

UMÍME PŘEDCHÁZET VZNIKU KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ?

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prevence chorob oběhového systému intervencí rizikových faktorů zaznamenala podstatné úspěchy. Přesto jsou kardiovaskulární choroby nejčastější příčinou přijetí k hospitalizaci i úmrtnosti ve vyspělém světě. Současné možnosti předcházení komplikací aterosklerózy lze využívat lépe. Cestou k dalšímu zlepšení výsledků preventivních programů je snaha o maximální ovlivnění co největšího počtu rizikových faktorů. Důsledná léčba dyslipidémie, arteriální hypertenze, poruchy glukózového metabolismu, protrombogenního stavu a dalších ovlivnitelných faktorů u všech rizikových osob může přinést další pokles incidence kardiovaskulárních příhod a v konečném důsledku i pokles nákladů spojených s léčbou kardiovaskulárních chorob. V textu je uveden přehled současných klinicky ověřených a využitelných možností ke snížení výskytu komplikací aterosklerózy.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, prevence, hypolipidemika, antihypertenziva, antiagregační léčba, antidiabetika.

Med. Pro Praxi 2008; 5(3): 101–104

Úvod

Jediná skupina chorob, u které došlo v posledních desetiletích k dramatickému poklesu úmrtnosti, je onemocnění srdce a cév. Celkově klesla kardiovaskulární mortalita o jednu třetinu a právě pokles úmrtnosti na oběhová onemocnění je hlavním důvodem prodloužení střední délky života. Tento příznivý trend jsme zaznamenali nejen u nás, ale i v celém vyspělém světě. Máme tedy důvod ke spokojenosti. Díky probíhajícímu výzkumu jsme poznali řadu nových rizikových faktorů a v mnoha případech následný vývoj přinesl i poznatky o možnosti jejich ovlivnění. Farmakologickou léčbou dovedeme ovlivnit jednotlivé rizikové faktory a jsme schopni snížit dramaticky riziko i u těch nemocných, kterým úprava životního stylu nestačí. Často musíme použít farmakologickou léčbu u osob, které změny životního stylu nejsou schopni a i v těchto případech dokážeme mocnými léky upravit dyslipidémii, příznivě ovlivnit krevní tlak, zlepšit metabolismus glukózy atd. Máme k dispozici obrovské množství důkazů z klinických studií, které tvoří základ odborných doporučení, jak nejlépe onemocněním srdce a cév předcházet a jak je léčit. Přesto jsou statistiky neúprosné. Na kardiovaskulární onemocnění zemřelo v České republice v roce 2006 52 % žen a 47 % mužů, takže onemocnění krevního oběhu jsou nadále nejčastější příčinou smrti (21). Podobný trend lze dokumentovat i v ostatních evropských zemích. Výsledky mezinárodního výzkumu Euroaspire III prezentované na výročním sjezdu Evropské kardiologické společnosti v září 2007 jasně ukázaly, že pokles výskytu kardiovaskulárních onemocnění se zastavil (11). Ostatně i ve zmíněných klinických studiích prokazujících jednoznačný prospěch z léčby antihypertenzivy/hypolipidemiky/antiagregancii atd. jsou u aktivně léčených účastníků stále zaznamenávány kardiovaskulární příhody. Navíc nám výsledky klinických zkoušek z posledních let přinesly nejednu překvapující informaci

(vzpomeňme negativní výsledky studie FIELD s fenofibrátem, zastavení dalšího vývoje HDL-cholesterol zvyšujícího torcetrapibu i zcela nedávné překvapivé závěry studie ENHANCE s ezetimibem) (4). Poslední jmenovaná studie porovnávala vliv léčby simvastatinem v monoterapii a v kombinaci s ezetimibem na tloušťku intimomediálního komplexu (IMT) u nemocných s familiární hypercholesterolémií. Přestože při kombinaci simvastatinu s ezetimibem bylo dosaženo průměrné hladiny LDL-cholesterolu o 17 % nižší než při léčbě monoterapií, nebyl prokázán žádný rozdíl při hodnocení změn IMT mezi posuzovanými skupinami. Na celkové hodnocení studie si budeme muset počkat do publikace výsledků, která se očekává na jaře letošního roku. Je tedy zřejmé, že odpověď na otázku v nadpisu tohoto článku není jednoduchá a budeme se ji snažit najít v následujícím textu.

