

Obsah

Léčba dyslipidemií 1

LÉČBA DYSLIPIDEMIÍ

Úvod

Léčba dyslipidemií je základem prevence kardiovaskulárních komplikací u rizikových nemocných. Nefarmakologická léčba (zvýšení pohybové aktivity a změna diety) představuje nezbytný základ léčby. Farmakoterapie využívá v současnosti pět lékových skupin. Nejlépe dokumentovanými hypolipidemiky jsou statiny, které jsou užívány v monoterapii a tvoří i základ kombinací. Fibráty, ezetimib, niacin a pryskyřice jsou dalšími možnostmi farmakologického ovlivnění dyslipidemie. Komplexní korekce všech abnormalit lipidového metabolismu i s využitím kombinace hypolipidemik představuje možnost dalšího snížení výskytu aterosklerotických komplikací.

Definice dyslipidemie

Termín dyslipidemie (DLP) označuje skupinu metabolických onemocnění charakterizovaných patologickým zmnožením aterogenních lipoproteinových částic a/nebo snížením množství antiaterogenních lipoproteinů v krevní plazmě. Termínem dyslipidemie jsme si zvykli nahrazovat starší označení hyperlipidemie, které akcentovalo zejména faktor zmnožení lipoproteinů. Nyní je zřejmé, že změna vlastností lipoproteinových částic je přinejmenším stejně důležitá jako absolutní nárůst jejich koncentrací^{1/}.

Indikace léčby dyslipidemie

Cílem hypolipidemické léčby není pouze optimalizace ukazatelů lipidového spektra, ale snížení rizika klinické manifestace aterosklerotické komplikace a v konečném důsledku i kardiovaskulární a celkové mortality. Proto základ úvah pro volbu léčebné strategie dyslipidemie (a určení cílových hodnot) představuje zhodnocení kardiovaskulárního rizika. Osoby s manifestním kardiovaskulárním onemocněním jsou stejně jako diabetici 1. a 2. typu s orgánovými

komplikacemi a osoby s chronickým onemocněním ledvin třetího a vyššího stupně automaticky klasifikovány jako velmi vysoce rizikové. Podobný přístup zasluhují i osoby s prokázanou subklinickou aterosklerózou. U ostatních odhadujeme kardiovaskulární riziko s využitím tabulek nebo kalkulačků rizika zohledňujících nejdůležitější rizikové faktory^{2/}. V České republice používáme tabulky vycházející z projektu SCORE^{3/}. Ačkoli si uvědomujeme, že odhad pomocí SCORE je zatížen značnou chybou a nehodí se např. u nemocných s metabolickým syndromem, jejichž riziko významně podhodnocuje, pro orientační kategorizaci pacientů představuje praktickou pomůcku.

Nefarmakologická léčba dyslipidemie

U všech jedinců je indikována intervence nefarmakologická, tedy úprava diety a zvýšení pohybové aktivity. Režimová opatření musíme prosazovat i u těch nemocných, kteří jsou indikováni k farmakologické léčbě. Zvýšení fyzické aktivity přímo ovlivňuje hladiny sérových lipidů (navozuje vzestup HDL-cholesterolu a snižuje triglyceridy), napomáhá ale také snížení celkového kardiovaskulárního (KV) rizika, zvyšuje úspěšnost redukce hmotnosti a jejího dlouhodobého udržení a má další příznivé efekty. Doporučuje se 30 minut nepřerušované pohybové aktivity denně, alternativně 3–4× týdně 45 minut^{4/}. Obdobně příznivý vliv na lipidogram má i zanechání kouření, po kterém lze očekávat vzestup HDL cholesterolu až o 10 %. Stejně jako u pohybové aktivity má zanechání kouření celkově velmi významný vliv na snížení globálního KV rizika bez ohledu na změny lipidového metabolismu.

Základní prvky dietní změny u nemocných s dyslipidemií uvádí tabulka 1.

