proLékaře.cz | 29.3.2024

Obrázky plátů a fixní kombinace léků pro lepší kardiovaskulární prevenci

Pictures of plaques and fixed drug combination for better cardiovascular prevention

Jan Piťha

Interní klinika FN Motol a Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

✉ **doc. MUDr. Jan Piťha, CSc.** | jan.pitha@fnmotol.cz | www.fnmotol.cz a www.ikem.cz

Klíčová slova
adherence k léčbě
fixní kombinace léků
preklinická ateroskleróza
zobrazovací metody

Key words
compliance to therapy
imaging methods
preclinical atherosclerosis
fixed combinations of drugs

Abstrakt
U většiny pacientů je možné výrazně snížit riziko kardiovaskulárních příhod pouze na základě dobré ambulantní péče. V běžné praxi však stále zůstává značná část pacientů ve vyšším riziku pro nedostatečný efekt léčby. To je způsobeno jednak příliš opatrným přístupem lékařů, jednak menší spoluprací pacientů. Velmi zajímavou oblastí výzkumu aterosklerotických změn je jejich sledování neinvazivními metodami především u asymptomatických osob. I když se stále jedná o rozvíjející se oblast, mohla by již nyní zásadně přispět ke zlepšení spolupráce pacientů a to informováním pacientů o přítomnosti aterosklerotických změn zobrazených sonografickým vyšetřením karotických a femorálních arterií, případně o vyšším kalciovém skóre koronárních tepen stanovených počítačovou tomografií. Tento postup spolu s využitím fixních kombinací antihypertenzív a hypolipidemik v jedné tabletě by se mohl stát velice účinným nástrojem ke zlepšení adherence pacientů k terapii i změně životního stylu.

Abstract
In the majority of patients, the risk of cardiovascular events can be reduced by appropriate outpatient care. Nevertheless, in common practice, significant proportion of patients are still left at rather high risk because of insufficient management due to inappropriately cautious approach of some physicians and not ideal cooperation of substantial proportion of patients. Challenging field of atherosclerosis research is its detection by non-invasive methods especially in asymptomatic persons. While still mainly area of interesting research, it could become one of main contributions in improving patients' cooperation. Specifically, patients are informed about the presence of atherosclerotic changes presented by imaging methods (sonographic pictures of the plaques in carotid and femoral arteries, or by increased calcium score of coronary arteries detected by computed tomography). Combination of this approach with fixed combination of antihypertensive and hypolipidemic drugs in one tablet could become a very potent tool how to improve patient adherence to therapy and lifestyle changes.

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
21. 9. 2018
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
1. 10. 2018

Úvod

Je vám 58 let, cítíte se dobře a nezabýváte se problematikou aterosklerózy. Nicméně se dozvíte, že nejčastější příčinou úmrtí v naší populaci jsou klinické komplikace aterosklerotického procesu, tedy infarkty myokardu a ischemické mozkové příhody. Na základě této informace chcete zjistit, jaké je vaše riziko. Požádáte kolegy, kteří se touto problematikou zabývají, o konzultaci. Ti se vás zeptají na přítomnost kardiovaskulárních příhod ve vaší rodině, zeptají se, zda kouříte, jak jste tělesně aktivní, co jíte, zda trpíte nějakým onemocněním a jaké léky užíváte. Zváží vás, změří vaší výšku a obvod pasu, krevní tlak a odeberou krev na hladinu krevních lipidů a glykemie. Vaše hlavní nálezy ve stručnosti vypadají takto: otec zemřel v 59 letech náhlou smrtí s podezřením na infarkt myokardu. Vy žádným zjevným kardiovaskulárním ani jiným onemocněním netr-