Proč nejsou preventivní opatření proti kardiovaskulárním chorobám účinná?

Jak je uvedeno výše, v epidemiologických sledováních i v klinických studiích je stále zaznamenáván relativně velký výskyt kardiovaskulárních příhod. Při pohledu na závěry velkých analýz klinických studií je zřejmé, že i v kontrolovaných skupinách účastníků klinických hodnocení jsme schopni předejít přibližně 30 % kardiovaskulárních komplikací, zbývající dvě třetiny zůstávají beze změny (2). I ve studiích snažících se o maximální ovlivnění rizikových faktorů vysokými dávkami léčiv nebyly výsledky lepší (1). Jsou tedy naše současné možnosti kardiovaskulární prevence nedostatečné? Chybí nám účinnější léky? Nevíme, co našim pacientům doporučit, aby jejich riziko komplikací aterosklerózy kleslo dostatečně? Nebo snad nevyužíváme současné možnosti léčby? Vysvětlení není jednoduché a bude kombinací více příčin. Jistě by bylo příjemné nám lékařům a ještě více pacientům,

kdybychom dostali k dispozici nový lék/léky, které by dokázaly zamezit vzniku aterosklerózy a zabránit jejím komplikacím. S ohledem na množství faktorů, které se na aterosklerotických cévních změnách podílejí (a je jisté, že zatím zdaleka neznáme všechny) bychom čekáním na takové léčivo pouze marnili čas. Můžeme také čekat na výsledky výzkumů v oblasti rizikových faktorů a snažit se modifikací nově zjištěných rizik dále snižovat pravděpodobnost výskytu cévních komplikací. Na druhé straně epidemiologická data ukazující stagnující trendy v kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti nám čekat nedovolují. To, co můžeme pro nemocné udělat již nyní, je zlepšení využití současných možností a snaha o intervenci co největšího počtu rizikových faktorů. Je trendem dneška, že po viditelných úspěších na poli léčby arteriální hypertenze a dyslipidemií se musíme zaměřit na komplexní intervenci všech rizikových faktorů. Často se v této souvislosti hovoří o reziduálním riziku (ne zcela přesně vymezený termín vyjadřující míru rizika, která „zbývá“ po ovlivnění dyslipidémie statinem) nebo o multifaktoriálním riziku. Že takový přístup funguje i v klinické praxi je ostatně již dokázáno. Ve více než osmiletém sledování populace diabetiků 2. typu ve studii STENO 2 bylo farmakologickou intervencí a modifikací životního stylu ovlivňováno co nejvíce rizikových faktorů. Byl srovnán „konvenční“ a „agresivní“ léčebný režim a výsledkem multifaktoriálního intenzivního přístupu byl pokles relativního rizika kardiovaskulární příhody o 53 % (6). Zdá se tedy, že lepším využitím současných možností bychom mohli posunout současnou hranici počtu zamezených příhod z jedné třetiny až na jednu polovinu a to je jistě rozdíl, o který stojí zato usilovat.

Určení kardiovaskulárního rizika

Stanovení rizika kardiovaskulární příhody je prvním krokem při volbě vhodného přístupu ke kar-

Tabulka 1. Tabulky SCORE pro ČR

10leté riziko kardiovaskulárního úmrtí podle věku, kuřáckých zvyklostí, systolického krevního tlaku, pohlaví a hladiny celkového cholesterolu.

Systolický krevní tlak (mm Hg)	Ženy										Věk	Muži										Riziko
	Nekuřačky					Kuřačky						Nekuřáci					Kuřáci					
	180	160	140	120		180	160	140	120			180	160	140	120		180	160	140	120		
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	
	Celkový cholesterol (mmol)																					
65	10	12	14	16	19	19	23	27	31	36	18	22	25	29	34	34	39	45	51	57		
	7	8	10	12	14	14	16	19	22	26	13	15	18	21	25	25	29	34	39	44		
	5	6	7	8	10	10	12	14	16	19	9	11	13	15	18	18	21	25	29	33		
	3	4	5	6	7	7	8	10	11	13	6	8	9	11	13	13	15	18	21	24		
60	5	6	7	8	10	10	12	15	17	20	11	13	15	18	21	21	25	29	34	39		
	4	4	5	6	7	7	9	10	12	14	8	9	11	13	15	15	18	21	25	29		
	3	3	4	4	5	5	6	7	9	10	5	6	8	9	11	11	13	15	18	21		
	2	2	2	3	4	4	4	5	6	7	4	4	5	6	8	8	9	11	13	15		
55	3	3	4	4	5	5	6	7	9	10	6	8	9	11	13	13	15	18	21	24		
	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	5	5	6	8	9	9	11	13	15	18		
	1	1	2	2	3	3	3	4	4	5	3	4	4	5	6	6	8	9	11	12		
	1	1	1	1	2	2	2	3	3	4	2	3	3	4	4	4	5	6	7	9		
50	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	4	5	5	6	8	8	9	11	13	15		
	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	3	3	4	5	5	5	6	8	9	11		
	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	3	3	4	4	4	5	6	9		
	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5		
40	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6		
	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4		
	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3		
	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2		