Tabulka 1. Přehled hlavních dietních doporučení pro prevenci KV onemocnění (podle 2)

Jak snížit celkový a LDL-cholesterol?	Očekávatelný efekt	Jak snížit triglyceridy?	Očekávatelný efekt	Jak zvýšit HDL-cholesterol?	Očekávatelný efekt
Snížit příjem nasycených (živočišných) tuků*	+++	Snížit nadměrnou hmotnost	+++	Snížit příjem trans tuků	+++
Snížit příjem tzv. trans tuků	+++	Snížit příjem alkoholu	+++	Zvýšit fyzickou aktivitu	+++
Snížit konzumaci cholesterolu	++	Snížit příjem jednoduchých cukrů (sacharidů)	+++	Snížit tělesnou hmotnost	++
Zvýšit konzumaci vlákniny	++	Zvýšit fyzickou aktivitu	++	Nahradit sacharidy v dietě nenasycenými (rostlinnými) tuky	++
Používat potraviny obohacené rostlinnými steroly	+++	Snížit konzumaci složitých sacharidů (polysacharidů)	++	Mírně konzumovat alkohol	++
Zařadit do jídelníčku sójové produkty	+	Používat doplňky s obsahem omega-3 mastných kyselin	++	Preferovat potraviny s vysokým obsahem vlákniny	+
Snížit nadměrnou tělesnou hmotnost	+	Nahradit nasycené (živočišné) tuky nenasycenými (rostlinnými)	+	Snížit konzumaci mono a polysacharidů	+

*živočišné tuky rybího původu jsou prospěšné a jejich příjem by měl být zvyšován

LÉČBA DYSLIPIDÉMIÍ

U pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo již manifestním onemocněním oběhového systému s nefarmakologickými opatřeními nevystačíme. Ostatně dosáhnout cílových hodnot sérových lipidů u těchto rizikových kategorií bez medikamentózní léčby je prakticky nemožné (tabulka 2).

Tabulka 2. Cílové a optimální hodnoty plazmatických lipidů a apoproteinů (podle doporučení EAS/ESC 2011, 2)

Riziko KVO	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké
TC (mmol/l)	–	–	–	–
LDLc (mmol/l)	–	< 3,0	< 2,5	< 1,8 nebo snížení o 50 %
Non-HDLc (mmol/l)	–	–	< 3,3	< 2,6
TG (mmol/l)	< 1,7			
apoB (g/l)	–	–	< 1	< 0,8

TC – celkový cholesterol, LDLc – low density lipoprotein cholesterol, non-HDLc – non HDL cholesterol, apoB- apoprotein B, HDL-c – high density lipoprotein cholesterol, TG – triglyceridy

Nejnovější doporučení pro léčbu dyslipidémie Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu (ESC/EAS) posouvají horní hranice cílových hodnot LDL-cholesterolu u velmi vysoce rizikových pacientů na hodnotu 1,8 mmol/l a nižší².

Farmakoterapie dyslipidémie

V ČR nadále využíváme 5 hlavních skupin hypolipidemik: statiny, fibráty, ezetimib, niacin a pryskyřice.

Tabulka 3. Přehled statinů a jejich základních farmakologických vlastností

Statin	Původ	Lipofilita	Prodrug	Metabolizace	T _{1/2} (h)	Dávkování (mg)
simvastatin	semi-syntetický	+	ano	CYP3A4	2–3	5–80
lovastatin	přírodní	+	ano	CYP3A4	2–3	10–80
pravastatin	přírodní	–	ne	sulfurace	1	5–40
fluvastatin	syntetický, racemát	+	ne	CYP2C9	0,5	20–80
atorvastatin	syntetický, enantiomer	+	ne	CYP3A4	13–16 (30)	10–80
rosuvastatin	syntetický	–	ne	CYP2C6, 2C19 (menšina)	20	5–40