proLékaře.cz | 29.3.2024

píte. Nemáte alergie a neužíváte pravidelně žádné léky. Kouříte přibližně 15 cigaret denně 25 let, nevíte o diabetes mellitus, hypertenzi ani o závažné dyslipidemii. Při poslední preventivní prohlídce vám lékař řekl, že máte hraničně vyšší krevní tlak a mírně vyšší hladiny krevních lipidů a doporučil vám přestat kouřit, méně solit a omezit tučná jídla. Měříte 178 cm, vážíte 96 kg a váš obvod pasu činí 108 cm, krevní tlak máte opakovaně 150–160/100–105 mm Hg, a tepovou frekvenci 76–78/min, pravidelnou. Vaše fyzikální vyšetření je v normě, nemáte šelesty nad tepennými řečišti, nemáte známky dyslipidemie typu xantomů, xantelazmat a podobně. Vaše základní laboratorní vyšetření vypadá následovně: celkový cholesterol: 6,8, triglyceridy: 2,9, HDL-cholesterol: 1,02, LDL-cholesterol: 4,33 a glykemie nalačno: 5,8 mmol/l. Ostatní biochemické hodnoty i hodnoty krevního obrazu jsou v normě.

Na základě výsledků těchto vyšetření vám lékař sdělí, že vaše riziko podlehnout smrtelné kardiovaskulární příhodě v následujících 10 letech je poměrně vysoké. Jako důkaz vám ukáže barevné tabulky, ve kterých se hodně červenáte, jste-li muž (přibližně 18% riziko), o něco méně, ale přece jste-li žena (přibližně 6% riziko) případně vás nechá si riziko vypočítat samostatně [1]. Na základě těchto čísel vám doporučí okamžitě a zcela přestat kouřit, mít 1krát v týdnu pravidelně vegetariánský den, vyhýbat se sladkým nápojům, sladkostem a bílému pečivu a pohybovat se nejméně 4krát týdně 30 minut. Sdělí vám, jaké hodnoty jsou pro vás optimální (tab. 1).

Dále vás objedná k nutričnímu terapeutovi k podrobnější analýze a nápravě vašich dietních návyků. Kolegy také velmi znepokojí, že máte poměrně vysokou hladinu cholesterolu, nadšeni nejsou ani hladinami vašich triglyceridů a další vrásky na čele jim dělají opakovaně vyšší hodnoty krevního tlaku. Údaj o náhlém úmrtí ve vaší rodině před 60. rokem věku také vzbuzuje obavy. Proto vám záhy nasadí dva léky, jeden ráno na snížení hodnot krevního tlaku, jeden večer na snížení hodnot cholesterolu. Máte je užívat trvale. Protože krevní tlak máte i při dalších kontrolách stále vyšší doporučí ještě další lék na jeho snížení. Všechny uvedené kroky jsou založeny na nejlepších v současné době zjistitelných faktech. Nicméně, nabízené řešení – změnit řadu již zaběhnutých návyků, omezit či zcela vynechat některá vaše potěšení a doživotně brát léky, naopak znepokojí vás. Navíc se dočtete v různých médiích, že s těmi fakty to zase není tak jisté. Ohledně diet „odborníci" prakticky každý rok doporučují něco jiného, tu vynechat tuky, tu cukry. Léky, které vám dávají (statiny), jsou poměrně nebezpečné a při jejich užívání mizí svaly, játra, slinivka a paměť. Zkrátka celý ten humbuk okolo cholesterolu, krevního tlaku a dalších rizikových faktorů je živen chamtivými lékaři a vědci uplacenými ještě chamtivějšími společnostmi, které na tomto strašení založily své podnikání. I s tím kouřením to není tak horké. Stačí ho mírně omezit; přestat příliš rychle a úplně by znamenalo takový šok, že byste to nemusel(a) přežít, zvláště když kouříte již nejméně 25 let. Prostě se jedná o určité spiknutí, které naštěstí odhalili poctiví investigativní žurnalisté díky poctivým lékařům a vědcům, kteří se sice nikdy podobnou tématikou podrobněji nezabývali, ale vědí jistě, že téměř nic ze současných doporučení není vhodné dodržovat tak, jak je doporučováno lékařskými autoritami.