diovaskulární prevenci u jednotlivých nemocných. Preventivní strategie bude jiná u mladého, asymptomatického nekuřáka než u nemocného ve vyšším věku s kumulací rizikových faktorů. Osoby s manifestním kardiovaskulárním onemocněním jsou stejně jako diabetici 2. typu indikovány k cílené intervenci všech přítomných ovlivnitelných rizikových faktorů a doporučené cílové hodnoty krevního tlaku, lipidů a glykémie dosahujeme za použití režimových opatření prakticky vždy v kombinaci s farmakoterapií. Podobný přístup zasluhují i osoby s prokázanou subklinickou aterosklerózou, tedy asymptomatické nemocní, u kterých byla přítomnost aterosklerózy objektivizována zobrazovacími metodami (např. ultrazvukové vyšetření krčních tepen, stanovení tzv. kalciového skóre koronárních tepen pomocí CT vyšetření). U ostatních odhadujeme kardiovaskulární riziko s využitím tabulek nebo kalkulátorů rizika zohledňujícími nejdůležitější rizikové faktory. V České republice používáme nejčastěji k odhadu rizika tabulky vycházející z projektu SCORE (8). Tabulky jsou přehledné a práce s nimi je snadná (tabulka 1). Na druhé straně je třeba si uvědomit limitace takto provedeného odhadu. Nejdůležitější je, že tabulka není vhodná pro odhad rizika osob mladších 40 let. V poslední revizi doporučení Evropské kardiologické

Tabulka 2. Relativní riziko kardiovaskulárního onemocnění pro asymptomatické osoby mladší 40 let (Evropská doporučení pro kardiovaskulární prevenci v klinické praxi, ESC 2007)

Systolický krevní tlak (mm Hg)	Nekuřáci								Kuřáci							
	4				5				6				7			
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	3	3	4	5	6	6
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	3	3	4	5	6	3
120	1	1	1	2	2	2	2	3	4	5	2	2	3	3	4	2

společnosti byla pro tuto věkovou skupinu navržena speciální tabulka vypovídající o míře relativního rizika. Dosazením zjištěných hodnot do této tabulky se dozvíme, o kolik procent je riziko vyšetřovaného vyšší ve srovnání s jinak zdravými osobami stejného věku a pohlaví (7, tabulka 2). Při použití tabulek SCORE je třeba si uvědomit, že odpovídají na otázku, jaká je pravděpodobnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin v následujících deseti letech. Nedozvídáme se tedy informaci o dlouhodobém riziku. Je také nutno mít na mysli, že tabulka nezohledňuje mnoho rizikových faktorů (často zvláště důležitých z hlediska tzv. multifaktoriálního rizika, viz výše), a proto u některých skupin (typicky osoby s metabolickým syndromem) je riziko stanovené podle SCORE tabulek podhodnocené.

Se všemi uvedenými výhradami je tabulka SCORE velmi dobrým vodítkem pro volbu léčebného postupu a zejména při rozhodování o zahájení farmakologické léčby.

Účinná strategie ovlivnění kardiovaskulárního rizika

Základní principy managementu osob se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem jsou stále stejné. Máme možnost snažit se o snížení rizika změnou diety a životního stylu (režimová opatření) a/nebo s použitím medikamentů (farmakologická léčba). Jaké jsou tedy konkrétní možnosti a co by nemělo chybět, podle současných poznatků, v maximální „antisklerotické strategii“?