Tabulka 4. Fibráty a jejich vybrané farmakologické vlastnosti

Fibrát	Generace	T _{1/2} (hod)	Dávkování (mg/den)	Vliv na koncentrace lipidů (%)			
				TC	TG	HDL-c	LDL-c
bezafibrát	II	2	400–600	–10 až –15	–30 až –48	+5 až +17	–15
gemfibrozil	II	1,5	600–900	–15	–30 až –50	+5 až +20	–10
fenofibrát	III	20	200–400 mikronizované formy: 160–267	–10 až –15	–30 až –45	+10 až +15	–10 až –15
ciprofibrát	III	80–100	100	–15 až –25	–37 až –73	+18 až +39	–18 až –29

O hypolipidemické farmakoterapii bylo jenom v posledních letech publikováno velmi mnoho odborných statí i monografií, a proto v následujících odstavcích budou zmíněny vybrané novinky z poslední doby. Pro další informace k tématu odkazujeme na bohatou domácí literaturu^{4–6}.

Statiny

Statiny zůstávají základním kamenem hypolipidemické farmakoterapie u všech osob s dyslipidémií a zvýšeným KV rizikem. Připomeňme, že hlavní indikací není zlepšení lipidogramu, ale snížení kardiovaskulárního rizika, k čemuž statiny disponují i řadou tzv. pleiotropních účinků. Přehled zástupců této lékové skupiny uvádí tabulka 3.

Základní mechanismus účinku statinů spočívá v blokádě enzymu hydroxy-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy a tímto mechanismem snižuje produkci cholesterolu v buňce; z hlediska plazmatických koncentrací lipoproteinů je tento efekt nejdůležitější na úrovni hepatocytů. Intracelulární deplece cholesterolu vede ke zvýšení exprese receptorů pro LDL-cholesterol a jeho zvýšené vychytávání z cirkulace.

V současnosti je trendem použití statinů s dostatečnou účinností v dávkách vedoucí k dosažení cílové hodnoty LDL-c. Těmto požadavkům aktuálně nejlépe odpovídají atorvastatin a rosuvastatin. Simvastatin není aktuálně doporučován v maximální dávce 80 mg (která se účinností vyrovná středním dávkám atorvastatinu a rosuvastatinu) pro relativně vyšší riziko myopatie, jak ukázala studie SEARCH publikovaná v roce 2010⁷. Na druhé straně, všechny typy statinů nadále využíváme u těch, kterým uvedené látky s nejvyšší účinností nevyhovují nebo se u nich při léčbě vyskytují nežádoucí účinky.

Velkou diskusi a pozornost výzkumníků vyvolalo zjištění zvýšené incidence nově vniklého diabetu u uživatelů statinů. Přestože není nadále úplně objasněn mechanismus, kterým ke zhoršení rizika diabetu při terapii statinem dochází, zdá se, že hlavní roli hraje zhoršení inzulinové rezistence v extrahepatálních tkáních⁸. Jak ukázaly

metaanalýzy, uvedený negativní vliv je vlastní všem statinovými molekulám. Většina analýz i autorit v oblasti se shoduje v názoru, že zatímco riziko vzniku diabetu je malé a pohybuje se na úrovni zvýšení rizika o 10 %, přínos terapie statinem u diabetiků i u osob s metabolickým syndromem/prediabetem je nesrovnatelně větší. Léčba statinem zabrání devíti KV příhodám na jeden nově vzniklý případ diabetu^{9,10}. Proto převládá názor, že není důvod ke změně léčebné praxe použití statinů¹¹.

Fibráty

V posledních letech v Česku tuto skupinu reprezentuje dominantně fenofibrát v různých lékových formách. Tabulka 4 uvádí přehled fibrátů s jejich farmakologickou charakteristikou.

Fibráty agonizují nitrojaderné receptory PPAR alfa a zasahují především do metabolismu na triglyceridy bohatých částic na úrovni jejich produkce i katabolismu na více úrovních.