Svěříte se se svými pochybnostmi dalšímu lékaři z oboru, který vám v klidu ukáže souhrn toho, co publikuje ohromné množství lékařů a vědců, kteří se danou problematikou zabývají, včetně (sebe)kritického hodnocení řady aspektů,

Tab. 1 | Optimální stav rizikových faktorů

rizikový faktor	optimální stav/hodnoty	způsob ovlivnění
kouření	nekouřit vůbec	poradna pro kuřáky pomoc v podobě nikotinových náplastí, léků, elektronických cigaret
obvod pasu	ženy < 80 cm muži < 94 cm	pravidelná pohybová aktivita – nejméně 3krát týdně 30–45 min omezení sladkostí ve stravě
BMI: tělesná hmotnost (kg)/výška (m)^2	18–26 kg x m^{-2}	
krevní tlak	< 140/90 mm Hg	zajištění přiměřených hodnot: přísun soli < 8 g denně (ideálně < 5 g) úprava tělesné hmotnosti pohybová aktivita podávání antihypertenziva
vyšší hladiny LDL-C	< 3,5 mmol/l < 1,8 mmol/l (při již přítomném aterosklerotickém onemocnění, např. ischemické chorobě srdeční) < 1,3 mmol/l (při dalších rizikových faktorech)	1–2krát týdně vegetariánský den méně živočišných a více rostlinných tuků Při již přítomném aterosklerotickém onemocnění u většiny pacientů vhodné podávat statiny, případně v kombinaci s ezetimibem, případně i novější léky – inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9

BMI – body mass index/index tělesné hmotnosti **LDL-C** – LDL-cholesterol

proLékaře.cz | 29.3.2024

které ještě nejsou zcela známy. Pochopíte, že lékařů a vědců publikujících v této oblasti v zásadě shodné práce je tolik, že všechny podplatit by bylo poměrně složité. Skutečně řadou kvalitních studií je prokázáno například, že:

- Středomořská dieta ve studii Predimed [2] skutečně snížila významně výskyt kardiovaskulárních příhod. Přísnější, až veganská dieta, „Portfolio" i její mírnější varianty [3] jsou skutečně schopné snížit aterogenní LDL-cholesterol i zánětlivé parametry podobně jako střední dávky středně účinných statinů
- Naprostá většina studií se statiny, případně s dalšími staršími i novějšími postupy snižující LDL-cholesterol [4] prokázala jasný a dlouhodobý efekt na redukci kardiovaskulárních příhod a nevedla k většímu výskytu nežádoucích účinků.
- Přestat s kouřením okamžitě a zcela je jediná možnost, jak zlepšit vaše vyhlídky, a doloží to opět spolehlivými a opakovaně zdůrazňovanými daty [5].
- Pokud nechcete číst mnoho článků, nabídne vám poslední doporučení společností, která se touto problematikou dlouhodobě zabývají [6] případně jejich český souhrn a interpretaci [7].

To vás na chvíli uspokojí, ale po několika měsících či letech opět začnete pochybovat, navíc některá media se nevzdávají a čile pokračují ve zpochybňování opatření, která by vám měla prodloužit a zkvalitnit život, ale zatím vám ho komplikují. Cítíte se stejně, jenom musíte myslet na to, že každý den musíte užívat několik léků, ráno i večer a celý den je často rušen úvahami o tom, abyste na žádný nezapomněl(a). Opět vše konzultujete. Další kolega, dlouhodobě působící v oboru, připustí určité pochybnosti u individuálního stanovení rizika – každý pacient je jiný a třeba zrovna vy máte vrozeně odolné cévy proti kouření, krevnímu tlaku a vysokému cholesterolu (po mamince, které je nyní 80 let a je zdráva). Jako určité řešení Vám nabídne sonografické vyšetření karotických a femorálních tepen, případně vyšetření kalcifikace koronárních tepen výpočetní tomografií. Co vám toto řešení může nabídnout? Poměrně hodně zvláště v kombinaci s dalším novějším přístupem k preventivní léčbě dyslipidemie a hypertenze.

Dva možné přínosy detekce preklinické aterosklerózy

První přínos je, že pokud se při ultrasonografickém vyšetření skutečně objeví pláty v karotické arterii či ve femorálních tepnách, dle jejich počtu [8] a/nebo ultrasonografických charakteristik, je možné kardiovaskulární riziko upřesnit [9]. Podobně je tomu například u kalciového skóre koronárních tepen > 300 (Agatstonových) jednotek [10]; nicméně i když toto vyšetření je nejlépe standardizované, znamená pro pacienty určitou zátěž rentgenovým zářením. Přínos těchto vyšetření k lepšímu určení kardiovaskulárního rizika je stále intenzivně zkoumán a jeho skutečný přínos diskutován [11], nicméně ač zajímavý, není hlavním předmětem tohoto článku.