Nefarmakologická opatření

Přestože u nemocných (a z hlediska času straveného jejich vysvětlením mnohdy i odborníky) neoblíbená, jsou změny životního stylu a stravovacích návyků nezbytné pro dosažení dlouhodobého úspěchu při ovlivňování kardiovaskulárního rizika. Doporučení režimových opatření se přitom v zásadě kryje s obecnými požadavky na zdravý životní styl. Všichni bychom měli mít alespoň 30 minut nepřerušované pohybové aktivity denně a pestrout stravu s dostatkem vlákniny, vitaminů a kvalitních proteinů, s přívodem kalorií, který zajistí pokles zvýšené tělesné hmotnosti a její dlouhodobé udržení (7, 18). Je prokázáno, že změna životního stylu je efektivní a velmi bezpečnou cestou ke snížení rizika cévních onemocnění (17). Nevyřešenou otázkou však zůstává, jak přimět rizikové osoby k trvalé úpravě životního stylu – zatím žádný způsob individuálního i skupinového přístupu v běžné klinické praxi nepřinesl potřebnou účinnost.

Farmakologická opatření

V současnosti máme k dispozici celou paletu léků, pro které existují důkazy z klinických studií, potvrzující jejich protektivní účinky na kardiovaskulární systém. Na druhé straně je pravdou, že v poslední době nám klinická sledování poskytla i některé překvapivé závěry, kdy slibné výsledky preklinických sledování příznivého vlivu farmak na rizikové faktory aterosklerózy nevyústily v pokles počtu kardiovaskulárních příhod (4, 13). V roce 2007 byla také publikována nová doporučení, v nichž se změnilo tradiční postavení některých lékových skupin užívaných v kardiologii (12). Jaká je tedy základní farmakologická strategie k maximálnímu snížení rizika cévních komplikací aterosklerózy? Pro zjednodušení budeme uvažovat o osobách s vysokým kardiovaskulárním rizikem, tedy pacientech s manifestním onemocněním oběhového systému aterosklerotické etiologie nebo s jeho ekvivalentem (např. diabetes mellitus 2. typu) či s kumulací rizikových faktorů s absolutním rizikem úmrtí z kardiovaskulárních příčin podle tabulek SCORE nad 5 %.

Hypolipidemická léčba

Hlavním cílem podle poslední revize doporučených postupů zůstává ovlivnění hladiny LDL-cholesterolu. Léčbu ve většině případů začínáme statinem. K dosažení stále přísnějších cílových hodnot (pro kategorii nejvyššího rizika hodnoty LDL-cholesterolu nižší než 2 mmol/l) je nutné často volit kombinaci léčby. Pro dosažení maximálního LDL snižujícího efektu kombinujeme statin s ezetimibem, selektivním blokátorem střevní absorpce cholesterolu, jehož použití přináší další 15–20 % snížení hladin LDL-c ve srovnání s monoterapií statinem.

Častěji než dříve budeme také volit kombinaci statinu s fibrátem, která kromě dalšího snížení LDL-c (obdobného jako u kombinace s ezetimibem) napomůže ovlivnění ostatních složek plazmatického lipidového spektra (triglyceridů a HDL-c) (19). Větší pozornost věnovaná ovlivnění všech podtříd plazmatických lipidů je jednou z cest, jak dále snížit riziko cévních příhod a ovlivnit tak výše zmíněné „zbytkové (reziduální) riziko“. Plazmatické hladiny lipidů lze ovlivňovat i řadou dalších léčiv. Za prokázané lze považovat příznivé působení omega-3 masných kyselin na koncentraci triglyceridů (20). U diabetiků dosáhneme zlepšení lipidogramu těsnější kontrolou diabetu a je dokumentováno, že u inzulinorezistentních osob se smíšenou dyslipidemií má podávání metforminu příznivý vliv také na hladiny krevních tuků.