Těžiště použití fibrátů leží v současnosti v kombinaci se statinem u nemocných s trvající hypertriglyceridemií a/nebo nízkou hladinou HDL-c při léčbě statinem. Bezpečnost a účinnost kombinace statin+fibrát byla testována v „lipidové“ větvi studie ACCORD, v níž přidání fenofibrátu k léčbě simvastatinem u nemocných se smíšenou DLP vedlo k příznivému ovlivnění výskytu makrovaskulárních komplikací diabetu¹¹. Rovněž metaanalýza studií s fibráty konstatovala konzistentní pozitivní účinek fibrátů u nemocných s tzv. aterogenní (smíšenou) dyslipidemií, u nichž snižují výskyt makrovaskulárních komplikací přibližně o třetinu¹². Proto se fibráty dostaly i do posledních doporučení evropských společností a jejich přidání k terapii by mělo být zváženo u nemocných s trvající neuspokojivou kontrolou triglyceridemie či při nízké koncentraci HDL-c při léčbě statinem². Kombinace statin+fibrát (případně statin+niacin) se jeví jako vhodná alternativa ke snížení reziduálního KV rizika u osob se smíšenou DLP, jakkoli dosažení velmi nízkých koncentrací LDL-c zůstává primárním léčebným cílem.

Zcela novou oblastí pro podávání fenofibrátu se po publikaci studie FIELD v roce 2005 stala prevence mikroangiopatických diabetických komplikací. Pozitivní výsledky byly potvrzeny i ve studii ACCORD a jejích podstudii¹³. Zejména použití u pacientů s diabetickou retinopatií se jeví jako velmi slibné a pravděpodobně se dříve či později dočkáme rozšíření schválených indikací fenofibrátu i na tuto oblast.

Niacin

Nejstarší z hypolipidemik, niacin, u nás dostupný ve fixní kombinaci s inhibitorem prostaglandinového receptoru laropiprantem omezujícím výskyt nežádoucích účinků tzv. flushe, se opět dostal do klinického použití i u nás. V roce 2010 publikovaná metaanalýza výsledků niacinových studií dokumentovala přesvědčivě jeho účinnost ve snižování rizika aterosklerotických příhod v monoterapii i kombinaci se statinem¹⁴.

Niacin interaguje s několika typy receptorů. Z hlediska hypolipidemických účinků je nejdůležitější receptor GPR109A (označovaný také jako „niacinový receptor“), který se vyskytuje v různých tkáních a zprostředkuje snížení lipolýzy v buňkách tukové tkáně s následným příznivým ovlivněním metabolismu na triglyceridy bohatých částic. Niacin však příznivě ovlivňuje všechny lipoproteinové třídy včetně LDL částic a jako jediné v současnosti používané hypolipidemikum i koncentrace lipoproteinu (a)¹⁵.

V tomto kontextu překvapil výsledek studie AIM-HIGH publikované na sklonku roku 2011¹⁶. Studie testovala vliv přidání niacinu k léčbě zaměřené na dosažení cílové (velmi nízké) hodnoty LDL-c u nemocných v sekundární prevenci. Její předčasné ukončení pro nedostatečnou účinnost a dokonce pozorované mírné zvýšení rizika ischemické cévní mozkové příhody vyvolalo velkou diskusi. Kombinovaný preparát niacin ER/laropiprant byl zkoušen ve velké randomizované studii HPS2-THRIVE: pacientům s přítomností KV onemocnění léčených simvastatinem

nebo kombinací simvastatin + ezetimib, jejichž průměrný LDL-c byl 2,0 mmol/l a HDL-c 1,0 mmol/l, byl přidán kombinovaný preparát niacin ER/laropiprant nebo placebo. V okamžiku přípravy tohoto článku jsou k dispozici první komentáře dosud nezveřejněných výsledků studie, z nichž vyplývá, že přidání niacinu nemělo u takovéto skupiny pacientů vliv na výskyt primárního sledovaného cíle. Naopak bylo provázáno vzestupem počtu závažných (nefatálních) nežádoucích účinků. Na základě těchto výsledků bylo zahájeno stahování fixní kombinace niacin ER/laropiprant z trhu.

