

Sekundární prevence u nemocných po ischemické CMP

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.^{1,2,3}, MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.^{1,3}, MUDr. Alena Krajčoviechová¹

¹Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Thomayerova nemocnice, Praha

²II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a VFN, Praha

³Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

Etiologická klasifikace ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) je přínosná pro stanovení správné diagnózy a zahájení optimální léčby. Podle evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění i doporučení European Stroke Organisation je terapie kombinací kyseliny acetylsalicylové (ASA) a dipyridamolu nebo clopidogrelem samotným terapií první volby u pacientů po nekardioembolické iCMP. Recentní americká doporučení připouštějí i samotnou ASA jako lék první volby. Pacienti s recentní iCMP a fibrilací síní mají vysoké riziko recidivy iCMP, je u nich indikována antikoagulační léčba, která se obvykle zahajuje do 14 dní od začátku symptomů. Antikoagulační terapie ≥ 3 měsíce je doporučena i u osob s iCMP, sinusovým rytmem a nálezem trombu v levé síni nebo v levé komoře. Farmakologická léčba hypertenze je doporučena u pacientů s iCMP nebo tranzitorní ischemickou atakou, kteří mají v prvních několika dnech po příhodě systolický krevní tlak (TK) ≥ 140 nebo diastolický TK ≥ 90 mm Hg; lze užít všechna účinná antihypertenziva. Současná doporučení se shodují v tom, že pacienti po iCMP mají být léčeni statiny.

Klíčová slova: TOAST klasifikace, kyselina acetylsalicylová (ASA), dipyridamol, clopidogrel, antihypertenzní léčba a statiny.

Secondary prevention in patients surviving an ischemic stroke

Etiologic classification of ischemic stroke helps to establish correct diagnosis and initiate optimal therapy. The European guidelines for cardiovascular disease prevention and European Stroke Organization guidelines recommend, in patients with non-cardioembolic ischemic stroke, either a combination of aspirin and dipyridamole or clopidogrel alone as first-line therapy. Recent US guidelines also recommend aspirin alone as the drug of first choice. Patients with recent ischemic stroke and atrial fibrillation are at high risk of recurrent ischemic stroke, and are indicated for anticoagulation therapy to be usually initiated within 14 days of symptom onset. Anticoagulation therapy ≥ 3 months is also recommended in patients after ischemic stroke, in sinus rhythm, and with thrombus formation in the left ventricle or atrium. Antihypertensive medication is recommended in patients with ischemic stroke or TIA who, after the first several days, have an established BP ≥ 140 mmHg systolic or BP ≥ 90 mmHg diastolic; all drugs can be used provided BP is effectively lowered. Current guidelines agree in that statin therapy is recommended in patients with ischemic stroke.

Key words: TOAST classification, acetylsalicylic acid (ASA), dipyridamole, clopidogrel, antihypertensive medication, statins.

Med. praxi 2015; 12(1): 8–12

Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou ve vyspělých zemích druhou nejčastější příčinou úmrtí a hlavní příčinou invalidity. Úmrtnost na CMP v posledních 30–40 letech ve vyspělých zemích sice klesá, ale vzhledem ke stárnutí populace a nárůstu incidence CMP s věkem lze v následujících 20 letech očekávat výraznou zátěž CMP pro celou společnost. Recidivy CMP představují čtvrtinu všech CMP, zhruba v polovině případů je lze považovat za selhání sekundární prevence (režimová doporučení, farmakologická léčba, event. intervenční výkony na karotickém řečišti). Ischemické CMP (iCMP) představují minimálně 85 % všech CMP. Tato práce s ohledem na omezený rozsah je zaměřena na antiagregační/antikoagulační, antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu u pacientů po iCMP.

Etiologická klasifikace ischemických CMP

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) představuje z patofyziologického hlediska značně heterogenní skupinu onemocnění, liší se prevalencí, mírou dědičnosti, rizikovými faktory, prognózou a terapeutickými postupy. Etiologická klasifikace iCMP je přínosná pro stanovení správné diagnózy a zahájení optimální léčby; má význam také pro výzkumné účely (1, 2).