Antihypertenzivní léčba

Farmakologická léčba vysokého krevního tlaku je nezbytnou součástí antisklerotické strategie. Na kombináční režimy jsme v léčbě hypertenze již dávno zvyklí, ale v poslední době se poněkud změnil náhled na volbu jednotlivých tříd antihypertenziv. Z hlediska ovlivnění kardiovaskulárního rizika jsou prokazatelně úspěšné látky ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron, inhibitory ACE a blokátory AT1 receptorů. Zdokumentovaný je i vliv blokátorů kalciových kanálů. V kombináčních režimech by neměla chybět malá dávka thiazidového diuretika. Podávání výše uvedených tříd antihypertenziv samostatně i v kombinaci je spojeno s významným poklesem počtu kardiovaskulárních příhod i úmrtnosti na oběhová onemocnění, jak bylo demonstrováno na desetitisícových souborech nemocných v klinických studiích (14, 15). Betablokátory zůstávají lékem první volby u hypertoniků s ischemickou chorobou srdeční a chronickým srdečním selháním, ale pro své metabolické (a jiné) vedlejší účinky se dostávají na čtvrté místo při volbě antihypertenzivních kombinací (12). Kombinací nižších dávek více antihypertenziv dosáhneme nejen kontroly hypertenze, ale můžeme počítat i s dalšími příznivými vlastnostmi jednotlivých lékových tříd (přímé ovlivnění cévní stěny a endoteliální funkce apod.), které mohou přispět k co největšímu snížení pravděpodobnosti cévních příhod.

Antiagregační terapie

I přes všechna rizika je protidestičková léčba indikována u všech osob s prokázanou aterosklerózou a též u osob s diabetes mellitus 2. typu. Podávání antiagregační léčby účinně snižuje riziko i u nemocných s metabolickým syndromem. Kyselina acetylsalicylová (ASA) v dávce 75 až 100 mg by měla být podávána i nemocným s metabolickým syndromem, jehož součástí je protrombotický stav (10).

Kombinace aspirinu s dalším protidestičkovým lékem (clopidogrel) je na místě pouze u akutních koronárních syndromů. U chronických stabilních nemocných je tato kombinace spojena s vyšším rizikem krvácivých komplikací, ale nikoli se snížením rizika koronárních příhod. Monoterapie clopidogrelem může být alternativou podávání ASA v případech intolerance (7, 18). Jednou ze základních podmínek bezpečného podávání antiagregační léčby je dosažení účinné kontroly arteriální hypertenze před zahájením protidestičkové léčby a samozřejmě poučení pacienta o možných nežádoucích účincích.

Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba je nedílnou součástí preventivních postupů. U osob se zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací (zejména u nemocných s fibrilací síní nebo po opakovaných tromboembolických příhodách) je plně na místě trvalá antikoagulační léčba. Vzhledem k možným komplikacím protisrážlivé léčby se při její indikaci vždy orientujeme podle míry rizika (anamnéza tromboembolické příhody, věk, pohlaví, přidružené rizikové faktory apod.) a indikujeme ji u vysoce rizikových osob. Na druhé straně je třeba uvést, že správně vedená a indikovaná antikoagulační léčba má prokazatelně pozitivní vliv na počty kardiovaskulárních příhod a mortalitu (8).

Antidiabetická léčba

U všech osob s diabetes mellitus 2. typu je lékem první volby metformin. Metformin zlepšením inzulinové sensitivity příznivě ovlivňuje metabolismus krevních lipidů a může napomáhat redukci hmotnosti. V poslední době se i v léčbě diabetu doporučuje časnější zahájení kombináční léčby (metformin + derivát sulfonylurey, metformin + glitazon) k dosažení lepší kontroly glykémie při menším výskytu nežádoucích účinků léčby nižšími dávkami jednotlivých léků (3, 5). Je třeba říci, že v současné době probíhá intenzivní diskuze o kardiovaskulární bezpečnosti glitazonů, protože podle nedávno provedených analýz je podávání rosiglitazonu spojeno se zvýšením rizika kardiovaskulárních příhod. U druhého, klinicky používaného pioglitazonu nejsou data o negativních dopadech na cévní systém tak jednoznačná, ale i u tohoto léku nemůžeme říci, že přispívá ke snížení kardiovaskulárního rizika diabetiků (6). Zcela nové jsou informace o zastavení části studie ACCORD sledující vliv těsné kompenzace diabetu na výskyt kardiovaskulárních příhod. Podle předběžných zpráv studijního týmu byl ve větvi studie s kombinovanou antidiabetickou léčbou zaznamenán vyšší výskyt infarktů myokardu a dalších makrovaskulárních komplikací. Hlavním zdůvodněním těchto negativních dopadů je pravdě-

podobně opět podávání rosiglitazonu jako součásti kombinační hypoglykemizující léčby. Je však třeba vyčkat publikace celých výsledků studie, zatím máme k dispozici pouze neúplné informace, a tak je obtížné zjistit příčiny.