Druhý možný přínos je nejméně stejně zajímavý. Jedná se o to, zda se při vědomí již prokázaných aterosklerotických změn změní, tedy zlepší, přístup pacientů k dodržování režimových opatření a k užívání doporučené medikace. Jinými slovy, ačkoli celkově můžeme nález vícečetných plátů u asymptomatické osoby považovat za negativní, důležitým aspektem je, že tuto informaci můžeme využít i pozitivně. Z toho pohledu je již poměrně dost známo o výchovném efektu nálezu plátů při ultrasonografickém vyšetření karotických a/nebo femorálních tepen [12–14], včetně obdarování pacientů obrázkem jejich plátu, který měl výrazný vliv na omezení kouření [15]. Podobné informace máme i o efektu

Tab. 2 | Vyšetření využívaná k určení cévního postižení u asymptomatických osob

vyšetření	rizikové hodnoty	poznámky
klinicky běžně používané možné použít i pro zvýšenou spolupráci pacientů		
poměr systolických krevních tlaků: kotník/paže	< 0,9 *a* > 1,3	dostupné, snadné, ale zachycuje až pozdější stadia – obstrukci tepen
ultrasonografické vyšetření karotických a femorálních tepen	fokální zesílení > 1,2 mm/ plát	poměrně dostupné, časný záchyt, nutný zkušený ultrasonografista, nepříliš standardizováno
kalciové skóre koronárních tepen (výpočetní tomografie)	> 300 Agatstonových jednotek	nejlépe standardizované, ale hůře dostupné, radiační zátěž
převážně experimentální		
rychlost šíření pulzní vlny	> 10 m/s	reflektuje sníženou poddajnost tepen, prokázána slušná korelace s následnými klinickými příhodami především u pacientů s renálním selháním, diabetes mellitus, hůře dostupné
měření endoteliální dysfunkce	reaktivní hyperemický index < 2,0	velice citlivá metoda, stále vysoká variabilita, hůře dostupné – stále převládá experimentální využití
zobrazení magnetickou rezonancí	přítomnost komplikovaných plátů – jejich struktura	výborné pro výzkum stability plátů, pro běžnou praxi zatím nedostupné

proLékaře.cz | 29.3.2024

nálezu vyššího kalciového skóre koronárních tepen při výpočetní tomografii [16]. Na základě těchto informací skutečně pacienti více přestávali kouřit, více snižovali váhu a více užívali hypolipidemickou léčbu, konkrétně statiny [17]. Vzhledem k poměrně snadné dosažitelnosti především ultrasonografických vyšetření je to jedna z cest, jak zlepšit spolupráci pacientů. Ke zvýšení spolupráce pacientů je možné využít i informací o abnormálních nálezech i u dalších vyšetření. Část vyšetření je však stále považována za převážně výzkumná a zatím nevhodná pro běžnou klinickou praxi. Jaká nejčastější vyšetření jsou v současnosti hodnocena, je ukázáno v tab. 2. Navíc možná spíše než jednorázové ultrasonografické vyšetření by opakované ultrasonografické vyšetření (1krát za 2–3 roky) mohlo více stimulovat pacienty k lepší spolupráci; příkladem jsou opakované návštěvy/kontroly v primární péči i bez ultrasonografického vyšetření, které tento efekt měly [18].

Zjednodušení terapie

Dalším významným krokem v oblasti zvýšení spolupráce pacientů je snížení denního počtu tablet. Jak již bylo zmíněno, pro skutečně účinnou terapii je nezbytné, aby pacienti užívali léky dlouhodobě a pravidelně. Nicméně s narůstající dobou užívání podstatná část pacientů léky brát přestane (uvádí se až desítky procent během několika let) a jsou známy i faktory, které k tomu vedou [19]. Tato varovná čísla se týkají především hypolipidemik/statinů a antihypertenzív. Ačkoli se jedná o časem a studiemi zcela prověřené léky, většina pacientů při jejich užívání necítí žádnou subjektivní úlevu a, jak bylo naznačeno v úvodu, vnímají užívání léků spíše jako zátěž než pomoc. Na téma kontroly užívání léků, která by měla vést ke zlepšení jejich spolupráce, již vyšla řada doporučení, včetně sofistikovaných metod měření hladin léků v krvi [20,21]. Lepší než všechny kontrolní mechanizmy je samozřejmě přimět k trvalé spolupráci samotné pacienty, a to již od počátku léčby, tomuto tématu jsme se již v AtheroReview podrobněji věnovali [22].