Nejrozšířenější a nejpoužívanější klasifikační systém iCMP je TOAST (Trial of Org 10172 in acute stroke treatment) klasifikace (1). Na základě přítomnosti klinických symptomů, zhodnocení morfologického zobrazení mozku, sonografie karotických tepen, angiografie mozkových tepen a echokardiografie rozlišuje TOAST klasifikace pět hlavních podtypů iCMP: 1. ateroskleróza velkých tepen, 2. embolizace z kardiálního zdroje, 3. okluze malých

tepen (lakunární), 4. iCMP jiné určené etiologie (zahrnuje vzácné příčiny iCMP, např. vaskulopatie, hyperkoagulační stavy nebo hematologická onemocnění), a 5. iCMP neurčené etiologie. Původním záměrem TOAST klasifikace bylo lépe kategorizovat pacienty v rámci klinického hodnocení účinnosti antikoagulancia danaparoidu u různých typů iCMP. I když tato studie neprokázala účinnost danaparoidu, TOAST klasifikační systém se stal široce používaným nástrojem v dalších epidemiologických a genetických studiích (3).

Pokrok v diagnostice a široká dostupnost diagnostických metod nám umožňuje u jednoho pacienta identifikovat více potenciálních mechanismů vzniku iCMP (např. fibrilace síní a stenóza *a. carotis* $> 50\%$), což komplikuje rozhodnutí o dalším postupu a léčbě. Novější SSS-TOAST klasifikační algoritmus, vycházející z originálního TOAST systému, integruje výsledky komplex-

Tabulka 1. Základní charakteristiky nových perorálních antikoagulancií

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mechanismus	Přímý inhibitor trombinu	Přímý inhibitor faktoru Xa	Přímý inhibitor faktoru Xa
Prodrug	ano	ne	ne
Dávkování při FiS	150 mg dvakrát denně 110 mg dvakrát denně u osob nad 80 let a u pacientů užívajících verapamil, pacienti s vyšším rizikem krvácení a nízkým trombembolickým rizikem U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min je terapie kontraindikována	20 mg jednou denně 15 mg denně u pacientů s clearance kreatininu 15–49 ml/min) U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min je terapie kontraindikována	5 mg dvakrát denně 2,5 mg u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min nebo za přítomnosti 2 a více z následujících: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérový kreatinin > 133 μmol/l U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min je terapie kontraindikována
Biologická dostupnost	6 %	> 80 %	≈ 50 %
Doba do dosažení maximální koncentrace v plazmě	2 hod.	≈ 3 hod.	1–3 hod.
Poločas	12–17 hod.	5–9 hod.	9–12 hod.
Vazba na plazmatické proteiny	35 %	> 90 %	87 %
Vylučování ledvinami	≈ 80 %	33 % nezměněno 33% inaktivní metabolity	25 %
Lékové interakce	Inhibitory P-glykoproteinů (např. verapamil) – snížit dávku; dronaderon – nepodávat; Induktory P-glykoproteinů* – nepodávat	Účinné inhibitory P-glykoproteinů a CYP 3A4† – nepodávat; Účinné induktory P-glykoproteinů a CYP3A4‡ – doporučuje se opatrnost	Účinné inhibitory P-glykoproteinů a CYP 3A4† – nepodávat; Účinné induktory P-glykoproteinů a CYP3A4‡ – doporučuje se opatrnost

FiS – fibrilace síní; *induktory P-glykoproteinů: rifampicin, carbamazepin, fenytoin, třezalka (*Hypericum perforatum*), †účinné inhibitory P-glykoproteinů a CYP 3A4: azolová antimykotika (např. ketokonazol, itakonazol, vorikonazol), chloramfenikol, makrolidová antibiotika (např. claritromycin), inhibitory HIV proteáz (např. rito-navir, atazanavir); ‡ účinné induktory P-glykoproteinů a CYP3A4: fenytoin, carbamazepin, fenobarbital, *Hypericum perforatum*; CYP – cytochrom P450.