Ostatní farmakologická opatření

Kardiovaskulární riziko ovlivňuje nepřímo i celá řada léků z ostatních lékových skupin. Ovlivnění hmotnosti antiobezitiky povede ke změnám metabolismu krevních tuků a bude mít příznivý vliv na výšku krevního tlaku i homeostázu glukózy. Farmakologická léčba závislosti na nikotinu s použitím náhradní terapie nikotinem, psychofarmakoterapie nebo nově též parciálního agonisty nikotino-

vých receptorů v CNS (vareniclinu), která povede k zanechání kouření, jistě také podstatně sníží kardiovaskulární riziko kuřáka (9). Tyto úvahy jsou zcela na místě při hodnocení individuálního rizika nemocných a při rozhodování o volbě léčebného postupu by neměly být opomíjeny.

Závěrem

Výsledky epidemiologických šetření ukazují, že i když kardiovaskulární prevenci věnujeme dostatečnou pozornost a přestože máme účinné léky pomáhající v případech, kdy nefarmakologickými opatřeními nedosahujeme dostatečného ovlivnění rizikových faktorů, stále umíme předejít „jenom“ jedné třetině kardiovaskulárních příhod. Zvýšení úspěšnosti naší

intervence lze pravděpodobně dosáhnout lepším využitím všech možností, které máme k dispozici. Trvání na úpravě životního stylu a změně diety spolu s využitím možnosti modifikace co nejširšího spektra rizik pomocí moderní kombinační farmakologické léčby jsou strategie, od nichž lze očekávat posun současného poměru tří zabráněných příhod ku sedmi proběhlým správným směrem.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN,
U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2
e-mail: vrablik@seznam.cz

Literatura

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
2. Bays HE. Extended-release niacin/lovastatin: the first combination product for dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 485–501.
3. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007; 115(1): 114–126.
4. Clin Res Cardiol. 2007 Nov; 96(11): 767–86. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
5. Česká diabetologická společnost. Standardy péče o nemocné s diabetes mellitus 2. typu – verze 2007. www.diab.cz.
6. Gaede P, Vendel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Hear J* 2007; 28: 2375–2434.
8. Hurlen M, Abdelnoor H, Smith P et al. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction? *N Engl J Med* 2002; 347: 969–974.
9. Chen Z, Boreham J. Smoking and cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2002; 2(3): 243–252.
10. Karen I, Souček M et al. Metabolický syndrom – diagnostika a léčba. Doporučený postup pro všeobecné praktické lékaře. Dostupné na www.svl.cz
11. Kindermann M, Adam O, Werner N, Böhm M. Clinical Trial Updates and Hotline Sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007: (FINESSE, CARESS, OASIS 5, PRAGUE-8, OPTIMIST, GRACE, STEEPLE, SCAAR, STRATEGY, DANAMI-2, EXTRACT-TIMI-25,

- ISAR-REACT 2, ACUITY, ALOFT, 3CPO, PROSPECT, EVEREST, COACH, BENEFIT, MERLIN-TIMI 36, SEARCH-MI, ADVANCE, WENBIT, EUROASPIRE I-III, ARISE, getABI, RIO).
12. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25(6): 1105–1187.
13. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ et al. ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(13): 1304–1316.
14. Patel A, for the ADVANCE study group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
16. Štulc T. Komentář k článku Nové klinické studie thiazolidindiony DREAM, ADOPT a CHICA-GO – splnila se očekávání? *Curr Opin Lipidol CZ* 2007; 4: 95–96.
17. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
18. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, Česka R, Cífková R, Freiburger T, Piňha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vrablík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lek* 2007; 53(2): 181–97.
19. Vrablík M, Štulc T, Králíková E et al. Statiny, fibráty a jejich kombinace v léčbě hyperlipoproteinémií. *Medicína pro praxi* 2004; 5(4): 53–59.
20. Vrablík M. Omega-3 mastné kyseliny a kardiovaskulární onemocnění. *Interní Med* 2007; 6: 44–47.
21. Zdravotnická ročenka ČR 2006. Ústav zdravotnických informací. www.uzis.cz.