Jde tedy o druhou velkou studii s niacinem z poslední doby (spolu se studií AIM-HIGH), která u pacientů v sekundární prevenci KVO s LDL-c < 2 mmol/l neprokázala benefit přidání niacinu k léčbě statinem (resp. ke kombinaci statin + ezetimib). Použití niacinu zcela jistě bude přehodnoceno a teprve úplné zveřejnění výsledků studie HPS-THRIVE ukáže, zdali můžeme od této léčby očekávat nějaký přínos alespoň v určitých podskupinách pacientů.

Ezetimib

Ezetimib je selektivní inhibitor absorpce cholesterolu v tenkém střevě. Blokádu přenašečového proteinu NPC1L1 (Nieman-Pick C1-like 1) v kartáčovém lemu enterocytů dochází ke snížení vstřebávání cholesterolu, jehož koncentrace v portální krvi se snižuje. Na to reaguje hepatocyt zvýšenou expresí LDL-receptorů na svém povrchu a tak klesá hladina LDL-cholesterolu v krvi. Současně dochází ke kompenzačnímu zvýšení intracelulární syntézy cholesterolu, a proto se ezetimib velmi dobře hodí do kombinace se statinem, jehož LDL snižující efekt prohlubuje v průměru o 20 % (tzv. duální inhibice)¹⁷.

Racionální indikace ezetimibu tkví v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu. U nemocných s rezistentní dyslipidemií jej lze používat i v trojkombinaci statin+fibrát/niacin+ezetimib. U pacientů netolerujících statin může být ezetimib součástí kombinací (niacin+ezetimib, fibrát+ezetimib), jakkoli tyto kombinace nemají důkazy z klinických studií a měly by být indikovány specialisty. Monoterapie ezetimibem bude vyhrazena pacientům, kteří netolerují ostatní hypolipidemika a nedosahují cílových hodnot LDL-c při dietních a režimových opatřeních.

Ezetimib obohatil nedávno svou sbírku dat z klinického výzkumu o výsledky studie SHARP, dokumentující snížení vaskulárního rizika u nemocných s různým stupněm renální insuficience při použití kombinace simvastatin+ezetimib¹⁸. Studie SHARP ukázala vůbec poprvé, že použití ezetimibu (v kombinaci se statinem) snižuje vaskulární riziko hodnocené počtem příhod; zejména významné bylo snížení rizika nehemoragického iktu a revascularizačních výkonů. Na druhé straně, právě design protokolu, v němž chyběla větev testující samotný statin, neumožňuje „přisouzení“ příznivého efektu jednoznačně statinu či ezetimibu. Místo ezetimibu proto dále zůstává v kombinaci se statinem u těch, kteří ani při maximální tolerované dávce statinu nedosahují cílové hodnoty LDL-cholesterolu.

Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin)

Ve výčtu hypolipidemik nelze nezpomenout v současné době relativně opomíjené pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin). Nevstřebatelné pryskyřice mají schopnost vázat žlučové kyseliny ve střevním lumen. Tak dochází ke snížení jejich enterohepatálního oběhu a vzrůstá fekální exkrece. Pokles intracelulární koncentrace cholesterolu v hepatocytu stimuluje zmnožení LDL receptorů na povrchu hepatocytu a tak zvyšuje eliminaci LDL částic z plazmy¹⁹.

Sekvestranty žlučových kyselin mají důkazy z klinických studií potvrzující jejich příznivý vliv na výskyt kardiovaskulárních příhod i mortalitu. Ve studii LRC-CPPT publikované už v roce 1986 vedlo podávání 24 g kolestyraminu denně ve skupině mužů ve věku 35–59 let bez manifestní koronární aterosklerózy ke snížení rizika koronárních příhod o 19 % proti placebo. Připomeňme, že tato práce probíhala před érou statinů a ani další kardiovaskulární farmakoterapie nebyla tehdy příliš rozšířena²⁰.