ního diagnostického postupu, a umožňuje tak stanovit nejpravděpodobnější mechanismus iCMP v případě přítomnosti více potenciálních mechanismů. Na základě síly důkazů a předem definovaných klinických a zobrazovacích kritérií byly první čtyři TOAST kategorie rozděleny na tři podkategorie, a to 1. zřejmá, 2. pravděpodobná, a 3. možná. Kategorie iCMP neurčené etiologie byla rozdělena na čtyři podkategorie, a to 1. kryptogenní embolismus, 2. jiná kryptogenní, 3. nekompletně vyhodnocená, a 4. neklasifikovatelná z důvodu dvou a více zřejmých mechanismů (4). Automatizovaná verze SSS-TOAST klasifikace, tzv. CCS (Causative Classification System) klasifikace, je bezplatně dostupná pro akademické instituce na webových stránkách <https://ccs.mgh.harvard.edu>. Bylo dokumentováno, že snižuje intra- a interindividuální variabilitu klasifikace, a představuje tak rychle dostupný a spolehlivý nástroj vhodný i pro multicentrické studie (5).

Zastoupení jednotlivých podtypů iCMP je v různých souborech pacientů udáváno různě. U mladších nemocných je častá kryptogenní iCMP. V našem souboru 736 pacientů průměrného věku 66 ± 11 let (věkové rozmezí 22–80 let, 58 % mužů) s dokumentovanou iCMP, kteří byli v letech 2009–2012 v akutní fázi hospitalizováni v Thomayerově nemocnici v Praze nebo ve Fakultní nemocnici Plzeň, byla nejčastější známou příčinou iCMP embolizace z kardiálního zdroje (obrázek 1).

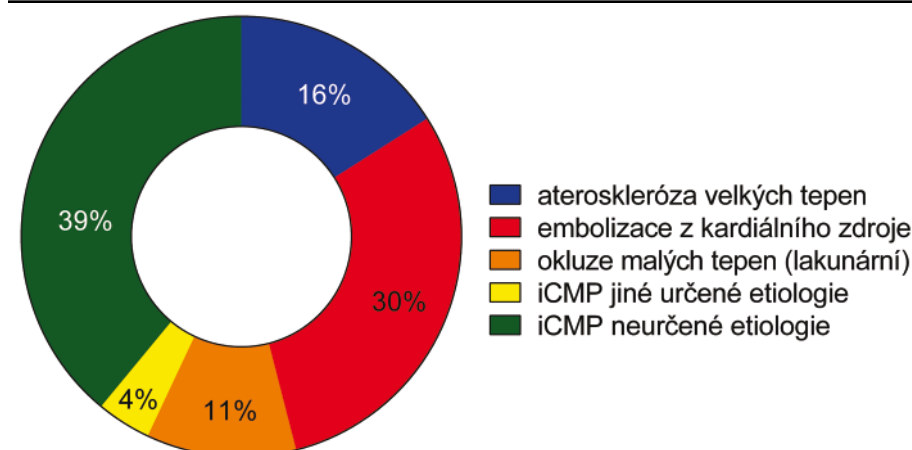
Antitrombotická terapie

V prevenci recidivy iCMP a dalších kardio-vaskulárních příhod je u pacientů s nekardio-embolickou iCMP upřednostněno podávání antiagregační léčby před léčbou antikoagulační.

Podle evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (6) i doporučení European Stroke Organisation (7) je terapie kombinací kyseliny acetylsalicylové (ASA) a dipyridamolu nebo clopidogrelem samotným terapií první volby u pacientů po nekardioembolické iCMP. V recentních doporučeních American Heart Association/American Stroke Association (8) je i samotná ASA lékem první volby stejně jako kombinace ASA/dipyridamol. Volba antia-

gregační terapie by měl být individualizována na základě rizikového profilu (riziko krvácení/ischémie) a snášenlivosti.

V sekundární prevenci po CMP snižuje ASA relativní riziko recidivy CMP o 15 % (9). Účinnost ASA je srovnatelná pro dávky v rozmezí 50–1 500 mg, přičemž se stoupající dávkou roste riziko gastrointestinálního krvácení. Ve studii CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) (10) byl u osob po IM, iCMP nebo s ischemickou chorobou dolních končetin clopidogrel mírně účinnější než ASA v prevenci sledovaných kardiovaskulárních příhod ($p = 0,043$). V analýze podskupin byl účinek clopidogrelu u osob po iCMP srovnatelný s ASA

Obrázek 1. Zastoupení podtypů iCMP v našem souboru 736 hospitalizovaných pro první iCMP (podle klasifikace TOAST)

