od vydání předchozí verze doporučených postupů dočkaly nových důkazů (studie IMPROVE-IT a PRECISE-IVUS), a proto nově formulace doporučení zní, že ezetimib by měl být použit do kombinace jako druhá linie léčby u pacientů nedosahujících cílové hodnoty LDL-c při maximální/maximálně tolerované dávce statinu. Doporučení rekapitulují 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 subtilisin-kexin 9 (PCSK9i), monoklonální protilátky specificky blokující interakci tohoto proteinu s LDL-receptorem, se v guideline objevují poprvé. Na základě rychle přibývajících dat z klinických studií první dva zástupci této třídy léčiv (alirocumab a evolocumab) byly lékovými agenturami schváleny v indikaci léčby hypercholesterolemie. Doporučení ESC/EAS z roku 2016 definují tři 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 kardiovaskulární riziko máme dostatek (připomeňme studii FOURIER hodnotící výskyt příhod a vliv evolocumabu na KV riziko).

V dalším textu 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 stávajících hypolipidemik 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 (Tabulka 4).

Farmakoterapie hypertriglyceridemie

Nadále rozlišujeme dvě hlavní klinické indikace ke snižování 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 fenofibrát, 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 jejich kombinaci s fenofibrátem. Hypertriglyceridemii redukuje také podávání PCSK9i (Tabulka 5).

Tabulka 4: Doporučení pro farmakoterapii hypercholesterolemie

Doporučení pro farmakoterapii hypercholesterolemie:
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 sekvestrantů 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 sekvestranty 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.

Tabulka 5: Doporučení pro farmakoterapii hypertriglyceridemie

Doporučení pro farmakoterapii hypertriglyceridemie
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 první 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.

Farmakoterapie nízkých hladin HDL-c

Farmakologické ovlivnění nízké hladiny HDL-c má pravděpodobně nejméně konsistentní doklady z klinického výzkumu a role léčivy navozeného zvýšení HDL-c na modulaci KV rizika není jasná. Statiny a fibráty mají na koncentrace HDL-c přibližně stejný vliv (v dlouhodobých studiích). Nejmarkantnější vzestup HDL-c nastává v klinických studiích při použití inhibitorů cholesterylester transferujícího proteinu (CETP). Recentně uzavřená studie REVEAL s anacetrapibem dokumentovala příznivý účinek přidání tohoto léčiva k terapii pacientů po akutním koronárním syndromu: dodatečný přínos terapie byl relativně malý a část pozorovaného benefitu lze vysvětlit snížením LDL-c navozeném anacetrapibem (Tabulka 6).

Farmakoterapie smíšené DLP

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 diabetes mellitus 2. typu. Při vedení farmakoterapie respektujeme výše uvedená doporučení a používáme kombinace hypolipidemik; platí, že primárním cílem léčby je dosažení cílové hodnoty LDL-c (Tabulka 7).

Tabulka 6: Doporučení pro farmakoterapii nízké hladiny HDL-c

Doporučení pro farmakoterapii nízké hladiny HDL-c:
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 diabetes mellitus 2. typu.

Tabulka 7: Souhrn účinku lékových kombinací při léčbě smíšených dyslipidemií

Souhrn účinku lékových kombinací při léčbě smíšených DLP:
Podávání kombinace statinu s fibrátem je možno zvážit, nejvhodnější (a nejvíce podpořený daty) je pro kombinační léčbu fenofibrát. Je třeba sledovat, zda nedochází k rozvoji svalových obtíží.
Pokud nedochází k dostatečnému snížení TG podáváním statinů nebo fibrátů, lze pro další snížení TG zvážit podávání omega-3 mastných kyselin. Tyto kombinace jsou bezpečné a dobře snášené.

Tabulka 8: Doporučení pro vyhledávání a léčbu pacientů s heterozygotní formou FH

Doporučení pro vyhledávání a léčbu pacientů s heterozygotní formou FH:
Na FH bychom měli myslet u pacientů s ICHS vzniklou u mužů mladších 55 let a žen mladších 60 let, u osob, u jejichž příbuzných se KVO manifestovalo předčasně, nebo u jejichž příbuzných se objevily šlachové xantomy, a u osob s velmi zvýšeným LDL-c [u dospělých > 5 mmol/l, u dětí > 4 mmol/l].
Je doporučeno potvrdit diagnózu FH klinickými kritérii, a pokud je to možné, také DNA diagnostikou.
Pokud je diagnostikován první případ v rodině, 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 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 PCSK9i je třeba zvážit u pacientů s FH a KVO, nebo jinými faktory, které představují velmi vysoké riziko KVO, jako jsou kardiovaskulární 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 měly 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

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 pozitivních pacientů, velká pozornost je věnována pacientům s extrakoronárním aterosklerotickým postižením. Pro přehlednost a stručnost uvedeme v tomto Stanovisku pouze tabelovaná shrnutí k jednotlivým patientským skupinám se zaměřením na ty nové a 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 (FH), jejíž diagnostika a vedení léčby shrnuje Tabulka 8.