Nežádoucí účinky se omezují na zažívací trakt, ale bohužel bývají natolik obtěžující, že vedou často k přerušení léčby. Nejčastější stížností nemocných je úporná obstipace. Adherenci nemocných k léčbě pryskyřice dále snižuje nepříjemná chuť a konzistence zejména u práškových lékových forem. Obavy ze sníženého vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích většinou nejsou na místě, ani dětští pacienti sledovaní v klinických studiích neměli hladiny snížené pod dolní hranice normálního rozmezí. Vzhledem k minimálním systémovým nežádoucím účinkům jsou pryskyřice jedinou povolenou hypolipidemikou v těhotenství a v období kojení. Podobně i u dětí s familiární hypercholesterolemíí reprezentují nejbezpečnější alternativu farmakologické léčby, ačkoli v současnosti lze u pediatrických pacientů starších osmi let v individuálních případech připustit i terapii statinem. Své nezastupitelné místo mají sekvestranty žlučových kyselin u jedinců, kteří netolerují léčbu statiny v dostatečné dávce k dosažení cílové hodnoty pro jejich rizikovou kategorii^{4/}. Kombinace malé dávky statinu s pryskyřicí může vést k podstatnému prohloubení efektu monoterapie statinem.

Závěr

Farmakoterapie dyslipidemií je základem snižování kardiovaskulárního rizika. Největší množství důkazů příznivého působení na cévní systém v různých populačních skupinách máme pro terapii statiny, které jsou ve většině klinických situací také hypolipidemiky první volby. Na druhé straně je známo, že i léčení statinem mají nadále vysokou pravděpodobnost kardiovaskulární příhody či úmrtí – hovoří se o tzv. reziduálním riziku. Kombinace hypolipidemik je jednou z možných cest, jak toto riziko snížit. Správnou indikací hypolipidemik u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem pomáháme nemocným oddálit nebo zcela eliminovat vznik aterosklerotických komplikací. Na druhé straně připomeňme nezastupitelnou úlohu režimových opatření, která můžeme (a měli bychom) doporučit jako obecné principy zdravého životního stylu.

Literatura

- Vrablík M a kol. Otazníky kardiovaskulární prevence 2009. FAMA, Brno, 2009, s. 187.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011 July, 217(1): 3–46.
- Vaverková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitřní lékařství* 2007, 53(2): 181–97.
- Češka R a kol. Cholesterol a ateroskleróza – léčba dyslipidemií. Triton, Praha 2012, s. 408.
- Vrablík M, Motyková E, Zvolská K et al. Kombinace hypolipidemik: jak dál po studii ACCORD? *Kap Kard* 2010, 2: 100–104.
- Fait T, Vrablík M, Češka R. *Preventivní medicína*. 2. vydání. Praha, Maxdorf-Jessenius, 2011.
- Armitage J, Bowman L, Wallendszus K et al. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010, 376(9753): 1658–69.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009, 32(10): 1924–9.
- Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipido* 2011, 22(6): 460–6.
- Belalcazar LM, Raghavan VA, Ballantyne CM. Statin-induced diabetes: will it change clinical practice? *Diabetes Care* 2009, 32(10): 1941–3.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362(17): 1563–74.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010, 363(7): 692–4.
- Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye (Lond)* 2011, 25(7): 843–9.
- Bruckert E, Labreuche J, Amarencio P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010 June, 210(2): 353–61.
- Al-Mohaisen MA, Pun SC, Frohlich JJ. Niacin: from mechanisms of action to therapeutic uses. *Mini Rev Med Chem* 2010, 10: 204–17.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011, 365(24): 2255–67.
- Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004, 58: 746–55.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377(9784): 2181–92.
- Shepherd J. Mechanism of action of bile acid sequestrants and other lipid-lowering drugs. *Cardiology*. 1989, 76 Suppl 1: 65–71.
- The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial Group. Results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984, 251: 351–64.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 – 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – www.sukl.cz.