($p = 0,26$). Studie CAPRIE však nebyla navržena k určení superiority clopidogrelu. Ve studii PROfESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes) (11) byl clopidogrel stejně účinný jako kombinace ASA/dipyridamol. Ve srovnání s ASA je podávání clopidogrelu spojeno s nižším rizikem gastrointestinálního krvácení, ale vyšším rizikem průjmu a vyrážky (rash). Ve studii ESPRIT (Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial) byla kombinace ASA/dipyridamol účinnější než terapie samotnou ASA (12). Kombinační terapie zabránil 1 příhodě ze 100 léčených po dobu jednoho roku. Nejčastějším nežádoucím účinkem dipyridamolu je bolest hlavy. Vzhledem k nežádoucím hematologickým účinkům se v současné době v sekundární prevenci iCMP upouští od podávání ticlopidinu.

Antikoagulační terapie

Pacienti s fibrilací síní

Pacienti s recentní iCMP a fibrilací síní mají vysoké riziko recidivy iCMP, které se pohybuje v rozmezí 7–10 % za rok (13). Toto riziko je nejvyšší v prvním měsíci. U většiny pacientů s iCMP a fibrilací síní se proto doporučuje zahájit antikoagulační terapii do 14 dní od začátku neurologických symptomů (7). Výjimku tvoří pacienti s vysokým rizikem hemoragické konverze (velké ischemické ložisko, přítomnost hemoragické transformace při vstupních vyšetřeních mozku pomocí zobrazovacích metod, nekontrolovaná hypertenze, vysoké riziko krvácení), u kterých je vhodné začít s antikoagulační terapií až po 14 dnech od vzniku neurologických příznaků. Nejdéle užívaným perorálním antikoagulačním lékem je warfarin (antagonista vitamínu K). Nevýhodou terapie warfarinem je interindividuální variabilita účinku, riziko lékových i potravinových interakcí, úzké terapeutické okno a nutnost laboratorní monitorace (stanovení protrombinového času). Doporučená cílová hodnota mezinárodního normalizačního poměru (International Normalization Ratio, INR) u pacientů s fibrilací síní je v rozmezí 2 až 3, běžný pacient se v průměru pohybuje z jedné třetiny mimo terapeutické rozmezí INR.

V současné době nejsou žádné důkazy o tom, že vyšší INR u pacientů s fibrilací síní a iCMP vzniklou s INR v terapeutickém rozmezí je spojeno s nižším rizikem recidivy iCMP. U pacientů po iCMP/transitorní ischemické atace (TIA) snižuje terapie warfarinem relativní riziko recidivy iCMP o 66%. Terapie warfarinem u pacientů s fibrilací síní je o 40 % účinnější než terapie ASA (14) nebo kombinace ASA s clopidogrelem (15). Léčba warfarinem je relativně bezpečná. Roční výskyt

velkého krvácení u pacientů léčených warfarinem je 1,3 % a 1 % u pacientů užívajících placebo.

Alternativou terapie warfarinem jsou přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a plazmatického faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban). Tato nová antikoagulantia jsou srovnatelně účinná nebo účinnější než warfarin a mají lepší bezpečnostní profil. Jejich základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1. Nová antikoagulantia jsou v ČR hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění u pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu, tj.: a) nemožnost pravidelných kontrol INR; b) nežádoucí účinky při léčbě warfarinem; c) nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0, tzn. 2 ze 6 měření nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí; d) rezistence na warfarin, tj. nutnost podávat denní dávku vyšší než 10 mg. Použití nových antikoagulantů je kontraindikováno v případě hypersenzitivity na léčivou látku, aktivního klinicky významného krvácení, jaterního onemocnění spojeného s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (Child-Pugh B a C), chronickým renálním onemocněním (clearance kreatininu <30 ml/min v případě dabigatranu a <15 ml/min v případě rivaroxabanu a apixabanu) a stavů spojených s významným rizikem závažného krvácení (např. recentní ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, recentní poranění mozku nebo míchy, intrakraniální krvácení v nedávné době).