Nicméně kromě kontroly, jak pacienti léky skutečně užívají, případně jejich aktivizace názornými ukázkami přítomnosti aterosklerózy v jejich tělech ultrasonografickými metodami, můžeme pacientům vyjít vstříc i vhodným výběrem a kombinací léků, především statinů a antihypertenziv. Kromě preferování dlouhodobě působících léků, které je možné brát pouze 1krát denně lze v posledních letech nabídnout i kombinaci více antihypertenzív v jedné tabletě, dokonce i kombinaci antihypertenzív a statinů v jedné tabletě. Studie s ovlivněním například hypertenze vypadají velice nadějně [23] i když klinický efekt ještě musí být potvrzen v dlouhodobějších studiích [24]. Jedná se v zásadě o již v minulosti často diskutovaný a nyní znovuobjevovaný projekt kombinace antihypertenzní, hypolipidemické, a dokonce antiagregační terapie do jedné tablety: „polypilulky" [25]. I když význam antiagregace u asymptomatických osob byl významně zpochybněn i na základě poslední rozsáhlé randomizované studie [26], kombinace antihypertenzív a statinů se stále jeví jako naprosto oprávněná a logická. Z hlediska praktického využití těchto kombinací je nutné zmínit, že „velké statiny" (atorvastatin, rosuvastatin i simvastatin) lze podávat v ranních hodinách, a díky jejich dlouhému poločasu jejich účinnost tím není významné ovlivněna. Není tedy třeba trvat na jejich večerním podávání, jak bylo dříve doporučováno.

Závěr

Vzhledem k výše uvedenému se tedy nabízí velmi mocná kombinace dvou léčebných postupů ke zlepšení spolupráce rizikových osob a pacientů ohrožených kardiovaskulárními příhodami. Jednak je možné konkrétní osobě doslova ukázat skutečnou přítomnost aterosklerotických změn, což by mohlo mít větší dopad, než někdy abstraktnější čísla. Jednak je možné nabídnout kromě režimových opatření i rozumnou farmakoterapii – tedy malou a jednoduše kontrolovatelnou denní dávku tablet, ideálně jednu tabletu denně. Jistě bude vhodné doplnit studie s dlouhodobým vyhodnocením klinického přínosu tohoto kombinovaného přístupu. Nicméně, než budou známy výsledky logistických regresí, c-statistik a další sofistikovaných analýz, případně, pokud tyto dobře dopadnou, než budou jejich výsledky součástí oficiálních doporučení, je možné u individuálních pacientů tento přístup uplatnit již nyní. Jinými slovy máme v současnosti to štěstí mít k dispozici poměrně rozsáhlý arzenál dostupných, především sonografických, zobrazovacích metod a fixních kombinací léků, kterými můžeme příznivě ovlivnit osud našich pacientů. Hlavním úkolem je přesvědčit naše kolegy a pacienty o této skutečnosti. Kombinace lepší informovanosti o přítomnosti aterosklerotických změn u individuálních pacientů a zlepšení adherence pomocí kombinací léků v jedné tabletě je dosažitelnou cestou, jak prevenci kardiovaskulárních příhod výrazně zlepšit již v současnosti.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001") a projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

Literatura

1. SCORE algoritmus pro výpočet desetileté pravděpodobnosti fatální kardiovaskulární příhody založený na Weibullově modelu. Dostupné z WWW: <https://www.ikem.cz/cs/score-algoritmus-pro-vypocet-desetilete-pravdepodobnosti-fatalni-kardiovaskularni-prihody-zalozeny-na-weibullove-modelu/a-2177>.