Diagnostice a léčbě pacientů s FH se věnují samostatné dokumenty pro dospělé i dětské pacienty s FH vypracované ČSAT (6,7). FH představuje také jedinou situaci, kdy v dětském věku rutinně indikujeme hypolipidemickou farmakoterapii. Ta by vždy měla být vedena zkušeným specialistou, v České republice je mož-

né 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 (Tabulka 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 jen omezené množství dokladů (Tabulka 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 Tabulce 11.

Pacienti po akutním koronárním syndromu (AKS)

Nemocní po akutním koronárním syndromu jsou ohroženi jeho recidivou a mají velmi vysoké riziko aterotrombotické komplikace i v jiném povodí. Proto

zasluhují maximální pozornost a intenzitu léčby DLP. Podrobně situaci rozebírá a praktický přístup k těmto pacientům shrnuje samostatný dokument ČSAT ve spolupráci s Pracovní skupinou akutní a intervenční kardiologie ČKS z roku 2012 [8] (Tabulka 12).

Pacienti se srdečním selháním a chlopními vadami

Neutrální výsledky klinických studií se statiny u pacientů se srdečním selháním či aortální stenózou vedla k doporučení nezahajovat farmakoterapii hypolipidemiky u těchto pacientů. Připomeňme však, že léčba statiny je u těchto skupin nemocných bezpečná a existuje-li nějaká další indikace pro jejich podání, má být léčba vedena se stejnými principy jako u ostatních osob (Tabulka 13).

Pacienti s autoimunitními chorobami

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

Tabulka 9: Léčba dyslipidemie u žen

Léčba dyslipidemie u žen:
V primární prevenci ICHS je u žen s vysokým rizikem doporučena léčba statiny.
V sekundární prevenci ICHS jsou u žen doporučeny stejné indikace a cílové hodnoty jako u mužů.
Hypolipidemika by neměla být podávána ženám plánujícím těhotenství, během těhotenství a během kojení. Lze však zvážit podávání sekvestrantů žlučových kyselin, které se nevstřebávají z trávicího ústrojí.

Tabulka 10: Doporučení pro léčbu DLP u starších osob

Doporučení pro léčbu DLP u starších osob:
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 zahájena v nižších dávkách 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 DLP.

Tabulka 11: Doporučení pro léčbu DLP u diabetiků

Doporučení pro léčbu DLP u diabetiků:
U všech diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií a/nebo renálním onemocněním je doporučeno snížení LDL-c (alespoň o 50%) pomocí statinů jako léků první volby nezávisle na vstupní koncentraci LDL-c.
Pro diabetiky 2. typu s KVO, nebo nefropatií a diabetiky bez KVO starších 40 let v přítomnosti alespoň jednoho jiného rizikového faktoru KVO, nebo s poškozením cílového orgánu je cílová hodnota LDL-c < 1,8 mmol/l a sekundárními cíli jsou nonHDL-c < 2,6 mmol/l a apoB < 0,8 g/l.
Pro všechny ostatní diabetiky 2. typu bez dalších rizikových faktorů, nebo poškození cílového orgánu je cílová hodnota LDL-c < 2,6 mmol/l a sekundárními cíli jsou nonHDL-c < 3,4 mmol/l a apoB < 1,0 g/l.

Tabulka 12: Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s AKS a podstupujících perkutánní koronární intervence, PCI – perkutánní koronární intervence, NSTEMI - AKS – akutní koronární syndrom bez elevací ST úseku

Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s AKS a podstupujících perkutánní koronární intervence:
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 PCSK9i v kombinaci se statiny, nebo samostatně, nebo v kombinaci s ezetimibem u pacientů netolerujících statiny nebo s kontraindikacemi.
Koncentrace lipidů by měly být vyšetřeny znovu za 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 dle výsledku.
U pacientů před elektivní PCI, nebo s NSTEMI-AKS je třeba zvážit rutinní krátké předléčení nebo nasycení (při již zavedené léčbě) vysokými dávkami statinu.