Další indikace antikoagulační terapie

Tříměsíční terapie warfarinem s cílovým INR 2–3 je indikována u pacientů s akutním infarktem myokardu komplikovaným nástěnným trombem a iCMP. Léčba warfarinem v této skupině pacientů snižuje riziko kardioembolizační iCMP o 48 % ve srovnání s ASA (16). Antikoagulační terapie ≥ 3 měsíce je doporučena i u osob s iCMP, sinusovým rytmem a nálezem trombu v levé síni nebo v levé komoře. Dalšími indikacemi antikoagulační terapie v sekundární prevenci iCMP jsou foramen ovale patens v kombinaci s potvrzenou hlubokou žilní trombózou, spontánní trombóza žilních splavů a recidivující kryptogenní iCMP u osob s vrozenou trombofilií. V současné době není jasné, zda u osob s extrakraniální disekcí karotické nebo vertebrální tepny je antikoagulační terapie stejně účinná nebo účinnější než antiagregační terapie.

Léčba hypertenze

Léčba hypertenze je patrně nejdůležitější intervencí v rámci sekundární prevence iCMP. U dosud

neléčených pacientů s iCMP nebo TIA, kteří mají v prvních několika dnech po příhodě systolický krevní tlak (TK) ≥ 140 nebo diastolický TK ≥ 90 mm Hg, se doporučuje zahájit farmakologickou léčbu hypertenze. Podobně je po několika dnech doporučováno znovuzahájení antihypertenzní léčby u pacientů, kteří byli již před iCMP medikamentózně léčeni pro hypertenzi a jejich medikamentózní léčba hypertenze byla v akutní fázi iCMP přerušena, protože pro její přínos v akutní fázi iCMP stále chybí důkazy; léčba hypertenze je v akutní fázi doporučována pouze při hodnotách TK > 220/120 mm Hg. V současné době chybí důkazy, jakým cílovým hodnotám snižovat TK po iCMP (17). Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze navrhuji cílové hodnoty pro pacienty po CMP < TK 140/90 mm Hg (18); u starších nemocných je možno akceptovat i vyšší hodnoty TK. V léčbě hypertenze lze užít všechna antihypertenziva za předpokladu účinného snížení TK.

Léčba dyslipidemie

Velké klinické studie se statiny u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem prokázaly snížení incidence CMP. Řada doporučení (6, 8, 18) se shoduje v tom, že pacienti po iCMP mají být léčeni statiny, ačkoliv přímé přesvědčivé důkazy pro toto doporučení zatím chybí. U pacientů po CMP dosud jediná velká klinická studie (SPARCL, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (19) prokázala snížení recidivy CMP o 16 % u pacientů léčených statiny (atorvastatin 80 mg vs placebo). Návrh studie nerozlišoval mezi iCMP a hemoragickou CMP jako příhodou podmiňující zařazení do studie. Významným nálezem studie SPARCL byla vyšší incidence hemoragických CMP u pacientů léčených statiny. Podobně v Heart Protection Study (HPS) (20) byla nalezena vyšší incidence hemoragických CMP u pacientů s již proběhlou CMP před randomizací. Nelze vyloučit, že rizikovou skupinu představují pacienti s předchozím intracerebrálním krvácením, u nichž by měly být statiny podávány uvažlivě. Žádná klinická studie dosud neporovnávala více a méně agresivní snížení LDL-cholesterolu u pacientů po iCMP (17), nicméně doporučená cílová hodnota pro LDL-cholesterol je minimálně < 2,5 mmol/l (8), event. < 1,8 mmol/l.

*Práce byla podpořena grantem
IGA MZ ČR č. NT 12102–4.*

Literatura

1. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735–2740.

2. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, et al. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003; 34: 1364–1369.
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
4. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58: 688–697.
5. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38: 2979–2984.
6. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
8. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
9. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, et al. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248–1253.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
11. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238–1251.
12. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.
13. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–554.
14. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262.
15. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
16. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–974.
17. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Blood pressure and low-density lipoprotein-cholesterol lowering for prevention of strokes and cognitive decline: a review of available trial evidence. *J Hypertens* 2014; 32: 1741–1750.
18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
19. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
20. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767.

Článek přijat redakcí: 8. 9. 2014
Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2015

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Centrum kardiiovaskulární prevence 1. LF UK a TN
Václavská 800, 140 59 Praha 4
renata.cifkova@ftn.cz