2. Estruch R, Ros, E, Salas-Salvadó J et al. [PREDIMED Study Investigators]. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013; 368(14): 1279–1290. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>. Erratum in N Engl J Med 2014; 370(9): 886.

3. Keith M, Kuliszewski MA, Liao C et al. A modified portfolio diet complements medical management to reduce cardiovascular risk factors in diabetic patients with coronary artery disease. Clin Nutr 2015; 34(3): 541–548. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.06.010>.

proLékaře.cz | 29.3.2024

4. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016; 388(10059): 2532–2561. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(16)31357–5>. Erratum in Department of Error. [Lancet. 2017].

5. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol 2004; 43(10): 1731–1737. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.047>.

6. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.

7. Vrablík M, Piťha J, Bláha VI et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. AtheroRev 2017; 2(3): 185–193.

8. Cournot M, Bura A, Cambou JP et al. Arterial ultrasound screening as a tool for coronary risk assessment in asymptomatic men and women. Angiology 2012; 63(4): 282–288. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0003319711414865>.

9. Griffin M, Nicolaides A, Tyllis T et al. Carotid and femoral arterial wall changes and the prevalence of clinical cardiovascular disease. Vasc Med 2009; 14(3): 227–232. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X08101542>.

10. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. JACC Cardiovasc Imaging 2015; 8(5): 579–596. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.006>.

11. Zaid M, Fujiyoshi A, Kadota A et al. Coronary Artery Calcium and Carotid Artery Intima Media Thickness and Plaque: Clinical Use in Need of Clarification. J Atheroscler Thromb 2017; 24(3): 227–239. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV16005>.

12. Rodondi N, Collet TH, Nanchen D et al. Impact of carotid plaque screening on smoking cessation and other cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2012; 172(4): 344–352. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1326>.

13. Wyman RA, Gimelli G, McBride PE et al. Does detection of carotid plaque affect physician behavior or motivate patients? Am Heart J 2007; 154(6): 1072–1077. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.046>.

14. Korcarz CE, DeCara JM, Hirsch AT et al. Ultrasound detection of increased carotid intima-media thickness and carotid plaque in an office practice setting: does it affect physician behavior or patient motivation? J Am Soc Echocardiogr 2008; 21(10): 1156–1162. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2008.05.001>.

15. Bovet P, Perret F, Cornuz J et al. Improved smoking cessation in smokers given ultrasound photographs of their own atherosclerotic plaques. Prev Med 2002; 34(2): 215–220. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/pmed.2001.0976>.

16. Johnson JE, Gulanick M, Penckofer S et al. Does knowledge of coronary artery calcium affect cardiovascular risk perception, likelihood of taking action, and health-promoting behavior change? J Cardiovasc Nurs 2015; 30(1): 15–25. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/JCN.0000000000000103>.

17. Kalia NK, Cespedes L, Youssef G et al. Motivational effects of coronary artery calcium scores on statin adherence and weight loss. Coron Artery Dis 2015; 26(3): 225–230. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000207>.

18. Warren JR, Falster MO, Tran B et al. Association of Continuity of Primary Care and Statin Adherence. PLoS One. 2015;10(10):e0140008. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140008>.

19. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med 2005;165(10): 1147–1152. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.

20. Halava H, Korhonen MJ, Huupponen R et al. Lifestyle factors as predictors of nonadherence to statin therapy among patients with and without cardiovascular comorbidities. CMAJ 2014; 186(12): E449-E456. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.131807>.

21. Epstein RS. Medication adherence: hope for improvement? Mayo Clin Proc 2011; 86(4): 268–270. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2011.0123>.

22. Piťha J. Jak (s)tvořit spolupracujícího pacienta pro antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu. [How to create cooperative patient for antihypertensive and hypolipidemic therapy]. Vnitr Lek 2017; 63(4): 272–276.

23. Kawalec P, Holko P, Gawin M et al. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci 2018; 14(5): 1125–1136. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2018.77561>.

24. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Cochrane Database Syst Rev 2017; (3): CD009868. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009868.pub3>.

25. Selak V, Webster R, Stepien S et al. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. Heart 2018. pii: heartjnl-2018–313108. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2018–313108>.

26. [ASCEND Study Collaborative Group]. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>.