Tabulka 13: Doporučení pro léčbu DLP u srdečního selhání nebo chlopenních vad, ICHS – ischemická choroba srdeční.

Doporučení pro léčbu DLP u srdečního selhání nebo chlopenních vad:
U nemocných se srdečním selháním léčba statiny není doporučena (ale ani není škodlivá), pokud pro ni není jiná indikace.
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 pro tuto léčbu jiná indikace

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Chronické renální onemocnění (CKD – chronic kidney disease) zvyšuje KV riziko a může alterovat metabolismus sérových lipidů. Intenzivní pátrání po přítomnosti CKD 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. nonHDL-c) (Tabulka 14).

Pacienti po orgánové transplantaci

Nemocní po transplantačních výkonech mají zvýšené KV riziko v důsledku primárního onemocnění i nezbytné léčby po transplantaci. Nutnost imunosupresivní a další konkomitanti medicíny činí vedení léčby DLP obtížnější. Přesto by měla být vyvíjena maximální snaha o dosažení uspokojivé kontroly lipidogramu s využitím hypolipidemické terapie (Tabulka 15).

Tabulka 14: Doporučení pro léčbu DLP u pacientů se středně těžkým nebo těžkým postižením renálních funkcí

Doporučení pro léčbu DLP u pacientů se středně těžkým nebo těžkým postižením renálních funkcí:
Pacienti s CKD stadia 3-5 musí být posuzováni jako nemocní s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem.
Léčba statiny, nebo kombinací statin/ezetimib je indikovaná 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 statin/ezetimib již před zařazením do dialýzy by se mělo v léčbě pokračovat, zejména pokud tito nemocní mají KVO.
U dospělých pacientů po transplantaci ledviny lze zvážit léčbu statiny.

Tabulka 15: Doporučení pro léčbu DLP u transplantovaných nemocných

Doporučení pro léčbu DLP u transplantovaných nemocných:
U transplantovaných pacientů by měl být jako lék první 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 DLP a vysoké reziduální riziko i při maximální tolerované dávce statinu, lze zvážit alternativní nebo kombinovanou léčbu: ezetimib u těch pacientů, u kterých dominuje zvýšení LDL-c, nebo fibráty u těch, u kterých dominuje zvýšení TG a/nebo nižší koncentrace HDL-c.

Pacienti s nekoronární aterosklerózou

Nemocní s aterosklerotickým postižením periferních tepen (karotid, abdominální aorty, končetinových tepen, renálních tepen) mají velmi vysoké KV riziko, a proto management DLP u těchto pacientů musí být 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, stejné 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 aterosklerotické etiologie. I proto se mohou výsledky studií hodnotících vliv hypolipidemik 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 jiné než kardioembolizační etiologie. Stejná doporučení platí u pacientů po transitorní 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 HIV

Intervence DLP poutá v poslední době u HIV pozitivních pacientů 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. Navíc protiviinfekční léčba přináší řadu metabolických nežádoucích účinků (např. inzulinovou

rezistenci). Hypolipidemická léčba má navíc poměrně vysoké riziko nežádoucích lékových interakcí s anti-retrovirovými léčivy (inhibitory proteáz). Doporučení uvádějí, že preferovanými statiny by měly být atorvastatin, fluvastatin a rosuvastatin (simva- 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 abusu dalších návykových látek, nízké pohybové aktivity, nevhodné diety apod.), zvýšené míry stresu, metabolických nežádoucích účinků psychoterapie a v neposlední řadě v důsledku non-adherence 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 (Tabulka 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 (Tabulka 17).

Při nálezů zvýšené hodnoty CK a/nebo při výsky-

Tabulka 16: Doporučení pro léčbu hypolipidemiky u pacientů s psychiatrickými onemocněními

Doporučení pro léčbu hypolipidemiky u pacientů s psychiatrickými onemocněními:
Těžká psychiatrická onemocnění modifikují celkové KV riziko.
Postup ovlivnění kardiovaskulárního rizika u nemocných s psychiatrickými onemocněními se neliší od postupu u pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem.
U pacientů s psychiatrickými onemocněními je třeba věnovat pozornost zejména adhezenci k úpravám životního stylu a farmakologické léčbě.

Tabulka 17: Doporučení pro monitoraci hladin lipidů a enzymů při léčbě hypolipidemiky, ALT – alaninaminotransferáza, CK – kreatinín, ULN – horní limit referenčního rozmezí

Doporučení pro monitoraci hladin lipidů a enzymů při léčbě hypolipidemiky:
Jak často vyšetřovat hladiny lipidů? <ul style="list-style-type: none">• Před zahájením hypolipidemické léčby provést alespoň 2 měření v intervalu 1-12 týdnů, s výjimkou stavů, kdy je doporučeno okamžité zahájení léčby (AKS a pacienti s velmi vysokým rizikem).
Jak často vyšetřovat lipidy po zahájení léčby hypolipidemiky? <ul style="list-style-type: none">• 8 (± 4) týdny po zahájení léčby.• 8 (± 4) týdny po úpravě dávkování až do dosažení cílových hodnot.

<p>Jak často vyšetřovat lipidy po dosažení cílových nebo optimálních hodnot?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednou ročně (pokud nejsou problémy s adherencí k léčbě, nebo jiné důvody pro častější kontroly).
<p>Monitorace jaterních a svalových enzymů</p>
<p>Jak často rutinně vyšetřovat jaterní testy (ALT) u pacientů užívajících hypolipidemika?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Před léčbou. • Jednou za 8-12 týdnů po zahájení léčby nebo zvýšení dávky. • Poté již rutinní vyšetřování ALT není během hypolipidemické léčby doporučeno.
<p>Co dělat, když se zvýší jaterní testy u pacienta užívajícího hypolipidemika?</p> <p>Když je ALT < 3 × ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokračovat v léčbě. • Zkontrolovat jaterní testy za 4-6 týdnů. <p>Když je ALT ≥ 3 × ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Jak často vyšetřovat CK u pacientů užívajících hypolipidemika?</p> <p>Před léčbou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Před zahájením léčby. • Pokud je vstupní CK ≥ 4 × ULN, nezahajovat léčbu a znovu zkontrolovat. <p>Monitorace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutinní monitorování CK není třeba • Vyšetřit CK, pokud se objeví svalové bolesti. <p>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.</p>
<p>Co dělat, když se zvýší CK u pacienta užívajícího hypolipidemika?</p> <p>Když je CK ≥ 4 × ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud je CK > 10 × ULN, je třeba přerušit léčbu, zkontrolovat renální funkce a monitorovat hladinu CK každé 2 týdny. • Pokud je CK < 10 × ULN a nemocný je asymptomatický, je možno pokračovat v podávání hypolipidemik při monitoraci hladin CK. • Pokud je CK < 10 × 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. <p>Když je CK < 4 × ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud nejsou svalové obtíže, pokračovat v léčbě statinem (nemocný by měl být poučen, aby ihned oznámil příp. obtíže; je třeba zkontrolovat CK). • Pokud jsou svalové bolesti, monitorovat pravidelně příznaky a hodnoty CK. • Pokud přetrvávají myalgie, přerušit léčbu statinem a obtíže znovu zhodnotit za 6 týdnů. Znovu přehodnotit indikaci k léčbě statinem. • Zvážit znovunasazení stejného, nebo jiného statinu. • Zvážit podávání nižší dávky statinu, nebo podávání obden, nebo jednou/dvakrát týdně, nebo podávání kombinované léčby.

tu 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. i.m. injekce), alkohol, virové a bakteriální infekty, endokrinopatie, chronické srdeční onemocnění, přidání jiné medikace (např. kor-

tikoidy, 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 infekty, alkohol, svalová námaha).

Literatura

1. **Catapano, A.L., Graham, I., De Backer, G. et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37, 39, p. 2999-3058.
2. **Soška, V., Vavřková, H., Vrablík, M. et al.** Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS k diagnostice a léčbě dyslipidemií z roku 2011. *Vnitř Lék*, 2013, 59, 2, p. 120-126.
3. **Soška, V., Franecková, 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, p. 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, p. 7-13.
5. **Soška, V., Vrablík, M., Bláha, V. et al.** Indikace PCSK9 inhibitorů v nové léčbě hypercholesterolemie v zorném poli ČSAT. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2016, 5, 1, p. 33-35.
6. **Vrablík, M., Česka, 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 & kardiovaskulární prevence*, 2015, 4, 2, p. 59-61.
7. **Urbanová, Z., Freiburger, T., Šamánek, M., Vrablík, M., Česka, R.** Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolemií. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, 2016, 5, 1, p. 36-38.
8. **Piřha, J., Štulc, T., Janota, T., Hricák, V.** Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Interv Akut Kardiol*, 2012, 11, 2, p. 89-90.

Adresa pro korespondenci:
doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
michal.vrablik@lf1.cuni.cz